



**HAL**  
open science

# La leishmaniose au Maroc : présentation, épidémiologie et stratégies de lutte

Abdelkader Zeroual

► **To cite this version:**

Abdelkader Zeroual. La leishmaniose au Maroc : présentation, épidémiologie et stratégies de lutte. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03849796

**HAL Id: dumas-03849796**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03849796v1>**

Submitted on 12 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année : 2023

Thèse n° 9

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par ZEROUAL Abdelkader

Né le 25 Avril 1995 à Asnières-Sur-Seine

Le 18 Octobre 2022

**La leishmaniose au Maroc : Présentation,  
Épidémiologie et Stratégies de lutte**

Sous la Direction du Professeur Loïc Riviere

M. Rivière Loïc – Professeur d'université - Président et Directeur de thèse

Mme Passagne Isabelle – Maître de conférences universitaires – Membre du jury

Mme Tournamille Marie – Docteur en Pharmacie et maître de stage- Membre  
du jury

# Remerciements

Je souhaite remercier mon directeur de thèse et président de jury, le Professeur Loïc Rivière, pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer ma thèse et me conseiller dans mon travail.

Je souhaite remercier le Professeur Isabelle Passagne et le Docteur Marie Tournamille d'avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse.

Je souhaite remercier, l'ensemble des enseignants chercheurs de l'UFR de Pharmacie de Bordeaux, de nous avoir inculqué et partagé leurs connaissances afin d'exercer notre beau métier.

Je souhaite remercier le Professeur Souâd Bouhout, chef de service des maladies parasitaires et membre de la direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies au sein du ministère de la santé au Maroc, de m'avoir aidé à récupérer les données épidémiologiques du pays.

Je souhaite remercier toute l'équipe de la Pharmacie des Capucins, à commencer par les titulaires qui m'ont accueillie et formé depuis ma 2<sup>ème</sup> année d'études. Merci aux pharmaciens et préparateurs qui m'ont été d'une grande aide et d'excellents conseils.

Merci à mes amis étudiants Sidali, Kamel et Abdallah, vous avoir été très importants pour moi. Vous être comme frères Cedriic!

Je souhaite remercier toutes les personnes que j'ai pu rencontrer dans ma vie et qui ont pu me soutenir.

Merci à Ranya qui saura se reconnaître, merci de supporter mes blagues pourries et d'être là !

Je souhaite remercier mes parents et surtout maman qui m'a toujours soutenue au quotidien et accompagnée dans mes choix professionnels. Merci maman d'être là pour moi !

# Table des matières

## 1 TABLE DES MATIERES

<b>1.</b>	<b>La leishmaniose, une pathologie résurgente .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1</b>	<b>Histoire de la leishmaniose .....</b>	<b>9</b>
1.1.1	La leishmaniose et la préhistoire (1) .....	9
1.1.2	La leishmaniose, l'ancien monde et le nouveau monde .....	12
<b>2</b>	<b><i>Le parasite</i> .....</b>	<b>14</b>
2.1.1	Taxonomie .....	14
2.1.2	Morphologie .....	16
2.1.3	Cycle de Leishmania .....	19
<b>3</b>	<b><i>Le Vecteur</i> .....</b>	<b>20</b>
1.	Taxonomie (15) .....	20
2.	Morphologie (16) .....	21
3.2.1	La tête .....	22
3.2.2	Le thorax .....	22
3.2.3	L'abdomen .....	23
3.	Cycle de vie du phlébotome .....	24
3.3.1	l'oeuf .....	24
3.3.2	La larve .....	25
3.3.3	La nymphe .....	27
	.....	28
4.	Terrain du phlébotome .....	28
<b>4</b>	<b><i>physiopathologie : aspect clinique, immunologie, diagnostic</i> .....</b>	<b>29</b>
1.	Aspect clinique .....	29
4.1.1	Leishmaniose cutanée .....	29
4.1.2	leishmaniose viscérale (24) .....	30
2.	immunologie (25) .....	31
4.2.1	Leishmaniose et VIH .....	36
3.	diagnostic .....	38
4.3.1	diagnostic de la leishmaniose cutanée .....	38
4.3.2	Diagnostic de la leishmaniose viscérale .....	41
<b>5</b>	<b><i>Epidémiologie</i> .....</b>	<b>47</b>
1.	INTERET MEDICAL .....	47
2.	epidémiologie au maroc .....	47
5.2.1	Objectifs de l'étude .....	50

<b>3.</b>	<b>Répartition des effectifs par année .....</b>	<b>50</b>
5.3.1	Répartition de la leishmaniose viscérale à <i>L. infantum</i> .....	50
5.3.2	Répartition de la leishmaniose cutanée à <i>L. tropica</i> .....	51
5.3.3	Répartition de la leishmaniose cutanée à <i>Leishmania major</i> .....	53
<b>4.</b>	<b>Répartition des cas de leishmaniose viscérale en fonction de certains paramètres .....</b>	<b>54</b>
5.4.1	Répartition des cas en fonction de l'âge .....	54
5.4.2	Répartition des cas en fonction du sexe .....	55
<b>5.</b>	<b>Répartitions des cas de leishmaniose cutanée en fonction de certains paramètres .....</b>	<b>55</b>
5.5.1	répartition des cas en fonction de l'espèce.....	55
5.5.2	Répartition en fonction de l'âge .....	56
5.5.3	Répartition des cas en fonction du sexe .....	56
<b>6.</b>	<b>Epidémiologie des co-infections a vih au maroc.....</b>	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>Etude de la région de marrakech-safi .....</b>	<b>62</b>
<b>6</b>	<b><i>LUTTE ET PREVENTION</i> .....</b>	<b>66</b>
<b>1.</b>	<b>Traitements pour la leishmaniose viscérale .....</b>	<b>66</b>
6.1.1	Traitement par voie parentérale .....	66
6.1.2	Traitements par voie orale .....	78
6.1.3	Traitement par immunothérapie .....	81
<b>2.</b>	<b>Traitements Pour la leishmaniose cutanée .....</b>	<b>83</b>
6.2.1	Traitements par voie locale .....	84
6.2.2	Traitements par voie orale .....	85
<b>3.</b>	<b>Stratégies thérapeutiques .....</b>	<b>91</b>
6.3.1	Pour la leishmaniose viscérale (140).....	91
6.3.2	Pour la leishmaniose cutanée (145).....	93
<b>4.</b>	<b>Prévention.....</b>	<b>96</b>
6.4.1	Prophylaxie individuelle .....	96
6.4.2	Prophylaxie collective (147).....	96
6.4.3	Vaccin.....	100
	<b><i>Conclusion</i>.....</b>	<b>102</b>
	<b><i>Annexes</i> .....</b>	<b>103</b>
	<b><i>Bibliographie</i> .....</b>	<b>106</b>

# TABLE DES FIGURES

Figure 1: carte des régions biogéographiques terrestres .....	11
Figure 2: carte des terres émergées au trias .....	11
Figure 3: classification des parasites du genre <i>leishmania</i> .....	16
Figure 4: forme promastigote de <i>Leishmania</i> .....	18
Figure 5: forme amastigote de <i>leishmania</i> .....	18
Figure 6: schéma du cycle d'infection des leishmanioses .....	19
Figure 7: structure du phlébotome .....	21
Figure 8: schéma de la tête du phlébotome .....	22
Figure 9: thorax du phlébotome .....	23
Figure 10: abdomen mâle (gauche) et femelle (droite) .....	24
Figure 11: schéma d'oeuf de phlébotome et oeufs de <i>phlebotomus papatasi</i> .....	25
Figure 12: larve de phlébotome stade 1 .....	26
Figure 13: larve de phlébotome stade 2 .....	26
Figure 14: larve de phlébotome stade 3 .....	26
Figure 15: larve de phlébotome stade 4 .....	27
Figure 16: schéma et image de nymphe de phlébotome .....	28
Figure 17: schéma de l'entrée des promastigotes et de leur transformation en amastigotes .....	31
Figure 18: schéma des lymphocytes dans le thymus .....	33
Figure 19: schéma de l'activation des lymphocytes TCD4 .....	34
Figure 20: Voies d'élimination de <i>Leishmania</i> .....	35
Figure 21: lésions causées par la leishmaniose cutanée .....	38
Figure 22: prélèvement cutané et mise sous lame pour analyse microscopique .....	39
Figure 23: coloration MGG de formes amastigotes dans un macrophage .....	40
Figure 24: enfant atteint de leishmaniose viscérale .....	41
Figure 25: schéma de l'IFI .....	43
Figure 26: schéma des différentes formes de tests ELISA .....	44
Figure 27: différence de résultats positif et négatif par Western Blot .....	45
Figure 28: test rapide IT LEISH .....	46
Figure 29: Répartition des différentes formes de leishmaniose .....	49
Figure 30: histogramme du nombre de cas de leishmaniose à <i>L. infantum</i> .....	51
Figure 31: histogramme du nombre de cas de leishmaniose cutanée à <i>L. tropica</i> .....	52
Figure 32: Histogramme du nombre de cas de leishmaniose cutanée à <i>L. major</i> .....	53
Figure 33: pourcentage de cas de leishmaniose viscérale en fonction de l'âge .....	54
Figure 34: pourcentage de cas de leishmaniose cutanée en fonction de l'espèce de <i>leishmania</i> .....	55
Figure 35: pourcentage de cas de leishmaniose cutanée en fonction du sexe .....	56
Figure 36: répartition des cas de VIH au Maroc .....	57
Figure 37: Répartition des cas de leishmaniose viscérale à <i>L. infantum</i> au Maroc .....	58
Figure 38: Répartition des cas de leishmaniose cutanée suivant l'espèce au Maroc .....	59
Figure 39: Nombre de cas de VIH en fonction du sexe .....	60
Figure 40: carte de la région de marrakech-safi .....	62
Figure 41: Décharge à ciel ouvert .....	65
Figure 42: bâtisse en ruine servant d'écurie .....	65
Figure 43: stibogluconate de sodium .....	66
Figure 44: antimoniate de méglumine .....	66
Figure 45: amphotéricine B .....	68
Figure 46: pentamidine .....	74

<i>Figure 47: paromomycine</i> .....	77
<i>Figure 48: Sitamaquine</i> .....	78
<i>Figure 49: Miltéfosine</i> .....	80
<i>Figure 50: itraconazole</i> .....	85
<i>Figure 51: fluconazole</i> .....	85
<i>Figure 52: azithromycine</i> .....	87
<i>Figure 53: classement des traitements utilisés dans la leishmaniose viscérale</i> .....	91
<i>Figure 54: Questionnaire utilisé dans l'enquête épidémiologique</i> .....	98
<i>Figure 55: Bon d'examen individuel</i> .....	99

# TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Nombre de cas de leishmaniose viscérale à L. infantum en fonction des années .....</i>	51
<i>Tableau 2: nombre de cas de leishmaniose cutanée à L. tropica en fonction des années .....</i>	52
<i>Tableau 3: nombre de cas de leishmaniose cutanée à L. major en fonction des années.....</i>	54
<i>Tableau 4: nombre de cas de leishmaniose viscérale en fonction de l'âge .....</i>	54
<i>Tableau 5: nombre de cas de leishmaniose viscérale en fonction du sexe .....</i>	55
<i>Tableau 6: nombre de cas de leishmaniose cutanée en fonction de l'espece .....</i>	56
<i>Tableau 7: nombre de cas de leishmaniose cutanée en fonction de l'âge .....</i>	56
<i>Tableau 8: nombre de cas de leishmaniose viscérale en fonction des provinces de 2001 à 2020.....</i>	63
<i>Tableau 9: nombre de cas de leishmaniose cutanée en fonction des provinces de 2001 à 2020.....</i>	63
<i>Tableau 10: interaction médicamenteuses de l'amphotéricine B .....</i>	70
<i>Tableau 11: comparaison de posologies entre l'Ambisome et le Fungizone.....</i>	71
<i>Tableau 12: Comparatif ANSM/CRAT pour l'amphotéricine B durant la grossesse et l'allaitement .....</i>	73
<i>Tableau 13: Interactions médicamenteuses de la pentamidine.....</i>	75
<i>Tableau 14: Posologie de la miltéfosine en fonction du type de leishmaniose .....</i>	81
<i>Tableau 15: Pharmacocinétique du fluconazole et de l'itraconazole .....</i>	86
<i>Tableau 16: Tableau de décision de la prise en charge thérapeutique de la leishmaniose cutanée à L. major, L. tropica et L. infantum.....</i>	93
<i>Tableau 17: Actions à mener contre le parasite et le vecteur.....</i>	97



# Introduction

Au sein des maladies tropicales négligées reconnues comme prioritaires à l'éradication par l'Organisation Mondiale de la Santé, nous retrouvons la leishmaniose. Il s'agit d'une pathologie parasitaire causée par la multiplication d'un protozoaire flagellé appartenant au genre *Leishmania*. Ce parasite se multiplie dans les cellules phagocytaires mononuclées.

La leishmaniose est une zoonose transmise à l'homme par un vecteur diptère nématocère hématophage : le phlébotome. Cet insecte est rencontré sur tous les continents mais est très fréquent sur le bassin méditerranéen et en Afrique du Nord.

La maladie constitue un réel problème de santé publique d'où le fait que l'OMS souhaite mettre en place des actions de lutte afin d'éradiquer la pathologie. En effet, on dénombre entre 700 000 et 1 million de nouveaux cas d'infections et près de 20000 à 30000 décès par an. Elle touche principalement les populations les plus pauvres et différents facteurs favorisent son développement.

Chez le sujet immunodéprimé, elle est reconnue comme maladie opportuniste.

La leishmaniose se décline en trois principales formes : la forme viscérale (appelée aussi Kala-Azar), la forme cutanée et la forme cutanéomuqueuse. Une quatrième forme, la leishmaniose dermique post Kala-Azar (LDPKA) existe résultant d'une complication de la leishmaniose viscérale.

Notre travail sera divisé en deux grande partie : Une première partie qui nous permettra d'apprécier les généralités sur la maladie avec un historique, le vecteur, la répartition géographique et les différentes formes cliniques et biologique.

La seconde partie traitera de l'épidémiologie et de l'état des lieux au Maroc et des moyens de lutte mis en place afin de diminuer au mieux la propagation de la pathologie.

# 1. LA LEISHMANIOSE, UNE PATHOLOGIE RESURGENTE

## 1.1 HISTOIRE DE LA LEISHMANIOSE

### 1.1.1 LA LEISHMANIOSE ET LA PREHISTOIRE (1)

La leishmaniose est une maladie connue depuis la nuit des temps. En effet, l'existence d'espèces de type *Leishmania* à l'époque préhistorique est documentée dans différents fossiles parmi lesquelles de deux ambres

: le premier vieux de 100 millions d'années, retrouvé dans la trompe et le tube digestif de *Paleomyia burmitis* (phlébotome de l'ère du Crétacé). Le second fossile serait âgé d'environ 20 à 30 millions d'années, on a pu mettre en évidence une espèce semblable à *Leishmania* nommée *Paleoleishmania neotropicum* dans le tube digestif d'une espèce éteinte de phlébotome *Lutzomya adiketis*.

Les études semblent montrer que le genre *Leishmania* serait apparu à l'époque Mésozoïque. Cependant l'origine géographique reste un sujet de débat avec trois grandes hypothèses :

- L'hypothèse Paléarctique
- L'hypothèse néotropicale
- L'hypothèse supercontinentale

#### - L'hypothèse paléarctique :

En 1971, Lysenko a suggéré que *Leishmania* était originaire de la région paléarctique, une zone englobant l'Europe, l'Asie au nord de l'Himalaya, le nord de l'Arabie et l'Afrique au nord du Sahara, au paléocène. Cette hypothèse est étayée par des archives fossiles indiquant que les phlébotomes ancestraux et les rongeurs ont également évolué dans cette région paléarctique au cours du Paléocène. Les rongeurs muridés étaient d'importants hôtes réservoirs, car leurs terriers offraient des conditions de développement favorables aux phlébotomes.

Le parasite s'est vraisemblablement propagé à la région néarctique, une zone comprenant la majeure partie de l'Amérique du Nord y compris le Groenland durant l'Éocène. Il y a environ 3 millions d'années lorsque l'isthme de Panama s'est formé, les rongeurs et les phlébotomes *Lutzomyia* ont colonisé la région néotropicale comprenant l'Amérique Centrale et du Sud durant l'ère Pliocène (Fig. 1). Cependant, il existe des preuves que *Leishmania* peut avoir été introduit dans la région néotropicale lors du Miocène avant la formation de l'isthme du Panama. L'augmentation de la température peut avoir été la raison pour laquelle les phlébotomes ont commencé à habiter dans les zones forestières avec pour conséquences de nouveaux mammifères arboricoles comme hôtes.

- **L'hypothèse néotropicale :**

Cette hypothèse a été émise en 1987 par Lainson et Shaw et reprise par Noyes en 1998. Ainsi, le genre *Leishmania* serait originaire de la région néotropicale. Ceci principalement du fait de la grande diversité des leishmanies du Nouveau Monde par rapport à celle de l'Ancien Monde.

Cependant, la formation de nouvelles espèces peut ne pas toujours apparaître à un rythme constant, ce qui donnerait lieu à un plus grand nombre d'espèces sur un temps de séjour plus long. En fait, la spéciation de *Leishmania* dans le Nouveau Monde peut être attribuée à une évolution accélérée dans la région néotropicale en raison du changement climatique, de l'augmentation de la gamme d'hôtes et de l'isolement géographique.

Dans cette hypothèse, le paresseux serait le premier hôte vertébré pour *Leishmania* et au cours de l'Éocène il se serait adapté au porc-épic. On a en outre émis l'hypothèse que le parasite avait été introduit dans le Néarctique par des porcs-épics infectés et dans le Paléarctique par un mammifère non spécifié au cours du Miocène.

Cependant, cette hypothèse semble incompatible, du fait que les porcs-épics ne sont apparus dans le Néarctique que 30 à 50 millions d'années plus tard et les phlébotomes *Lutzomyia* ont également évolué dans le Néarctique que 30 millions d'années plus tard.

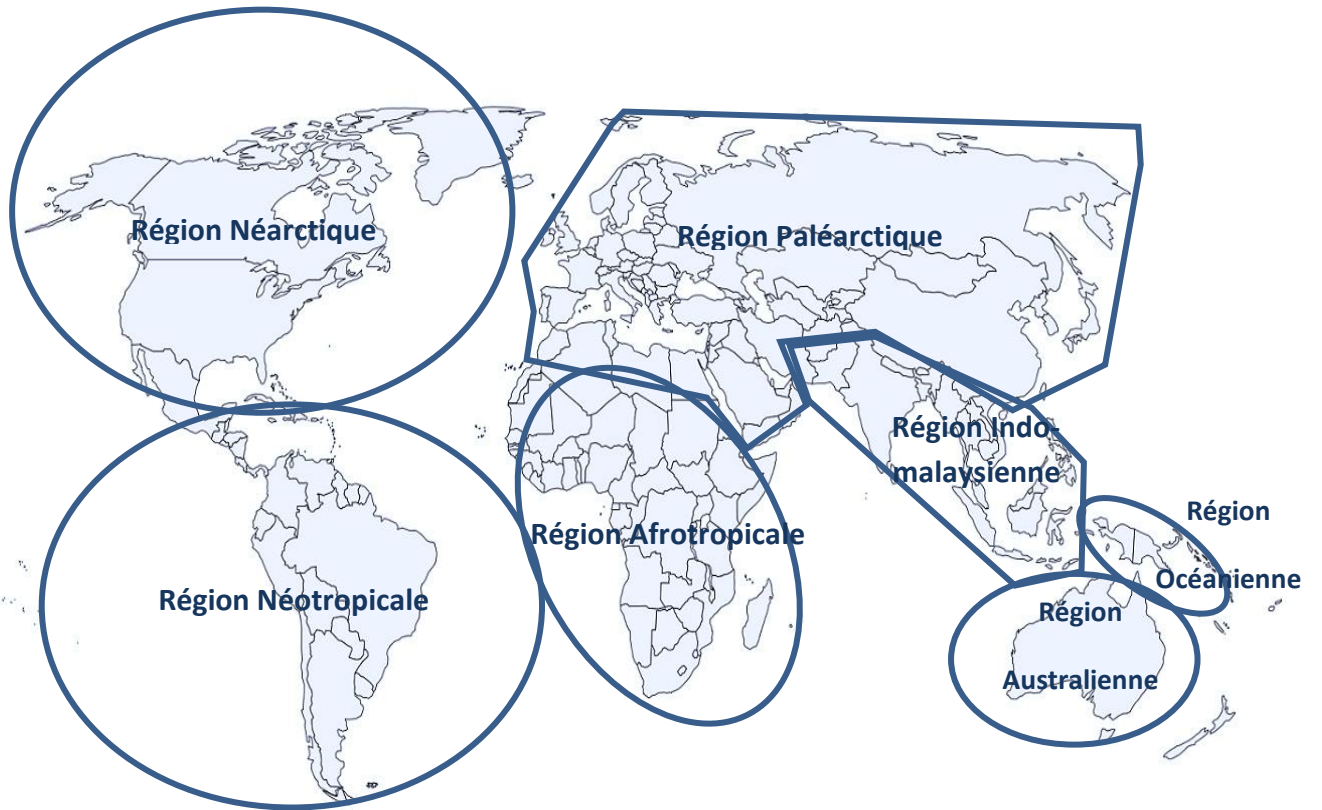
- **L'hypothèse supercontinentale :**

En 2000, Momen et Cupolili ont émis la troisième hypothèse suggérant qu'avec l'éclatement au Mésozoïque du supercontinent Gondwana (Fig.2) les différents genre et sous-genres de *Leishmania* ont évolué dans différentes régions. Ainsi, par exemple, *Leishmania* et *Sauroleishmania* ont évolué en Afrique tandis que les sous-genre *Viannia* s'est développé en Amérique du Sud.

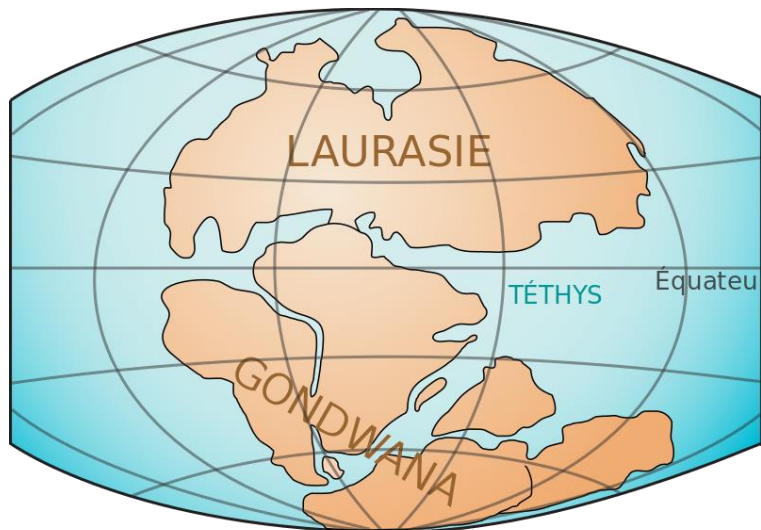
*Leishmania major* serait probablement originaire d'Afrique Subsaharienne, tandis que *Leishmania infantum* et *donovani* auraient une origine Est-Africaine. De même, il a été postulé que l'espèce du Nouveau Monde, *Leishmania mexicana* s'est dispersée dans le Néarctique avec ses hôtes rongeurs au cours de l'Eocène. Après avoir pénétré en Amérique du Sud, des facteurs climatiques et écologiques ont probablement provoqué une spéciation supplémentaire donnant naissance à plusieurs espèces.

*Leishmania chagasi*, une autre espèce du Nouveau Monde qui appartient au sous-genre *Leishmania*, est quant à elle considérée comme synonyme de *L. infantum* qui a été amené en Amérique du Sud à l'époque historique.

L'hypothèse supercontinentale reflète beaucoup mieux les données phylogénétiques moléculaires disponibles et a été récemment corroborée par la reconstruction phylogénomique à l'aide de nouvelles techniques bioinformatiques.



**FIGURE 1: CARTE DES REGIONS BIOGEOGRAPHIQUES TERRESTRES(2)**



**FIGURE 2: CARTE DES TERRES EMERGEES AU TRIAS (3)**

## 1.1.2 LA LEISHMANIOSE, L'ANCIEN MONDE ET LE NOUVEAU MONDE

### 1.1.2.1 L'ANCIEN MONDE

La leishmaniose est une pathologie connue depuis l'Égypte antique, les premiers signes sont mentionnés dans le papyrus d'Ebers où on rapporte une atteinte et des lésions de la peau pouvant faire penser à la forme cutanée de la maladie. Une étude paléoparasitologique réalisée sur 42 momies égyptiennes a trouvé de l'ADN mitochondrial de *Leishmania* dans 4 d'entre elles. Le séquençage d'ADN amplifié a révélé qu'elles étaient infectées par *Leishmania donovani*, suggérant ainsi la présence de la leishmaniose viscérale dans l'Égypte antique.

Il existe aussi des descriptions de lésions rappelant les plaies causées par *Leishmania* sur des tablettes du roi Assyrien Ashurbanipal 7 siècles avant notre ère.

Plusieurs médecins arabes du 10<sup>ème</sup> siècle, dont Al Boukhari et Avicenne se sont eux aussi intéressés à la leishmaniose et ont décrit en détail l'affection cutanée la nommant Balkh douloureux, lésions cutanées sèches causée par *Leishmania tropica*. Avicenne attribue ces lésions cutanées à la piqûre d'un insecte.

Une autre preuve de la présence de la leishmaniose pendant l'Antiquité était la connaissance des sociétés arabes anciennes que les personnes atteintes de plaies orientales guéries étaient protégées contre d'autres infections. Cette idée a été utilisée par les habitants du Moyen-Orient et d'Asie centrale pour une vaccination active contre les plaies orientales. Ils ont inoculé des exsudats de lésions actives dans les fesses de jeunes enfants ou ont exposé les fesses des bébés à des phlébotomes afin d'éviter le développement de cicatrices faciales défigurantes.

A partir du XVI<sup>ème</sup> siècle, plusieurs récits d'infections cutanées évocatrices de leishmaniose cutanée ont été enregistrés à divers endroits du Moyen-Orient. Dans de nombreux rapports, les conditions décrites ont été nommées en fonction du lieu où elles ont été acquises et par lesquelles elles sont encore connues aujourd'hui comme le bouton d'Alep, de Bagdad ou Jericho.

En 1756, Alexander Russell a établi un compte rendu détaillé des formes sèches et humides des plaies de la leishmaniose cutanée. Il a décrit comment les populations locales faisaient la différence entre une forme mâle et femelle de la maladie, qui correspondrait probablement à la leishmaniose cutanée zoonotique humide due à *Leishmania major* et à la leishmaniose cutanée anthroponotique causée par *Leishmania tropica*. Il a détaillé le développement des lésions et a mentionné que les maladies guérissent en 8 mois/1 an. Il a remarqué que les pansements au mercure semblent efficaces contre la pathologie.

Des ouvrages datant du XIX<sup>ème</sup> siècle relatent l'existence d'une forme viscérale de la leishmaniose appelée aussi Kala-azar. Ce nom fait référence à la coloration grisâtre de la peau des personnes au cours de l'infection. L'une des premières constatations de la maladie a été réalisée par William Twining, chirurgien militaire anglais, où il observe une hypertrophie splénique, une anémie aigüe et une fièvre intermittente.

Ce n'est que vers la fin du 19<sup>ème</sup> siècle que la recherche de l'agent responsable de la maladie débute. En 1885, Le médecin David Douglas Cunningham a vu les parasites dans une lésion cutanée mais n'a pas réalisé ce qu'ils étaient.

En 1898, Piotr Fokich Borovsky est le premier médecin à reconnaître que les corps présents dans les lésions cutanées seraient des protozoaires.

En Novembre 1900, le pathologiste William Boog Leishman découvre en Inde des corps ovoïdes dans des frottis prélevés post-mortem sur la rate d'un soldat mort. Par la suite, il trouve des corps similaires chez un rat infecté. Il publie sa découverte en 1903 et suggère que les corps ovoïdes sont des formes dégénérées de trypanosomes.

Quelques semaines après, Charles Donovan trouve également des corps similaires dans des échantillons spléniques prélevés chez des sujets ayant eu une fièvre rémittente et une splénomégalie. Ne pensant pas qu'il s'agisse de trypanosomes dégénérés, il envoie un échantillon aux parasitologues français Mesnil et Laveran. Laveran explique qu'il s'agit d'un nouveau parasite de genre *Piroplasma*.

Ross Reprend les travaux de Leishman et Donovan et conclut que les corps ovoïdes ne sont pas une dégénération des trypanosomes encore moins un parasite du genre *Piroplasma* mais bien un nouveau protozoaire et que le tableau clinique des cas qu'il a analysé ressemble à celui du kala-azar. Il s'agit concrètement d'un nouveau parasite qu'il décide de nommer *Leishmania donovani*. Dans les années qui suivent, d'autres espèces sont mises en évidence parmi celles-ci *Leishmania infantum* chez l'homme puis chez le chien soutenant que la maladie a aussi pour le chien comme hôte réservoir.

### 1.1.2.2 LE NOUVEAU MONDE

Avec la découverte du nouveau monde, de nouvelles formes pathologiques ont aussi vu le jour. En effet, des récits de conquistadors et de missionnaires semblent rapporter l'existence d'une forme cutanéomuqueuse de la leishmaniose se traduisant par une destruction faciale.

En 1571, Pizarro constate que les producteurs de coca des Andes péruviennes sont en grande partie touchés par cette maladie.

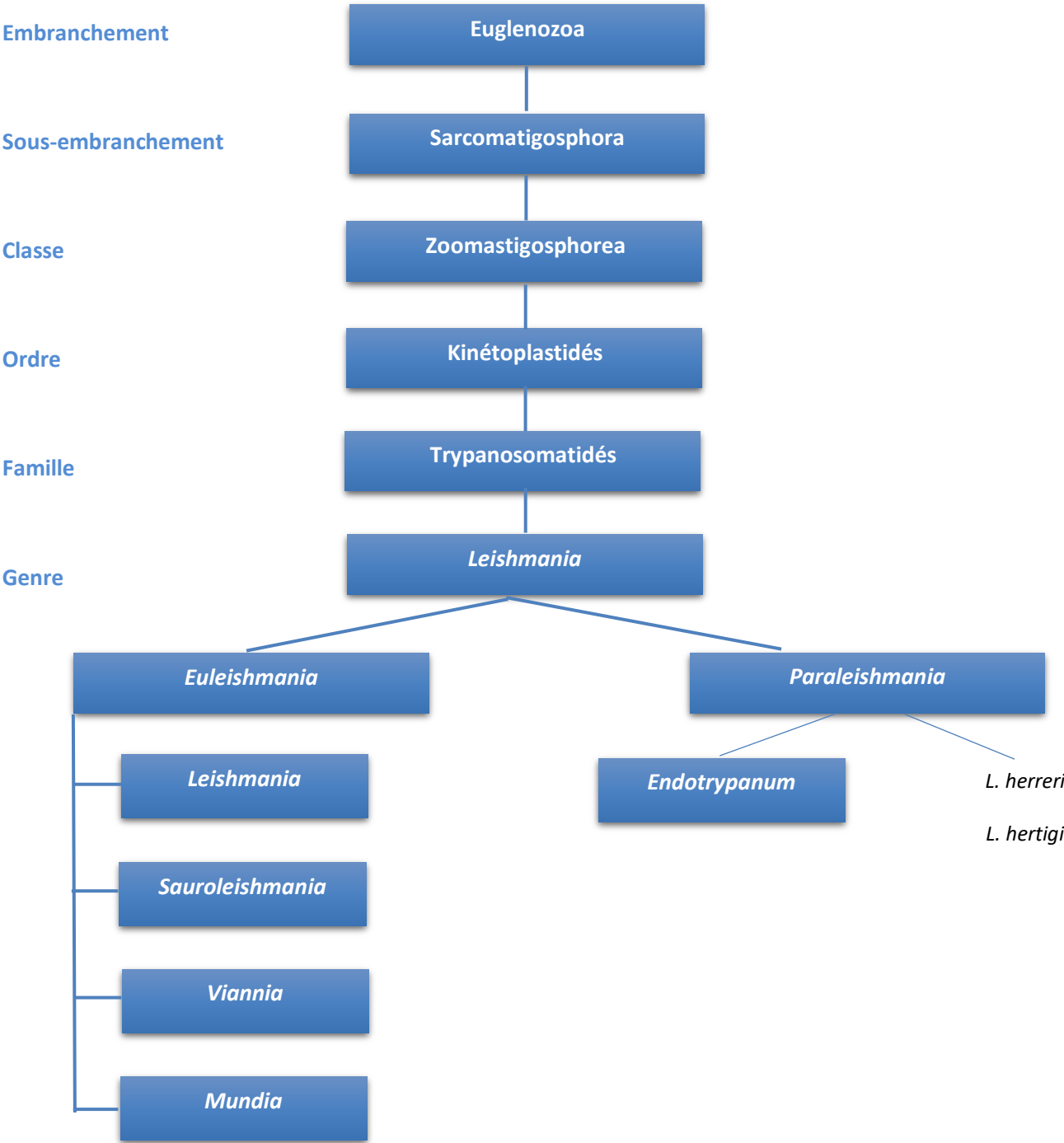
Les parasites de la leishmaniose sont décrits pour la première fois par Carlos, Carini et De Freitas Paranhos en 1909 au Brésil dans des lésions cutanées de patients atteints « d'ulcères de Baurú »

Deux ans plus tard, Splendore découvre le parasite dans les lésions muco-cutanées. Au départ, on pensait que les parasites du Nouveau Monde étaient identiques à *Leishmania tropica*. En 1911, le clinicien de Oliveira Vianna étudie des spécimens de leishmanies obtenus à partir de lésions cutanées et conclut que le parasite est différent de *Leishmania tropica* et l'a nommé *Leishmania braziliensis*. Les autres espèces du Nouveau Monde ont été découvertes que bien plus tard à partir des années 1950.

La leishmaniose viscérale a été mise en évidence pour la première fois en Amérique Latine dans les années 1930 avec une nouvelle espèce nommée *Leishmania chagasi*.

## 2 LE PARASITE

### 2.1.1 TAXONOMIE



La leishmanie est un parasite eucaryote unicellulaire flagellé appartenant à l'embranchement *Euglenozoa*, au sous-embranchement des *sarcomastigosphora* et à la classe *zoomastigosphora*. Cette classe étant caractérisée par des organismes ayant un corps sphérique allongé avec un seul noyau central.

L'ordre auquel appartient la leishmanie est celui des kinétoplastidés. Cet ordre est caractérisé par des organismes n'ayant qu'une seule mitochondrie contenant le kinétoplaste qui correspond à de l'ADN mitochondrial. Le kinétoplaste est situé à proximité du flagelle. Nous retrouvons dans cet ordre, la famille des trypanosomatidés du grec Trypano : en vrille et soma : le corps, en raison de leur mouvement en tire-bouchon. Cette famille regroupe deux principaux parasites de l'homme à savoir le trypanosome responsable de la maladie du sommeil pour *Trypanosoma brucei* ou encore la maladie de Chagas dans le cas d'une infection à *Trypanosoma Cruzi*, et la leishmanie responsable de la leishmaniose, dont le parasite appartient au genre *Leishmania*.

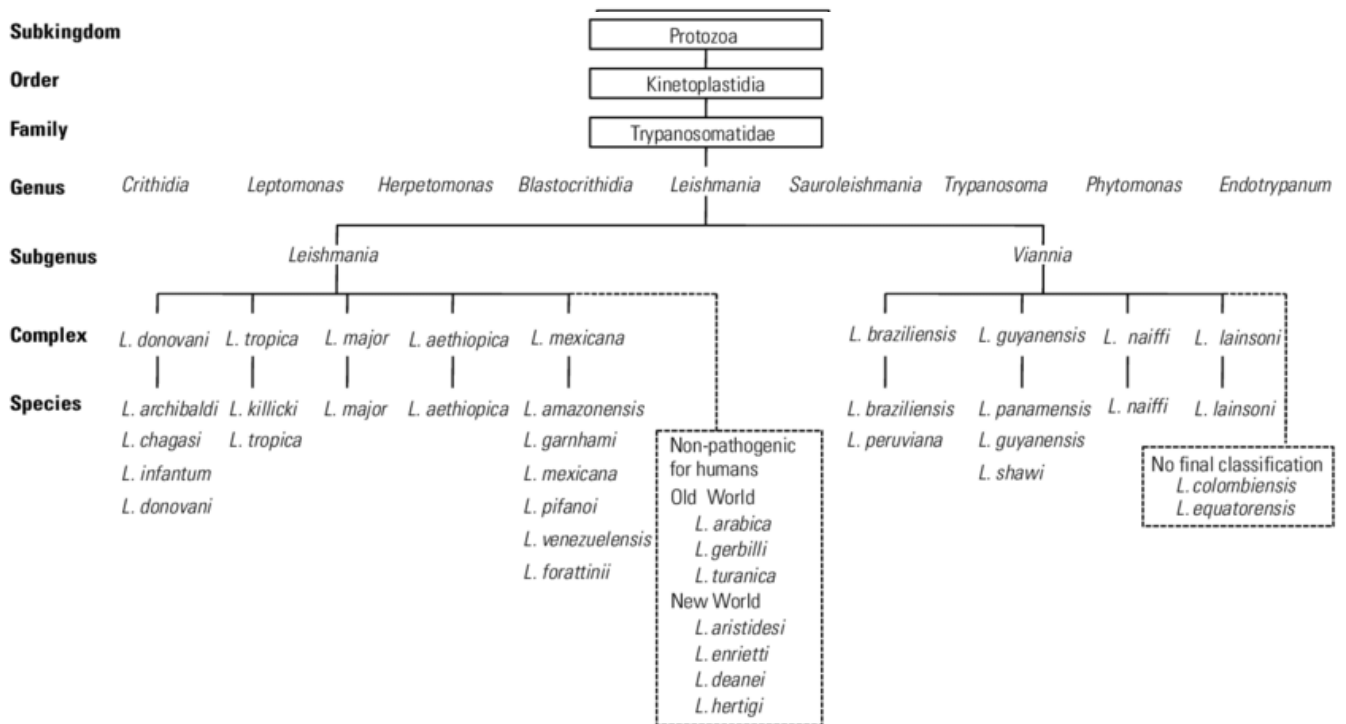
On compte près d'une trentaine d'espèces dont la grande partie parasitent l'Homme et quatre sous-genres dont deux principaux à savoir le sous-genre *Leishmania* à proprement parlé et le sous-genre *Viannia*.

La classification retenue pour les différentes espèces de *Leishmania* est la classification de Rioux et Lanotte (4) basée sur l'étude de caractères biochimiques et notamment enzymatique ayant permis le regroupement de souches présentant le même profil enzymatique nommé zymodème.

L'électrophorèse des isoenzymes constitue aujourd'hui la méthode la plus courante pour l'identification des souches de leishmanie au niveau spécifique ou infraspécifique et pour la classification du genre.

Actuellement, l'identification des leishmanies peut être réalisée par biologie moléculaire sur tout prélèvement ou culture provenant des lésions cutanées. Elle permet notamment la différenciation rapide des espèces.





**FIGURE 3: CLASSIFICATION DES PARASITES DU GENRE LEISHMANIA (5)**

## 2.1.2 MORPHOLOGIE

Il s'agit d'un parasite dimorphique, c'est à dire existant sous deux formes. Une forme amastigote intramacrophagiques chez l'Homme et une forme promastigote dans le tube digestif du vecteur à savoir le phlébotome.

### 2.1.2.1 LA FORME PROMASTIGOTE

Cette forme se trouve dans le tube digestif du phlébotome. Les promastigotes ont une forme allongée et mesurent environ 10-25µm de long. Après coloration au May Grunwald Giemsa, on observe un noyau central, le kinétoplaste est en position antérieure et le flagelle libre s'échappe à l'extrémité antérieure et va lui conférer une capacité de mobilité (6).

La membrane plasmique du parasite va jouer un rôle important dans sa virulence mais elle est aussi la cible de certains traitements. Elle est constituée essentiellement de lipides. Ces lipides jouent autant un rôle structural en tant que composant membranaire, mais également en tant que molécule de signalisation cellulaire.

D'un point de vue chimique, les lipides peuvent être classés en fonction de leur groupe de tête choline, sérine, éthanolamine et inositol, en fonction de leur squelette glycérol ou sphingosine ou en fonction de leurs ancrés lipidiques alkyle, acyle ou alcényle.

Chez les espèces de *Leishmania*, les groupes de tête choline, éthanolamine et inositol sont majoritaires. Ces lipides sont principalement des phospholipides (environ 70% des lipides totaux) et parmi eux les glycérophospholipides représentent 50%. (7)(8)

Les glycérophospholipides sont basés sur un squelette de glycérol généralement avec deux acides gras liés via une liaison ester ou ether. Des fractions hydrophiles comme la choline, l'éthanolamine, la sérine ou des sucres sont ajoutés.

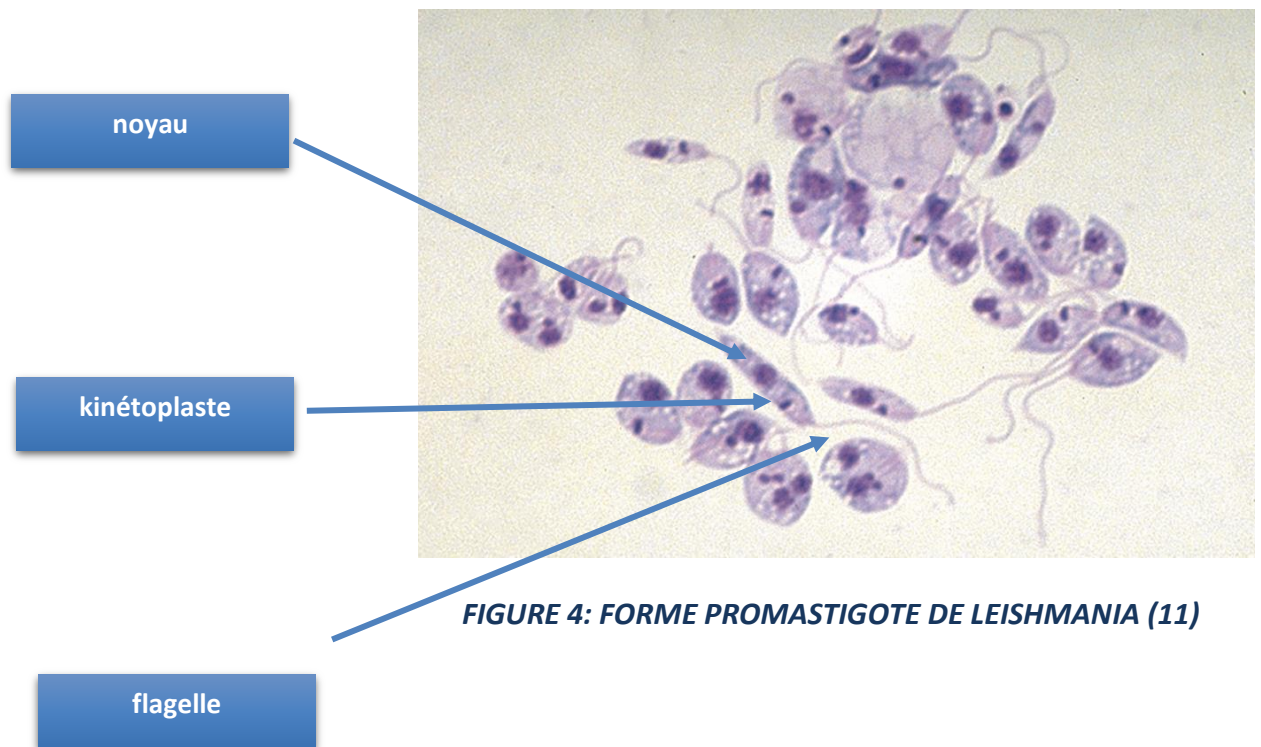
Chez *Leishmania*, la synthèse des esters et éthers lipidiques suit différentes voies. Des études ont montré que l'inhibition de la synthèse d'éthers par suppression de l'acyltransférase entraîne une perte de virulence chez le parasite alors que l'inhibition de la synthèse d'esters n'entraîne pas de diminution de virulence.

Le parasite contient un niveau élevé d'étherphospholipides. Parmi ceux-ci, les lipides avec un éther  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé pourraient jouer un rôle important dans la protection des leishmanies contre le stress oxydatif en piégeant les oxydants et en empêchant ainsi l'oxydation des acides gras polyinsaturés (9). Un des étherphospholipides les plus important est le lysophosphatidylglycérol (LPG).

On retrouve également des glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) et des protéines ancrées au GPI. En plus de ses fonctions d'ancrage, le GPI constitue un glycocalyx dense et où le LPG et le gp63 métalloprotéase caractéristique du parasite projettent à travers ce glycocalyx. LPG et gp63 sont des éléments de virulence du parasite.

Un autre groupe important de lipides chez *Leishmania* sont les sphingolipides avec la sphingosine servant de squelette. Chez *Leishmania*, contrairement à beaucoup de cellules, la sphingomyéline est absente. On retrouve principalement de l'inositol phosphorylcéramide. Une inhibition des enzymes impliquées dans la synthèse des sphingolipides conduit à des promastigotes procycliques viables mais ne parvenant pas à se différencier en métacycliques. (10)

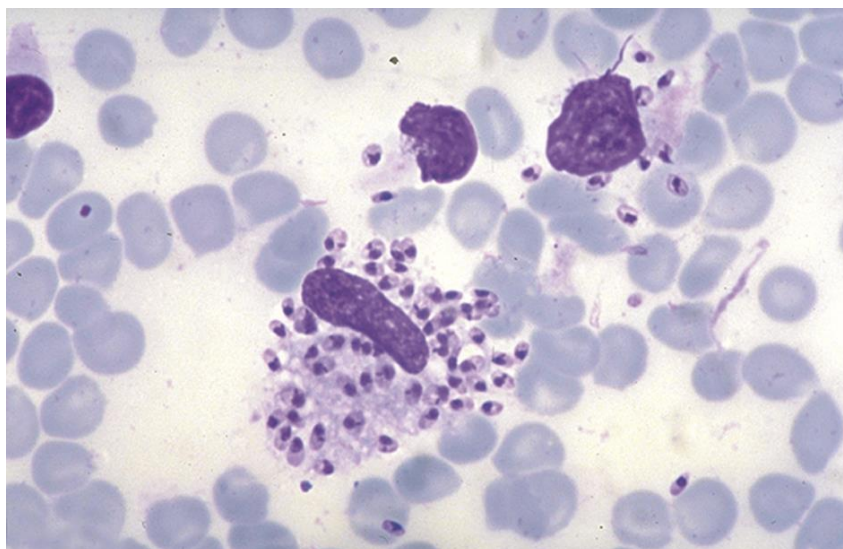
Les stérols tels que le cholestérol et l'ergostérol sont des éléments importants régulant la viscosité et la perméabilité membranaire de *Leishmania*. Alors que les cellules animales synthétisent le cholestérol, la synthèse des phytostérols et de l'ergostérol prédomine chez les plantes et les champignons. Cependant, le parasite contient les deux types de stérols mais seul l'ergostérol est synthétisé, le cholestérol semble issu de la cellule hôte.



### 2.1.2.2 LA FORME AMASTIGOTE

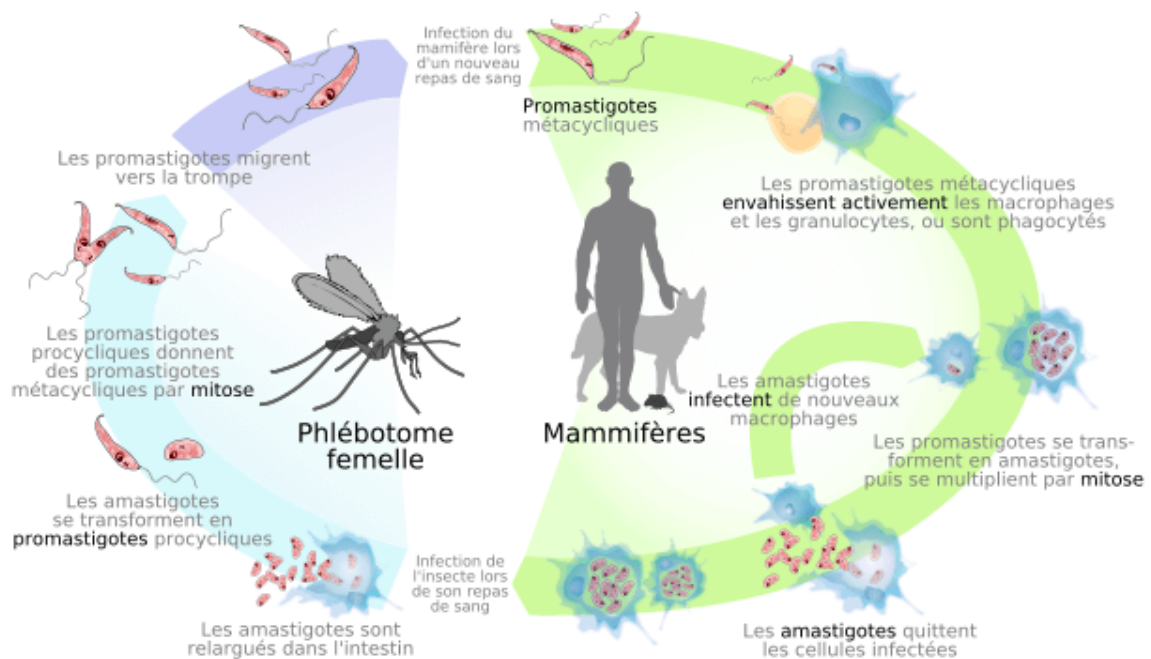
Cette forme se trouve dans l'hôte définitif au niveau intracellulaire. Les amastigotes ont une forme ovoïde et mesurent environ 2-5µm, ils sont donc plus petits que la forme promastigote. Ils présentent un noyau arrondi et le kinétoplaste est en forme de bâtonnet contenant l'ADN mitochondrial. Cette forme ne présente pas de flagelle.

La forme amastigote colonise les cellules phagocytaires mononucléées



**FIGURE 5: FORME AMASTIGOTE DE LEISHMANIA (12)**

### 2.1.3 CYCLE DE LEISHMANIA



**FIGURE 6: SCHEMA DU CYCLE D'INFECTION DES LEISHMANIOSES (13)**

Le cycle de Leishmania débute par un repas sanguin, seul le phlébotome femelle pique, on parle d'insecte hématophage. Ainsi lors d'une piqûre, le parasite est inoculé sous forme promastigote métacyclique chez le mammifère. Ce dernier est ensuite phagocyté par les macrophages ou les envahie activement. A l'intérieur du phagocyte, les promastigotes se transforment en amastigotes et continuent de se multiplier par mitoses. La cellule finie par être lysée, libérant ainsi les amastigotes nouvellement formés qui vont infecter de nouveaux macrophages.

Lorsque la multiplication intracellulaire reste localisée à proximité de la zone d'inoculation cela conduira à une leishmaniose cutanée localisée. Cependant, les amastigotes peuvent circuler dans l'organisme par le système lymphatique et se disséminer à d'autres zones cutanées conduisant à une leishmaniose cutanée disséminée voir s'attaquer à la muqueuse, on parle de leishmaniose cutanéomuqueuse. La forme la plus grave étant une dissémination systémique conduisant à la leishmaniose viscérale.

Le cycle de Leishmania se poursuit au sein même de l'insecte. En effet, après avoir piqué le mammifère infecté, le phlébotome absorbe ainsi en même temps que le repas sanguin les formes amastigotes. Ces derniers se transforment en promastigotes procycliques. Dans le tractus digestif, on passe de la forme promastigote procyclique flagellée à la forme métacyclique infectieuse, qui migre par la suite dans la trompe (proboscide) de l'insecte et sera ainsi transmise à l'hôte lors d'un repas sanguin ultérieur.

Les études ont montré que le passage d'une forme promastigote à la forme amastigote étaient conditionnées par plusieurs facteurs dont la température et le pH. En effet, dans le

phlébotome, les promastigotes se trouvent naturellement en milieu neutre et à une température de 25 °C, tandis qu'à l'intérieur du phagolysosome du macrophage, le parasite vit à 37°C et à pH acide. (14)

### 3 LE VECTEUR

#### 1. TAXONOMIE (15)



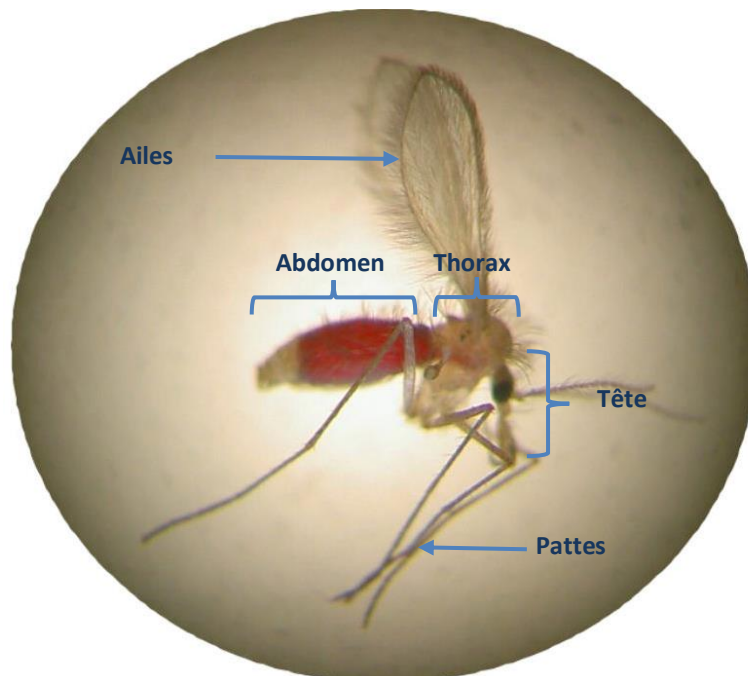
Le phlébotome, principal vecteur de leishmaniose, appartient à l'embranchement des arthropodes, du Grec « arthon » et « podos » qui signifie pieds articulés. En effet, le corps du phlébotome est divisé en plusieurs segments articulés l'un par rapport à l'autre, on parle de

métamères. Du fait de la présence d'antennes et de mandibules, le phlébotome appartient au sous-embranchement des mandibulés/antennates.

La présence de trois paires de pattes en fait qu'il appartient à la classe des insectes. Le corps est divisé en trois grands segments : la tête, le thorax et l'abdomen. Le thorax très développé présente une paire d'ailes capable de se replier vers l'arrière, appartenant à la sous-classe des ptérygotes à l'infra-classe des néoptères et à l'ordre des diptères.

Il s'agit d'un insecte nématocère terme venant du grec « nematos » et « kera » qui signifie corne en forme de fil et appartenant à la famille des psychodidés. En effet, le phlébotome est caractérisé par des antennes fines et longues. Ce sont de petites mouches au corps et aux ailes recouvertes de soie permettant ayant une fonction d'atténuation du bruit lors du vol.

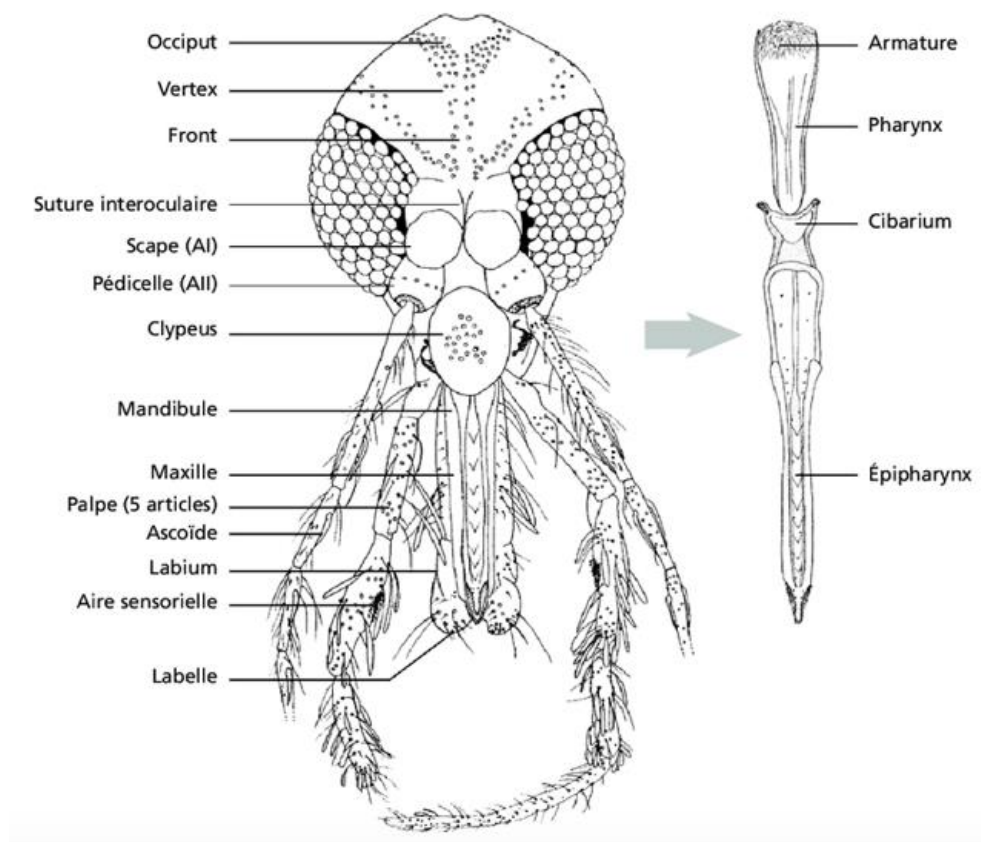
## 2. MORPHOLOGIE (16)



**FIGURE 7: STRUCTURE DU PHLEBOTOME (17)**

Le phlébotome est un petit insecte d'environ 2 à 5 mm de long de couleur brun jaunâtre. Le corps est couvert de soies et divisé en trois grandes parties : la tête, le thorax bossu possédant la paire d'ailes velues et l'abdomen.

### 3.2.1 LA TÊTE



**FIGURE 8: SCHEMA DE LA TÊTE DU PHLEBOTOME (16)**

La tête du phlébotome est caractérisée par la présence de fines antennes longues présentant 16 articles et pourvues de soies. Contrairement au moustique la différenciation sexuelle ne se fait pas au niveau des antennes mais au niveau de l'abdomen. Les yeux sont assez gros délimité par l'occiput, le vertex et le front riches en chitine en partie supérieur et par la suture interoculaire.

Le probocite ou trompe est constitué de 6 éléments qui sont : l'épipharynx, l'hypopharynx, deux mandibules et deux mâchoires enfermées dans une gaine appelée labium, le labelle constitue la partie terminale du labium.

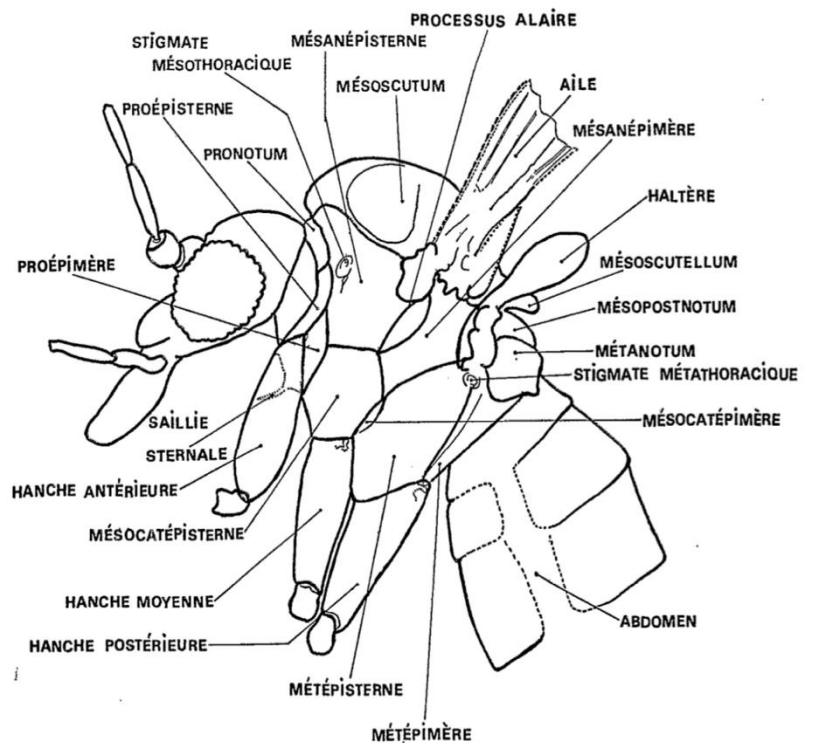
Le mâle n'étant pas hématoophage ne présente pas de mandibules.

### 3.2.2 LE THORAX

Le thorax est divisé en trois segments : le prothorax, le mésothorax et le métathorax sur lesquels on trouve trois paires de pattes longues, grêles et des ailes lancéolées présentant sept nervures longitudinales et deux nervures transverses. Nous retrouvons aussi des

balanciers communément appelés haltères qui assurent l'équilibre du phlébotome durant le vol.

Le thorax est garni de fortes soies écailleuses très longues. La répartition de ces soies est généralement constante.



**FIGURE 9: THORAX DU PHLEBOTOME (16)(18)**

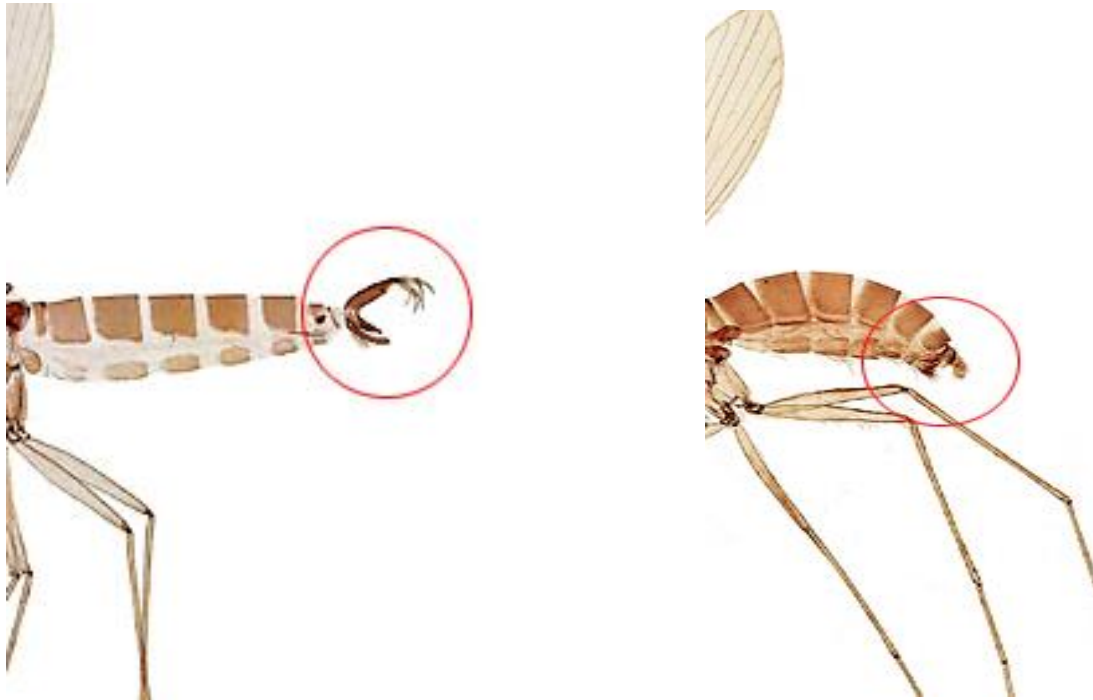
### 3.2.3 L'ABDOMEN

L'abdomen du phlébotome présente dans sa grande partie une forme cylindrique et se termine en cône. Il est constitué de 10 segments (7 non modifiés et 3 modifiés) dont le 1<sup>er</sup> est rattaché au thorax (métathorax), les 7 segments non modifiés portent une paire de stigmates respiratoires tandis que les trois derniers segments modifiés constituent le génitalia.



Chez le mâle, l'appareil génital se compose d'une paire de coxites où s'articulent les styles, les paramères naissant à la base des coxites, les lobes latéraux et deux lames membraneuses. Entre les paramères se trouvent les gaines du pénis.

Chez la femelle, l'appareil génital se compose de trois organes pairs : deux ovaires, deux glandes annexes et deux spermathèques formées d'une capsule de chitine.



**FIGURE 10: ABDOMEN MALE (GAUCHE) ET FEMELLE (DROITE) (18)**

### **3. CYCLE DE VIE DU PHLEBOTOME**

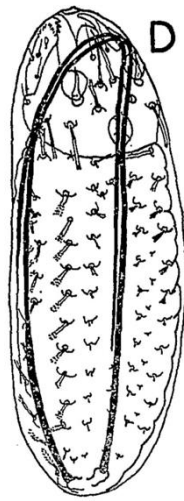
Le phlébotome est un insecte holométabole, son développement présente en effet une métamorphose complète passant par plusieurs stades : œuf, larve, nymphe et adulte.

#### **3.3.1 L'ŒUF**

Le contact de la femelle avec une surface humide provoque l'oviposition, une femelle peut pondre jusqu'à 100 œufs. Ces surfaces humides constitueront le gîte des larves. L'incubation des œufs varie avec l'humidité et la température, elle est d'environ 17 jours.

D'un point de vue morphologique, il s'agit d'un œuf elliptique d'environ 300 à 400 micromètres de long et 90 à 150 micromètres de large. L'œuf fraîchement pondu est de couleur blanchâtre puis vire au brun clair quelques jours après la ponte.

Peu de temps avant l'éclosion, on distingue très bien la jeune larve à travers le chorion ; les soies caudales sont repliées et font le tour presque complet de l'œuf dans le sens longitudinal



**FIGURE 11: SCHEMA D'OEUF DE PHLEBOTOME ET OEUFS DE PHLEBOTOMUS PAPTASI (16)**

### 3.3.2 LA LARVE

C'est une larve de type éruciforme, son corps est cylindrique et comprend la tête, 3 segments thoraciques et 9 segments abdominaux.

Les 7 premiers segments abdominaux sont munis de fausses pattes permettant à la larve de se déplacer. Les deux derniers segments sont fortement modifiés. Sur la tête et tout le corps s'insèrent des soies plus ou moins grandes épineuses, lisses ou barbulées, ainsi que des microsoies dont la forme et la distribution peuvent servir à déterminer l'espèce.

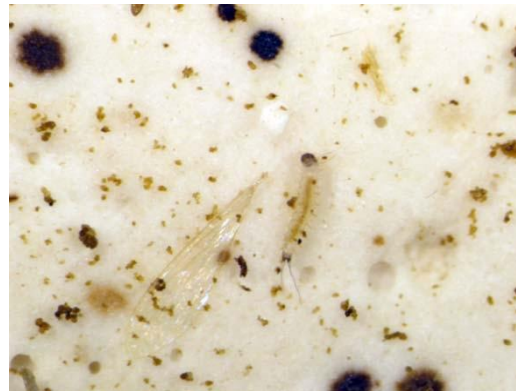
La couleur des larves varie selon les espèces mais varie généralement du blanc au gris. Comme pour la couleur, la taille des larves de phlébotomes varie selon les espèces et la nutrition, mais peut atteindre 4 mm de long. Les larves de phlébotomes ont 4 stades.

- Les larves du 1er stade sont petites <1 mm de longueur. La capsule céphalique est sombre (sauf dans les premières heures suivant l'éclosion). Les soies latérales sont présentes mais extrêmement petites. Deux soies caudales sont présentes et visibles.



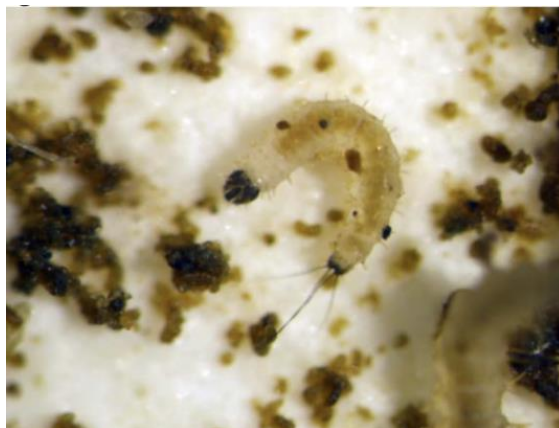
**FIGURE 12: LARVE DE PHLEBOTOME STADE 1 (19)**

- Les larves du 2e stade sont plus grandes <2 mm et contiennent 4 soies caudales (Figure 2.3.2).



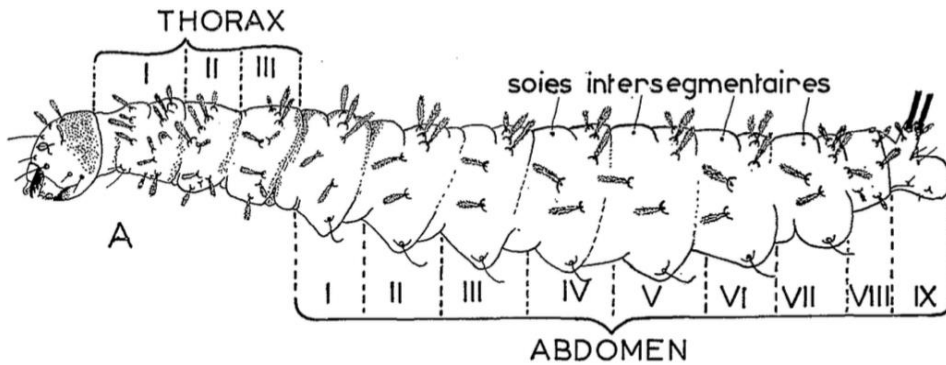
**FIGURE 13: LARVE DE PHLEBOTOME STADE 2 (19)**

- Les larves du 3e stade mesurent environ 3 mm et contiennent 4 soies caudales (Figure 2.3.3).



**FIGURE 14: LARVE DE PHLEBOTOME STADE 3 (19)**

- Les larves du 4ème stade sont encore plus grandes de 4 mm et contiennent 4 soies caudales, les soies latérales sont plus prononcées. Les larves du 4e stade présentent également une plaque anale dorsale fortement sclérifiée.



**FIGURE 15: LARVE DE PHLEBOTOME STADE 4 (16)(19)**

### 3.3.3 LA NYMPHE

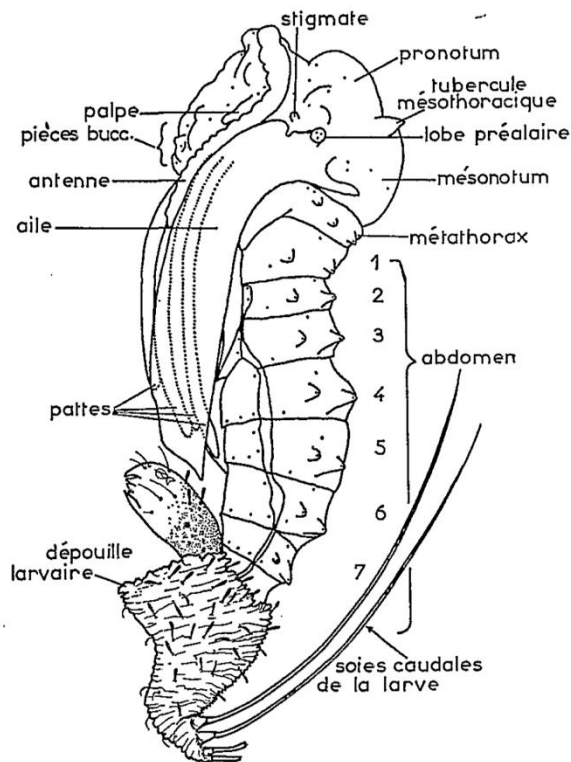
La nymphe des phlébotomes comprend un céphalothorax et un abdomen. Les quatre premiers segments plus ou moins soudés entre eux constituent le céphalothorax et les autres segments forment l'abdomen.

Le céphalothorax est composé de la tête, du prothorax, du mésothorax et du métathorax.

La tête est séparée du thorax par un étranglement assez net, le prothorax est séparé du mésothorax par un petit sillon peu net. Le prothorax porte les pattes antérieures. Dans le mésothorax s'insèrent les ailes et les deux autres paires de pattes.

Le métathorax consiste en un segment étroit, bien différencié

L'abdomen compte 9 segments dont les deux derniers sont légèrement modifiés. Le 8<sup>ème</sup> segment porte latéralement des stigmates respiratoires postérieurs et le 9<sup>ème</sup> présente 3 paires de saillies chez le mâle et deux paires chez la femelle. Ces deux segments contiennent les segments génitaux de l'adulte.



**FIGURE 16: SCHEMA ET IMAGE DE NYMPHE DE PHLEBOTOME (16)(20)**

#### **4. TERRAIN DU PHLEBOTOME**

Les phlébotomes vivent essentiellement dans les régions de basses altitudes. Comme les moustiques, Ils ont une activité principalement nocturne ; en journée, ils vivent dans les anfractuosités des gîtes, des zones retirées et sombres tels que des étables, cavernes, grottes, crevasses, terriers... Et dans des endroits relativement humides, près de cours d'eau. Ils s'activent au début du crépuscule et durant toute la nuit. La température, l'humidité et le vent conditionnent leur activité. Ils s'agitent surtout si la température est élevée (environ 20°C), s'il n'y a pas de vent car ce sont de mauvais voiliers et si l'humidité est importante. Le phlébotome vole de façon silencieuse, lorsqu'il est dérangé le vol s'effectue par bonds rapide.

Certaines espèces de phlébotomes sont dites endophiles et pénètrent et vivent dans les maisons tandis que d'autres sont exophiles et vivent en dehors des habitations.

La période d'activité se situe entre Mai et Octobre et surtout durant l'été. L'accouplement des phlébotomes a lieu environ 3 à 10 jours après un repas sanguin au niveau du gîte de repos. (16)(21)

## 4 PHYSIOPATHOLOGIE : ASPECT CLINIQUE, IMMUNOLOGIE, DIAGNOSTIC

### 1. ASPECT CLINIQUE

La piqûre du phlébotome est assez caractéristique, elle est douloureuse, occasionnant une éruption cutanée et de vives démangeaisons persistantes se manifestant surtout le soir.

Il existe trois principaux cas cliniques de leishmanioses qui sont : la leishmaniose cutanée, la

#### 4.1.1 LEISHMANIOSE CUTANEE

Au Maroc, la leishmaniose cutanée est causée par trois principales espèces de Leishmanies : *Leishmania major*, *Leishmania tropica* et *Leishmania infantum*. (22)

La leishmaniose cutanée à *Leishmania tropica* est une forme dite sèche que l'on retrouve essentiellement dans les zones arides du pays.

La pathologie peut être caractérisée en 3 phases : une phase d'incubation, une phase d'invasion et une phase d'état.

#### Pour *Leishmania tropica* (23)

- Une phase d'incubation : après la piqûre, elle varie de 20 jours à 8 mois et peut atteindre 2 ans.
- Une phase d'invasion où les signes cliniques commencent à apparaître, on observe l'apparition d'une tâche rouge évoluant rapidement en papule massif, se recouvrant de squames et qui repose sur une base infiltrée.  
La papule s'entoure d'une auréole inflammatoire parfois prurigineuse mais indolore
- Une phase d'état : on observe une ulcération au niveau central de la papule avec un liquide jaunâtre s'écoulant puis formation d'une croûte. La lésion a un diamètre d'environ quelques centimètres.

#### Pour *Leishmania major* (23)

Contrairement à *Leishmania tropica*, l'évolution est plus rapide, caractérisée par une localisation multiple des lésions qui sont plus grandes, plus creusant et plus inflammatoires.

- La phase d'incubation ne dépasse pas 4 mois, elle est en moyenne de 10 à 45 jours
- La phase d'invasion est rapide ne dépassant pas une semaine, caractérisée par une papule non ulcérée.
- La phase d'état caractérisée par l'ulcération de la lésion primaire, qui s'agrandit et peut présenter un diamètre de 2 à 8 cm.

### **Pour *Leishmania infantum***

La forme cutanée à *Leishmania infantum* est sporadique. Il s'agit d'une lésion unique, ulcéro-croûteuse, se développant dans les zones découvertes de la peau et évoluant pendant au moins deux ans.

#### **4.1.2 LEISHMANIOSE VISCÉRALE (24)**

La leishmaniose viscérale, appelée aussi Kala-azar ou fièvre noire, est la forme la plus mortelle de leishmaniose avec près de 95% de cas si elle est non traitée, c'est la maladie la plus mortelle après le paludisme. Elle se caractérise notamment par un certain nombre de signes cliniques et biologiques assez caractéristiques et se déroulant dans les quelques semaines à quelques mois qui suivent la contamination.

La leishmaniose viscérale est aggravée dans le cas d'une co-infection à VIH.

La maladie évolue en deux phases, une phase d'invasion et une phase d'état.

La phase d'invasion est caractérisée par un début brutal avec une fièvre irrégulière forte et résistant aux antipaludéens. Cependant, l'état général est conservé. On observe une splénomégalie progressive et importante.

La phase d'état, plus précoce que la phase d'invasion est caractérisée par une cachexie s'accompagnant de fièvre, d'asthénie et d'amaigrissement aboutissant à une anorexie. L'état général s'altère rapidement conduisant au décès si aucun traitement n'est mis en place. D'autres symptômes peuvent être présents tels qu'une toux sèche, des troubles digestifs, des épisodes hémorragiques.

D'un point de vue clinique, l'examen met en évidence un sujet fébrile avec un état général fortement altéré et une splénomégalie pouvant déformer l'abdomen.

Le foie et la rate augmentent de volume, favorisant aussi la déformation abdominale, un ictère peut apparaître et constitue un signe de mauvais pronostic. Les fonctions hépatiques restent conservées.

A la palpation, on observe de nombreuses adénopathies

Au niveau cutané, du fait de l'anémie, la peau prend une coloration jaunâtre puis ardoisée. Cette hyperpigmentation des téguments est à l'origine du terme indien Kala Azar (fièvre noire) faisant référence à une maladie de très mauvais pronostic. On peut également observer un phénomène de dépigmentation.

Au niveau digestif, des lésions intestinales peuvent apparaître, des ulcérations de la muqueuse digestives sont aussi observées avec des stomatites et des gingivites.

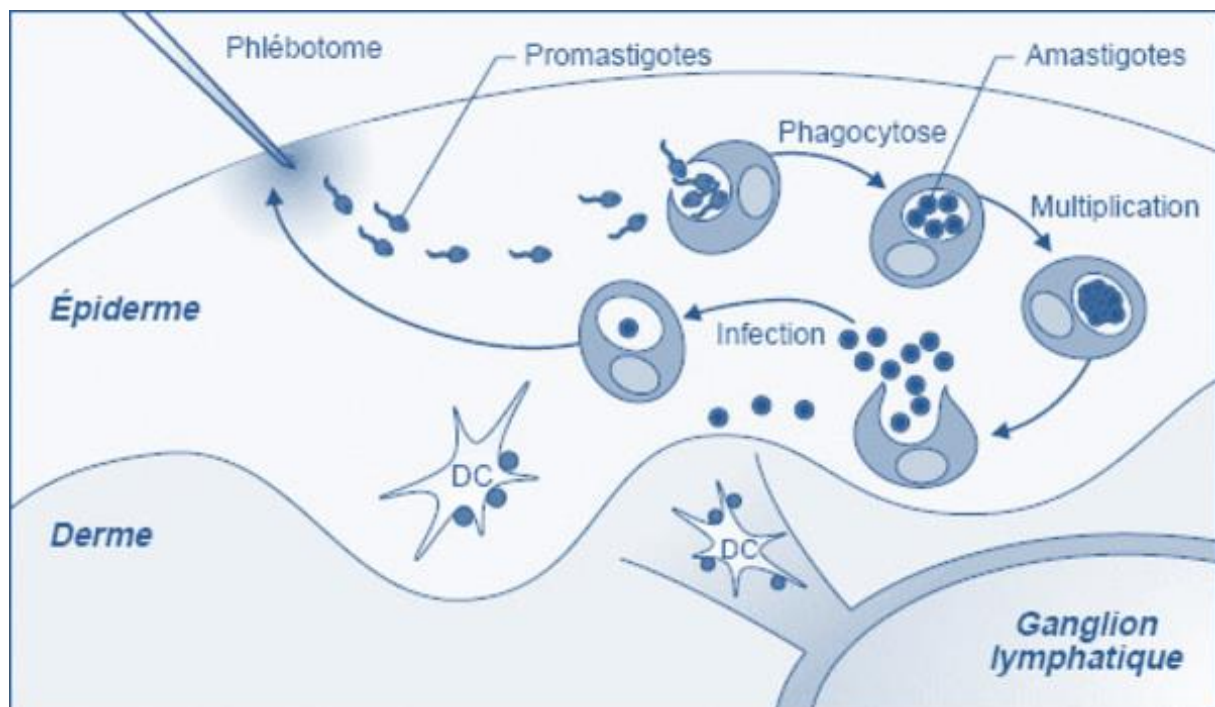
L'ascite est caractérisée par un épanchement liquidien au niveau abdominale mis en évidence par échographie et par la ponction de ce liquide, c'est un signe tardif de mauvais pronostic.

La fonction rénale peut être aussi impactée mais en moindre effet avec une légère protéinurie. Cependant un syndrome néphrotique peut être observé du fait de la présence de complexe immuns qui est un signe de mauvais pronostic.

Les autres organes sont rarement touchés par la maladie.

## 2. IMMUNOLOGIE (25)

Une fois injectés dans l'organisme, le parasite induit un certain nombre de réaction immunologiques permettant de contrer l'infection.



**FIGURE 17: SCHEMA DE L'ENTREE DES PROMASTIGOTES ET DE LEUR TRANSFORMATION EN AMASTIGOTES (25)**

Les protéines du complément sont la première défense contre les promastigotes inoculés. Elle fait intervenir la voie classique par fixation de C3 sur la membrane du parasite. On observe par la suite un clivage de C3 en C3b permettant de se fixer au lipo-phosphoglycane ou à la protéine gp63 de *Leishmania*. Un complexe lytique C5b-9 se forme et induit la destruction parasitaire.

Cependant, les promastigotes utilisent des stratégies de contournement pour ne pas être détruit. En effet, d'une part gp63 est capable d'induire la protéolyse de C3b conduisant à une molécule inactive empêchant ainsi la destruction du parasite. D'autre part, la membrane



plasmique possèdent des protéines kinases capable de phosphoryler C3 et C3b les rendant aussi inactives. Un autre mécanisme de défense est mis en place par le parasite après formation du complexe C5b-9 lui permettant d'être partiellement protégé de la lyse grâce au LPG qui bloque l'accès du complexe à la membrane.

Les leishmanies sont aussi confrontées aux polynucléaires neutrophiles, aux macrophages et par conséquent au phénomène de phagocytose.

L'activation de la phagocytose se fait par la fixation des récepteurs CR1 et 3 avec les protéines C3b et C3bi localisées à la surface des parasites promastigotes (26). Une vacuole parasitophore se forme à l'intérieur des macrophages ayant phagocyté les promastigotes. A ce moment précis, on observe leur transformation en amastigotes. En fonction de l'espèce de parasite, les vacuoles parasitophores peuvent être de tailles diverses et contenir un ou plusieurs parasites. Elles sont caractérisées par un milieu acide avec un pH inférieur à 5.

Les leishmanies résistent à ce milieu hostile contrairement à d'autres éléments pathogènes. En effet, la forme amastigote de *Leishmania* est une forme acidophile dont le métabolisme est optimal à un pH compris entre 4 et 5.5 (27). Elle présente à sa surface des glyco-inositol-phospholipides lui permettant de résister aux hydrolases et aux protéases lysosomales.

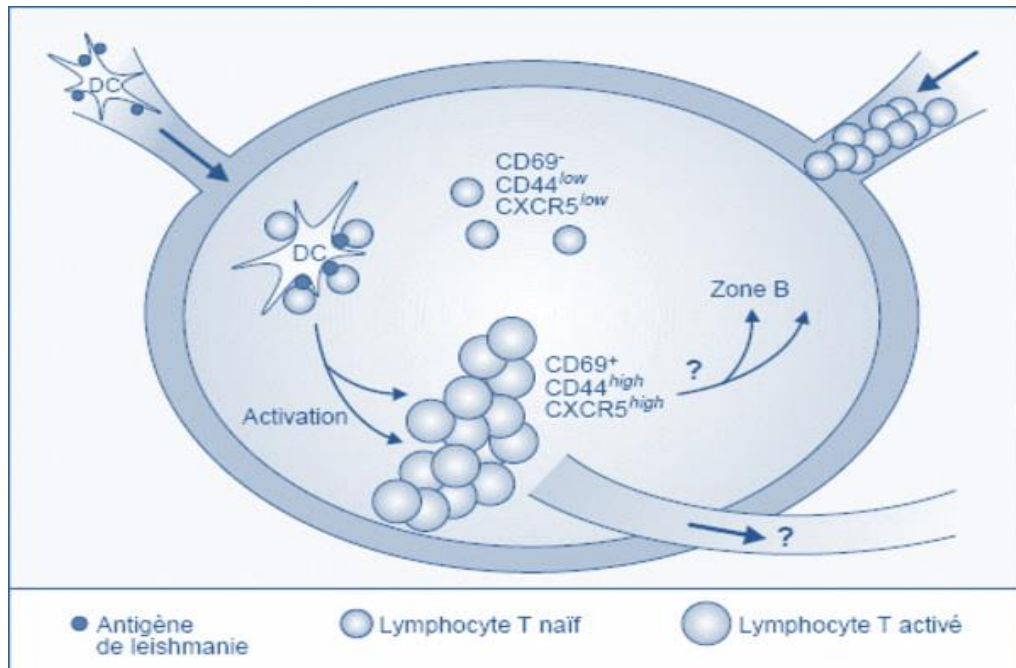
Les macrophages induisent la libération de cytokines et de facteurs chimiotactique qui ont pour objectif d'amplifier la réaction inflammatoire en attirant d'autres cellules immunitaires. On observe aussi la production de NO et dérivés actifs de l'oxygène permettant la destruction des micro-organismes étrangers.

Cependant, les leishmanies sont capables de contrer ces mécanismes de défense. En effet, le gp63 et les lipo-phosphoglycanes agissent sur une protéine kinase C empêchant ainsi la formation de dérivés actifs de l'oxygène ou en dégradant un de ses substrat la protéine MRP.

La production de NO est inhibée par les glyco-inositol-phospholipides présents à la membrane des leishmanies amastigotes.

De plus, l'interleukine 12 (IL-12) jouant un rôle important dans l'immunité est produite en très faible quantité par les macrophages infectés par le parasite.(28)

Ainsi, l'immunité innée semble peu efficace face aux différentes stratégies des leishmanies pour contourner leur destruction. Cependant, l'immunité adaptative entre en jeu avec les lymphocytes T CD4+, elle prend plus de temps mais la propagation et la multiplication parasitaire peuvent être contrôlées.



**FIGURE 18: SCHEMA DES LYMPHOCYTES DANS LE GANGLION (25)**

Les lymphocytes T CD4 sont produits dans le thymus et sont des cellules capables de reconnaître grâce à leur récepteur T des fragments antigéniques associés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) des cellules présentatrices d'antigènes.

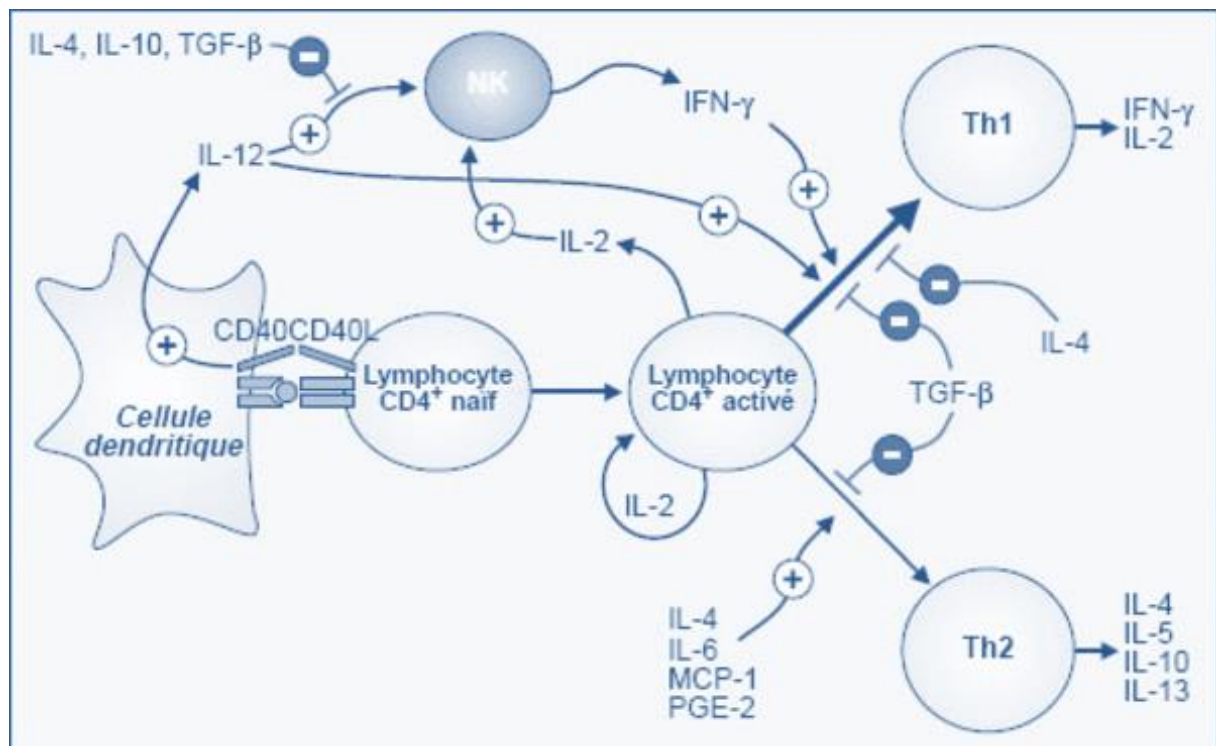
Grâce à différents mécanismes de recombinaison, il existe plusieurs millions de lymphocytes T CD4 reconnaissant un antigène particulier. Dans le thymus, on parle de lymphocytes T naïfs car ils n'ont jamais rencontré l'antigène pour lequel ils sont spécifiques.

Les lymphocytes T naïfs formés quittent le thymus, passent dans le sang et se dirigent vers les organes lymphoïdes secondaires tels que la rate ou les ganglions lymphatiques. C'est dans ces organes que les lymphocytes rencontrent leur antigène. Pour que les lymphocytes puissent jouer un rôle dans la formation d'une immunité anti-infectieuse, il faut qu'il y ait une phase d'expansion.

Dans le cas d'une infection à *Leishmania*, l'activation et l'expansion s'effectue dans les ganglions situés à proximité de la zone de piqûre. Les cellules dendritiques et les cellules de Langerhans de la peau phagocytent les promastigotes ayant pénétré l'organisme. Des études ont montré que les cellules dendritiques immatures devenaient matures par l'ingestion de leishmanies ce qui leur permet de migrer de la zone inflammatoire vers le ganglion

lymphatique. Elles dégradent les antigènes parasitaires en peptides et les présentent à leur surface sous la forme de complexes stables avec les molécules du CMH de classe II. Des molécules de co-stimulation s'expriment à la surface des cellules dendritiques favorisant le phénomène de maturation.

Ces cellules dendritiques sont détectées 24 h après l'infection dans les ganglions. Les études semblent montrer qu'elles sont fortement localisées dans la zone T des ganglions favorisant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Il s'agit d'une expansion transitoire et rapide des lymphocytes T anti-parasitaire dans le ganglion qui s'accompagne de diverses modifications : expression de CD44, CD69 et de récepteurs CXCR5. Cette prolifération est maximale 3 jours après l'infection à *Leishmania*. Les Lymphocytes T passent ensuite dans la circulation sanguine et d'autres organes lymphoïdes. Après activation, les lymphocytes T se différencient essentiellement en lymphocytes de type Th1 producteurs d'IFN- $\gamma$ , une molécule anti-inflammatoire qui va jouer un rôle important dans le contrôle de la prolifération parasitaire.



**FIGURE 19: SCHEMA DE L'ACTIVATION DES LYMPHOCYTES TCD4 (25)**

Des études ont montré que la différenciation des lymphocytes T en cellules Th1 nécessite un certain nombre d'interactions moléculaires entre la cellule dendritique et le lymphocyte.

En effet, la transformation nécessite la présence de CD154 (CD40L) avec le récepteur de CD40 localisé sur la cellule dendritique et les lymphocytes B. Cette interaction a pour but de stimuler la production d'IL-12. Cette interleukine est un puissant activateur des cellules Natural Killer

qui sont capables de produire l'IFN- $\gamma$ . L'IL-12 est aussi capable d'agir directement sur les T CD4 naïfs en activant la transcription du gène de l'IFN- $\gamma$  et par inhibition de l'IL-4.

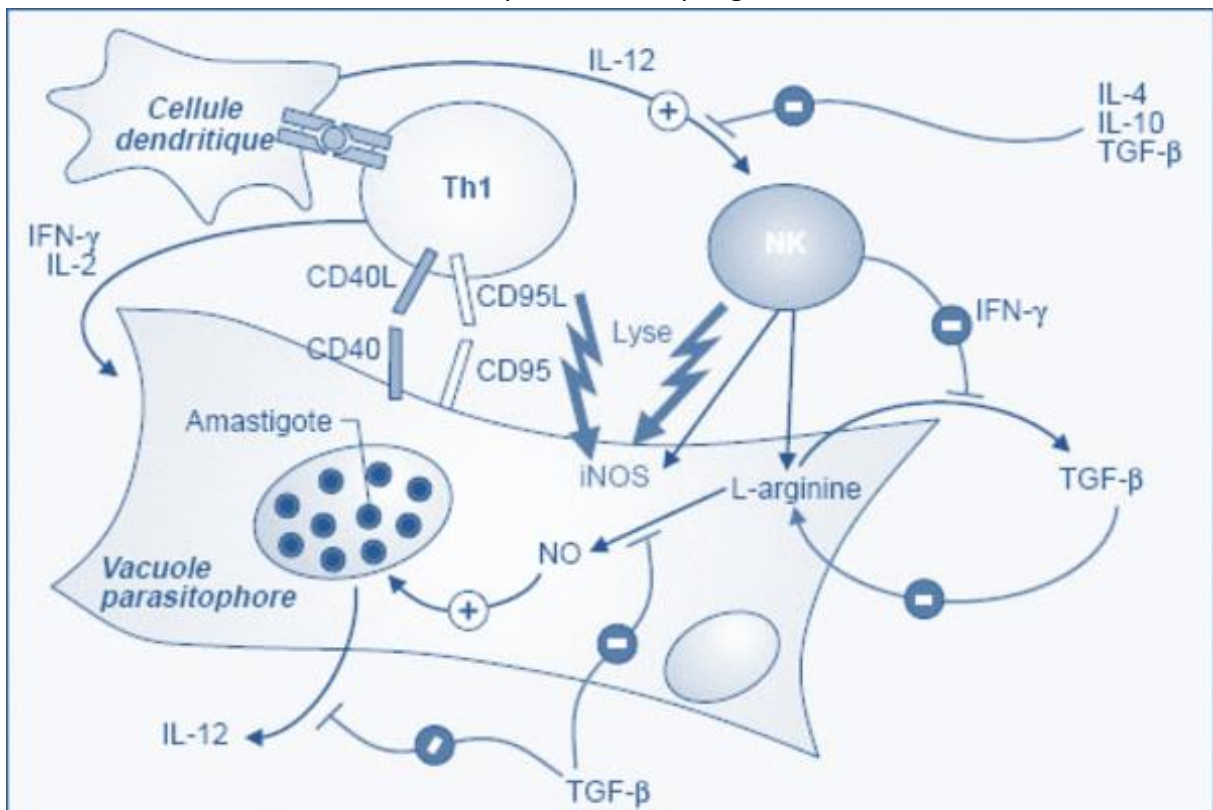
L'IFN- $\gamma$  agit au début de l'infection en favorisant la production d'IL-1, il agit sur les lymphocytes T en leur permettant de maintenir à la surface de leur membrane une quantité importante de récepteurs à l'IL-12 et de conserver leur capacité de répondre à cette interleukine.

L'IFN- $\gamma$  limite l'expansion des lymphocytes Th2 et favorise donc indirectement une réponse Th1.

L'IL-18 agit en synergie avec l'IL-12 pour favoriser également une réponse Th1.

La mobilisation des lymphocytes T anti-leishmanie conduit à une élimination du parasite suivant deux mécanismes complémentaires mettant notamment en jeu les macrophages. Ces derniers infectés sont détruits conduisant à un relargage des amastigotes dans le milieu extracellulaire. Ce premier phénomène va dépendre de l'interaction entre CD95L et son récepteur CD95 conduisant à l'apoptose cellulaire.

Le second mécanisme d'élimination de *Leishmania* est l'activation des propriétés leishmanicides des macrophages. Cette activation est réalisée grâce à l'induction de l'IFN- $\gamma$  qui permet l'expression de NO synthase (iNOS), enzyme permettant la production de NO, substance toxique pour les amastigotes. L'induction de la synthèse de iNOS par les macrophages dépend à la fois de la sécrétion d'IFN- $\gamma$  par les lymphocytes T et les cellules NK et de la sécrétion autocrine de TNF- $\alpha$  par les macrophages.



**FIGURE 20: VOIES D'ELIMINATION DE LEISHMANIA (25)**

Cependant malgré tous ces mécanismes, il arrive que le parasite persiste au sein de l'organisme. En effet, quelques semaines après l'infection, la charge parasitaire est fortement au niveau des sites inflammatoires et des ganglions lymphatiques est fortement diminuée, mais des études ont montré qu'un petit nombre de leishmanies pouvait persister même plusieurs mois après la guérison. On les retrouve notamment dans les fibroblastes réticulés, ces cellules possédant une faible activité leishmanicide vont ainsi constituer un refuge pour le parasite sous forme amastigote. On retrouve aussi ces parasites en dormance dans les macrophages ou les cellules dendritiques.

L'infection est maintenue sous forme latente grâce à la NO synthase, cette expression élevée en iNOS dépend de la stimulation chronique des lymphocytes T CD4+. L'enzyme continue, en effet, d'être détectée au niveau des zones d'inflammation plusieurs mois après l'infection. Des études ont montré que l'inhibition de l'enzyme ou un déficit en T CD4 + conduit à une réactivation de la maladie avec augmentation de la charge parasitaire. Ce phénomène est observable notamment chez les sujets infectés par le VIH.

#### 4.2.1 LEISHMANIOSE ET VIH

Le VIH, maladie immunosuppressive caractérisée par la baisse des lymphocytes T CD4, concerne le monde entier et notamment les pays en voies de développement. L'une des caractéristiques de l'infection à VIH est le stade SIDA qui peut s'accompagner de maladies opportunistes bactériennes, fongiques, virales ou encore parasitaires comme la leishmaniose. Ceci est le résultat d'un chevauchement entre les différents cas de leishmaniose et de VIH.

Le VIH, la leishmaniose et le paludisme font partis des objectifs du millénaire de l'ONU et sont la priorité numéro 1 pour leur éradication dans le monde.

Au Maroc, les deux infections existent et constituent un gros problème de santé publique. En effet, en 2014, on compte près de 32000 cas d'infections à VIH. Concernant, l'infection à *Leishmania*, on considère qu'il y a deux principales formes au Maroc, la leishmaniose cutanée et viscérale causées par trois principales espèces : *Leishmania major*, *Leishmania tropica* et *Leishmania infantum*. (29)

De 2000 à 2013, près de 27 257 cas de leishmaniose cutanée zoonotique à *Leishmania major* ont été rapportés avec un taux d'incidence de 5000 nouveaux cas par an, près de 17 882 cas de leishmaniose cutanée anthroponotique à *Leishmania tropica* ont été recensées ces dix dernières années. On compte près de 150 cas par an de leishmaniose viscérale à *Leishmania infantum*.

Chez les patients infectés par le VIH, la réponse immunitaire face à *Leishmania* va être affaiblie. En effet, la déplétion du système immunitaire ainsi que la chute du nombre de lymphocyte T CD4+ permet le développement ou la réapparition de la leishmaniose chez ce sujet qui a été infecté il y a un certain temps. L'immunosénescence est détectée, caractérisée par

l'épuisement des ressources immunitaire et la présence d'un phénotype CD57+ et CD27- parmi les lymphocytes T CD4 et T CD8 favorisant l'accélération du déclin du système immunitaire. (30)

De plus, des études montrent que l'immunostimulation chronique induite par *Leishmania* favorise l'évolution rapide du VIH vers le stade SIDA. (31)

Par conséquent, la co-infection VIH/leishmaniose est de mauvais pronostic pour le patient. En effet, il y a un risque important de rechute chez les patients atteints de VIH, même après un traitement antirétroviral efficace, les sujets co-infectés présentent des niveaux accrus en CD38 et CD8+ (indiquant une activation cellulaire accrue) et de cytokines pro-inflammatoires (TNF, IL6, IL8, IL17, MIF, MIP1B). On observe ainsi une immunoactivation chronique induite par la persistance des parasites et ou par la translocation microbienne à travers la barrière intestinale mise en évidence par la présence de niveaux élevé de lipopolysaccharides, de CD14 soluble et d'IFBP dans le sérum soulignant une atteinte viscérale et une atteinte des muqueuses digestives par les amastigotes dans le cas de la leishmaniose viscérale.

La persistance du parasite chez les sujets co-infectés suggère un phénomène de tolérance immunitaire, car l'agent pathogène favorise l'immunosuppression. Dans les cellules infectées, *Leishmania* induit une surexpression de CCR5, corécepteur jouant un rôle important dans l'entrée du VIH au sein du lymphocyte T CD4.

De plus, les patients co-infectés ont une expression plus élevée de molécules inhibitrices à la surface des lymphocytes T CD4, ce qui entrave l'équilibre entre les lymphocytes T régulatrices et l'immunoactivation permet la persistance de la charge parasitaire même après un traitement antiparasitaire.

En outre, des études ont montré que les patients co-infectés présentent des taux de lymphocytes T CD4+ et CD8+ naïfs inférieurs à ceux des sujets VIH + mais n'ayant pas d'infection à *Leishmania*. Cependant, on observe une augmentation des lymphocyte T à mémoire central suggérant un mauvais renouvellement des lymphocytes T ou des conséquences de l'infection par invasion de la moelle osseuse par *Leishmania*. (32)

En ce qui concerne les manifestations cliniques, elles sont similaires à celles des immunocompétents. Cependant, les patients co-infectés présentent des particularités notamment dans le cas de la leishmaniose viscérale et peuvent avoir d'autres symptômes rendant le diagnostic difficile en raison de similitudes avec d'autres infections opportunistes. (33)

En effet, au lieu de présenter des symptômes classiques de la leishmaniose viscérale comme la fièvre, pâleur et une hépatosplénomégalie, les patients co-infectés présente une faiblesse, une toux, une diarrhée, une perte de poids plus importante que les sujets immunocompétents. L'hépatosplénomégalie et la fièvre sont moins fréquentes et les symptômes gastro-intestinaux sont beaucoup plus fréquents. (33)(34)

Des manifestations atypiques sont fréquemment observées, des phénomènes hémorragiques surviennent chez près d'un tiers des patients co-infectés, une hypertrophie ganglionnaire est également observée, on dénote aussi la présence d'amastigotes dans des sites inhabituels tels que la muqueuse gastro-intestinale, buccale, la plèvre, le péricarde, les lésions du sarcome de Kaposi...). (35)

Tous ces phénomènes contribuent à un diagnostic erroné et peut porter à confusion avec d'autres infections opportunistes, aboutissant à un retard de traitement pour ces sujets co-infectés et une augmentation de risque de létalité.

### **3. DIAGNOSTIC**

#### **4.3.1 DIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE CUTANEE**

##### **4.3.1.1 DIAGNOSTIC DE PRESOMPTION**

Il repose essentiellement sur un examen visuel. Il prend en compte le contexte épidémiologique de la région, le type de lésion unique ou multiple avec une guérison lente pouvant évoluer sur plusieurs mois.

D'autres paramètres sont pris en compte tel que l'absence de douleurs au niveau de la zone de piqûre et la chronicité de la plaie.

De façon générale, si une personne vivant en zone endémique ou séjournant dans cette zone présente des lésions cutanées persistant plusieurs semaines et résistant aux traitements conventionnels, cela doit faire évoquer une éventuelle leishmaniose.

Il faudra s'orienter sur un diagnostic plus poussé pour confirmer la pathologie



**FIGURE 21: LESIONS CAUSEES PAR LA LEISHMANIOSE CUTANEE (29)**

#### 4.3.1.2 DIAGNOSTIC DE CERTITUDE (36)(37)

Le diagnostic de certitude a pour objectif de mettre en évidence le parasite par la recherche d'ADN ou d'antigène.

Le prélèvement se fait au niveau de la zone inflammatoire par décapage à l'aide d'une curette ou scarification à l'aide d'un vaccinostyle en évitant les zones ulcérées ou surinfectées, on peut aussi le faire par aspiration, ou une biopsie.



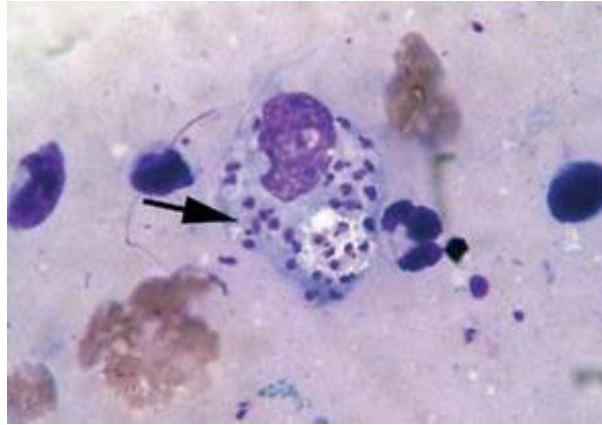
**FIGURE 22: PRELEVEMENT CUTANEE ET MISE SOUS LAME POUR ANALYSE MICROSCOPIQUE (36)**

Le prélèvement ainsi obtenu, on pourra réaliser un frottis, une mise en culture, éventuellement réaliser une fixation pour une analyse histopathologique, on pourra aussi réaliser une amplification PCR.

- La réalisation du frottis se fait par une coloration au May Grunwald Giemsa (MGG). Elle combine l'action de deux colorants :
  - Le May-Grunwald, contenant un colorant acide : l'éosine et un colorant basique : le bleu de méthylène
  - Le Giemsa, contenant aussi de l'éosine un colorant basique : l'azur de méthylène

Un examen direct microscopique est ensuite réalisé, les formes amastigotes intra et extracellulaires sont observées, souvent après une recherche longue et orientée





**FIGURE 23: COLORATION MGG DE FORMES AMASTIGOTES DANS UN MACROPHAGE**

- Une mise en culture peut être réalisée sur une gélose au sang en milieu Novy, McNeal, Nicolle (NNN) ou équivalent milieu de Schneider sous incubation entre 24 et 28°C.  
La culture est lente et peut nécessiter trois repiquages à une semaine d'intervalle avant de conclure à une positivité ou négativité. Le parasite sera observé sous forme promastigote flagellée et mobile comme chez le vecteur.
- Une amplification et une détection de l'ADN par PCR peuvent être aussi réalisées. Cette technique permet l'identification rapide de l'espèce de leishmanie, elle a un rôle intéressant dans le suivi de la maladie chez les sujets traités et est aussi utilisée comme marqueur précoce de rechute.  
C'est une méthode sensible et spécifique
- Un test ELISA permet aussi la détection du parasite. En effet, à partir de cette méthode les anticorps anti-leishmania sont détectés. Cependant, dans le cas de la leishmaniose cutanée les anticorps sont en faible quantité. De plus, ils peuvent être issus de réactions croisées avec le paludisme, les trypanosomiasés ou encore la lèpre. C'est une méthode peu spécifique et peu sensible.
- La réaction de Monténégro ou intradermoréaction à la leishmanine, explore l'hypersensibilité retardée de type III. Elle consiste à injecter en sous cutanée l'antigène parasitaire et à mesurer la réaction d'induration 48h à 72h plus tard. Si elle est positive, elle témoigne d'un contact avec *Leishmania* mais ne différencie pas une infection ancienne d'une infection récente ou encore le portage asymptomatique.  
Elle est donc très peu utilisée dans le diagnostic mais essentiellement dans les enquêtes épidémiologiques.

## 4.3.2 DIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE VISCERALE

### 4.3.2.1 DIAGNOSTIC DE PRESOMPTION (36)(37)

Le diagnostic de présomption va reposer sur un diagnostic clinique et un interrogatoire du patient en tenant compte de plusieurs paramètres de l'épidémiologie, de la zone d'origine, des antécédents pathologiques.

Les facteurs pouvant faire penser à une leishmaniose viscérale en plus de l'orientation épidémiologique sont :

- Les enfants en bas âge (<5ans) qui sont les plus touchés
- Une splénomégalie, hépatomégalie, adénopathie
- Fièvre, pâleur, asthénie, amaigrissement

Du fait, des signes cliniques peu spécifiques la leishmaniose viscérale peut être confondue avec d'autres pathologies comme le paludisme ou des pathologies malignes.



**FIGURE 24: ENFANT ATTEINT DE LEISHMANIOSE VISCERALE (29)**

D'autres examens sont donc réalisés.

Dans le cas de la leishmaniose viscérale, le bilan biologique est fortement impacté. En effet, au niveau de la NFS, une pancytopénie peut être observée avec une anémie normochrome, normocytaire arégénérative évoluant vers une anémie microcytaire et associée à une anisocytose et une poïkilocytose.

L'électrophorèse des protéines met en évidence une hypergammaglobulinémie associée à une hypoalbuminémie. Une protéinurie peut être observée

La vitesse de sédimentation (VS) et la CRP sont aussi fortement élevées. La VS peut atteindre 100 mm à la 1<sup>ère</sup> heure.

#### 4.3.2.2 DIAGNOSTIC DE CERTITUDE (36)

Ce diagnostic repose sur la recherche et la mise en évidence du parasite par examen direct de divers prélèvements. Parmi ces prélèvements, on trouve :

- **La moelle osseuse**, c'est le prélèvement le plus utilisé pour détecter la leishmaniose viscérale. Elle a une bonne sensibilité et se fait par ponction sternale ou par ponction de la crête iliaque chez les enfants. Le matériel ainsi obtenu est analysé par méthode direct ou est mis en culture.
- **Le sang périphérique** est aussi un bon matériel pour mettre en évidence le parasite. Il est obtenu par ponction veineuse au niveau du pli du coude sur tube anticoagulé EDTA pour une étude par PCR ou citrate de sodium pour une culture sur milieu NNN. Le sang est utilisé aussi pour un examen microscopique direct après coloration au MGG.
- **La ponction splénique**, méthode de moins en moins utilisée du fait des risques hémorragiques important par rupture de la capsule. Elle est cependant la méthode la plus performante pour le diagnostic de leishmaniose viscérale avec une sensibilité de 95%. Ce matériel est ensuite utilisé pour l'examen microscopique direct par frottis après fixation au MGG. Une mise en culture est aussi possible
- **L'aspiration ganglionnaire**, il s'agit d'un acte anodin qui consiste en l'injection et l'aspiration de sérum physiologie dans une adénopathie accessible. Le suc prélevé est analysé en examen direct ou par culture ou par PCR.
- D'autres sites de prélèvements peuvent être aussi utilisés tel que la ponction biopsie de **foie, le prélèvement nasal ou pharyngé**.

A partir de ces prélèvements, plusieurs méthodes d'analyses peuvent être réalisées :

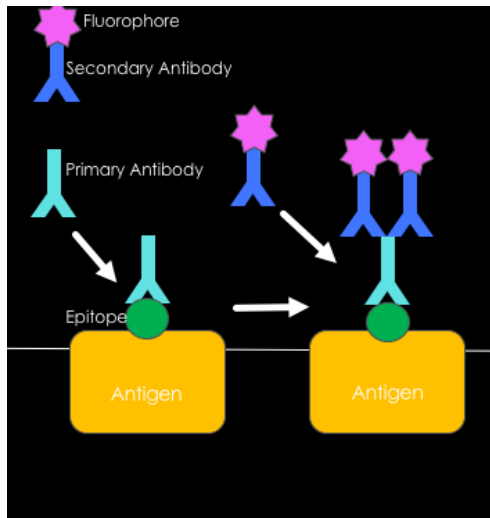
- L'examen microscopique direct par coloration au MGG
- La mise en culture en milieu NNN
- La sérologie

La recherche d'anticorps sériques est considérée comme un élément majeur du diagnostic de la leishmaniose viscérale. En effet, cette pathologie est caractérisée par une réponse immunitaire humorale avec un taux élevé d'anticorps, qui peuvent cependant faire défaut chez l'immunodéprimé.

L'inconvénient des tests sérologiques est que les anticorps restent détectables plusieurs années après un épisode de leishmaniose viscérale, la positivité de la sérologie ne permet pas de différencier une infection récente d'une infection ancienne. Les réactions croisées sont possibles avec d'autres parasites.

Il existe plusieurs méthodes sérologiques :

#### - Immunofluorescence indirecte



C'est la technique de référence avec le myélogramme pour rechercher la leishmaniose viscérale. (38)

Elle est basée sur l'utilisation successive de deux anticorps : un premier anticorps monoclonal spécifique de l'antigène à étudier et un second anticorps polyclonal dirigé contre l'anticorps primaire et marqué par un fluorochrome afin de le mettre en évidence. Sa sensibilité et sa spécificité varient respectivement de 87 à 100% et de 77 à 100%. Cependant, cette technique nécessite un matériel coûteux (microscope à fluorescence)(39)

**FIGURE 25: SCHEMA DE L'IFI (40)**

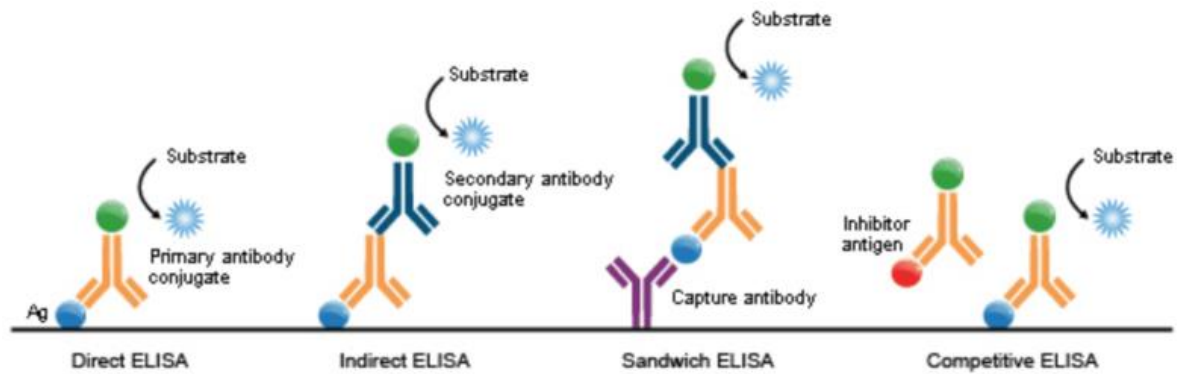
#### - Test ELISA (41)(42)

C'est une technique immuno-enzymatique qui permet de visualiser les réactions antigène/anticorps à l'aide d'une réaction colorée produite par un marqueur enzymatique préalablement fixé à l'anticorps. La réaction colorée permet de confirmer la présence de l'antigène et l'intensité de la couleur permet la quantification.

On distingue quatre types de test ELISA :

- ELISA direct utilisant un seul anticorps primaire couplé à un fluorochrome
- ELISA indirect, utilisant un anticorps secondaire marqué par un fluorochrome et dirigé contre l'anticorps primaire. Cette méthode améliore la spécificité.
- ELISA par compétition, réalisée par compétition de liaisons et n'utilisant pas d'enzyme
- ELISA en sandwich, dans ce test un anticorps de capture est utilisé pour enrober les puits et se lie ensuite à l'antigène de l'échantillon. Ce dernier est ensuite analysé par ELISA directe ou indirecte. C'est une méthode qui convient aux échantillons complexes

En plus de leur sensibilité élevée, ils ont montré un intérêt dans le suivi post-thérapeutique puisque leur négativité est en faveur d'une bonne réponse.



**FIGURE 26: SCHEMA DES DIFFERENTES FORMES DE TESTS ELISA (42)**

- **Test d'agglutination direct (DAT)**

Cette technique, développée dans les années 1990, est basée sur la détection semi-quantitative des anticorps spécifiques en utilisant des leishmanies formolées. Elle est peu coûteuse, de lecture simple et bien adaptée aux conditions des structures sanitaires des zones rurales. Cependant, elle nécessite plusieurs dilutions, une incubation longue et des conditions minimales de conservation de l'antigène.

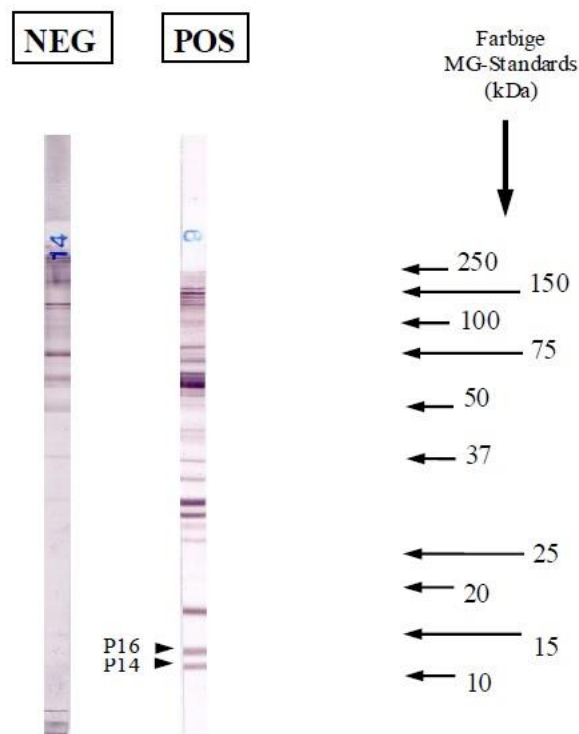
Un nouveau test d'agglutination rapide adapté au dépistage de masse et permettant un résultat rapide en moins de 3h a été mis en place en Iran. Sa sensibilité et sa spécificité sont respectivement de 95.4% et 88.5% (43)(44)

- **Le Western Blot**

Elle représente une technique sérologique de choix pour confirmer le diagnostic de la leishmaniose viscérale à *Leishmania infantum* en mettant en évidence deux bandes spécifiques de 12/14 et/ou 16 kDa. Elle a une très haute spécificité et une forte sensibilité de l'ordre de 100%. (45)(46)

Ce test permet de différencier les sujets malades des porteurs asymptomatiques. En effet, des études montrent que la présence simultanée des bandes de 14kDa et ou 16kDa avec des bandes comprises entre 18 et 33kDa serait caractéristique de la maladie.

Malgré le coût important de cette méthode, les bonnes performances justifient son utilisation comme technique de confirmation et notamment chez les immunodéprimés



**FIGURE 27: DIFFERENCE DE RESULTATS POSITIF ET NEGATIF PAR WESTERN BLOT (47)**

**- Tests de diagnostic rapide**

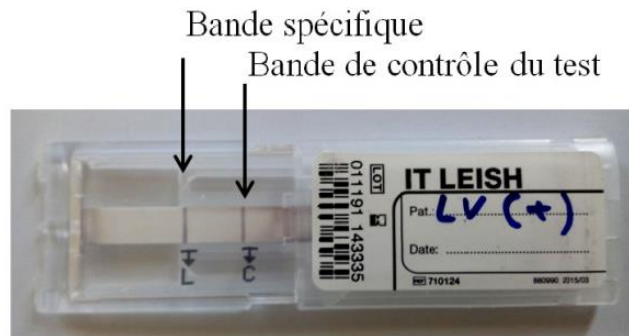
Ils ont été développés récemment pour la détection d’anticorps anti-Leishmania dans le sérum, le plasma ou le sang total.

Ils reposent sur le principe d’immunochromatographie en utilisant des bandelettes sensibilisées par un antigène recombinant comme le rK39, rK9, rKE16, rK26 ou rK28. (48)(49)

Les tests utilisant le rK39 ont montré la meilleure sensibilité et spécificité et sont les plus utilisés. Actuellement, deux kits TDR rK39 sont les plus exploités : le Kalazar Detect (USA) et le IT-LEISH (France). (50)

Ces tests ont révolutionné la prise en charge de la leishmaniose viscérale en diminuant le délai diagnostique avec un résultat rapide en 10-20 min. Ils ne nécessitent pas d’équipements ou de réactifs spécifiques, ni de modalités de transport et de conservation exigeantes et sont simples à réaliser par un personnel n’ayant pas nécessairement une expertise sur le sujet. Actuellement, les TDR sont fortement recommandés par l’OMS en cas de suspicion de LV particulièrement en zones d’endémie de la maladie et en l’absence d’autres techniques de confirmation du diagnostic. Ceci permet l’instauration rapide du traitement et l’amélioration du pronostic de la maladie

Cependant, chez les sujets co-infectés par le VIH, ces tests sont moins sensibles. Il est donc recommandé de compléter par un myélogramme, un Western Blot ou une PCR.



**FIGURE 28: TEST RAPIDE IT LEISH (51)**

#### - **Mise en évidence des antigènes parasitaires**

Cette technique serait intéressante chez les sujets immunodéprimés co-infectés par le VIH dont les titres en anticorps peuvent être faibles et chez lesquels les performances sont meilleures avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité.

Elle consiste notamment à rechercher les antigènes circulant dans les urines. (52)

#### - **Diagnostic moléculaire**

Ce diagnostic repose sur la technique d'amplification par PCR. C'est la méthode la plus utilisée à travers le monde pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale. Elle peut être réalisée sur les différents prélèvements biologiques cités plus loin ci-dessus.

La recherche d'ADN parasite dans du sang périphérique, facilement recueilli sur un anticoagulant (EDTA), a désormais permis de supplanter l'invasive ponction médullaire dans le diagnostic de la LV. Les cibles d'amplification les plus fréquemment utilisées correspondent à de l'ADN kinétoplastique, l'ADN ribosomique 18S et le gène codant pour l'ARN polymérase II. (53)

Parmi les différentes PCR, c'est la PCR quantitative en temps réel qui est la plus exploitée dans le diagnostic de la leishmaniose viscérale. (54)(55)(56)

C'est une méthode qui a plusieurs avantages :

- C'est la plus sensible. Elle peut détecter des parasitemies inférieures à un parasite/microlitre de sang en ciblant l'ADN kinétoplastique dont le nombre de copies peut aller jusqu'à 10 000 par parasite
- Elle permet un diagnostic rapide en rendant un résultat en quelques heures
- Elle est réalisée en système fermé réduisant les risques de contamination
- Elle permet de détecter précocement les résistances aux traitements et les fréquentes rechutes et récurrences chez les immunodéprimés améliorant ainsi sensiblement la PEC de ces patients

Elle présente cependant comme toute technique des inconvénients, la principale étant qu'elle est très coûteuse, pas toujours disponibles dans les pays en voie de développement.

## 5 EPIDEMIOLOGIE

### 1. INTERET MEDICAL

L'étude des phlébotomes a permis de montrer qu'il s'agit d'un insecte vecteur de diverses maladies animales, humaines et végétales, jouant un rôle important dans leur dissémination.

Le phlébotome male, considéré depuis longtemps comme n'ayant aucun rôle vecteur du fait de son alimentation, peut tout de même transmettre des maladies aux plantes.

En effet, en 1969, des scientifiques ont pu capturer un mâle phlébotome porteur de cinq parasites des plantes à savoir *Brevipalpus phoenicis* dont la taille est de 170 $\mu$  à 300 $\mu$ . Le parasite des plantes du genre Citrus, Thea, Coffea cause plusieurs dégâts. Les auteurs supposent que le phlébotome joue le rôle d'un vecteur mécanique dans la transmission de ce parasite. (57)

En plus de la transmission de certains agents parasitaires à certaines plantes (*Brevipalpus phoenicis*), la femelle en particulier celle du genre *Phlebotomus* joue un rôle très important dans le transport des protozoaires, des bactéries et des virus qui sont des agents de plusieurs maladies humaines et animales. Le phlébotome est responsable de la transmission de la stomatite vésiculeuse, touchant les équins (58). L'espèce *papatasi* est aussi responsable d'une pathologie humaine appelée fièvre pappataci (59)

Le phlébotome est aussi l'un des principaux vecteurs de bartonellose. Il s'agit d'une maladie causée par une bactérie *Bartonella baciliformis*. Elle se manifeste par une fièvre et une anémie hémolytique mise en évidence par test de Coombs et une affection cutanée mise en évidence par l'apparition de verrues ou de nodules. Le principal vecteur de la maladie chez le phlébotome est le genre *Lutzomyia* (60)

La femelle phlébotome est aussi principalement connue pour transmettre la leishmaniose.

L'objectif de ces études épidémiologique va notamment être de déterminer les régions les plus impactées par le vecteur et la maladie afin de mettre en place des méthodes pour diminuer le nombre de cas.

### 2. EPIDEMIOLOGIE AU MAROC

Le Royaume du Maroc est un pays localisé en Afrique du Nord au bord de l'Océan Atlantique et de la Mer méditerranée qui dénombre près de 33 millions d'habitant pour une surface de



710850 km<sup>2</sup>. Le taux moyen d'urbanisation est d'environ 61.9% avec des disparités selon les régions. (61)

Ainsi, selon l'origine de l'infection, la leishmaniose au Maroc peut être regroupée en trois entités éco-épidémiologiques : la leishmaniose viscérale zoonotique et en plus faible fréquence la leishmaniose cutanée zoonotique causée par *Leishmania infantum* qui est entretenue à long terme par les chiens et les morsures de trois espèces vectrices : *Phlebotomus ariasi*, *Phlebotomus perniciosus* et *Phlebotomus longicuspis*. (62)

Cette maladie est à déclaration obligatoire dans le pays depuis 1995, elle occasionne une morbidité non négligeable avec des risques de flambées épidémiques saisonnières

Le ministère de la santé considère *Leishmania infantum* comme évoluant sporadiquement principalement dans le nord du Maroc avec près de 150 cas par an.

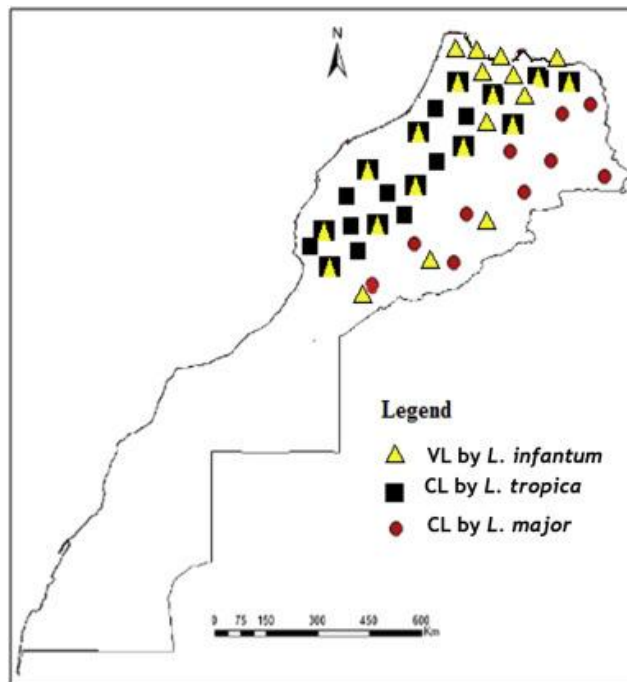
La seconde entité est la leishmaniose cutanée zoonotique à *Leishmania major* où le parasite est maintenu chez les petits mammifères et l'homme par les piqûres de *Phlebotomus papatasi*. (63)

La leishmaniose cutanée zoonotique est connue pour exister essentiellement dans les vastes régions présahariennes arides. (fig. 29)

Le troisième cas est la leishmaniose cutanée anthroponotique causée par *Leishmania tropica* et transmise par les piqûres de *Phlebotomus sergenti*. (64)

L'homme est le principal hôte-reservoir avec une possibilité de cycle zoonotique. Cette leishmaniose est connue pour exister essentiellement dans le nord et le centre du Maroc où de nombreux foyers ont été signalés. (65)

La Période d'activité des phlébotomes au Maroc est située principalement entre Mai et Septembre durant le printemps et l'été. Les méthodes de surveillance sont alors accentuées pendant ces périodes de forts risques d'infection.



**FIGURE 29: REPARTITION DES DIFFERENTES FORMES DE LEISHMANIOSE (66)**

Actuellement, les tendances épidémiologiques semblent changer dans le pays. En effet, on note une propagation de *Leishmania tropica* et *Leishmania infantum* vers des zones connues pour être indemnes de toute contamination. On observe un chevauchement des aires de répartition spatiales des trois espèces de *Leishmania*. (67)(68)

On observe une généralisation des leishmanioses à *Leishmania infantum* et *tropica* dans le nord et le centre du Maroc et confirme l'imbrication de ces deux espèces dans ces zones.

Selon les régions, la leishmaniose viscérale due à *Leishmania infantum* est plus marquée dans les régions de Fès-Meknès et Tanger-Tétouan-AL Hoceima, suivies des régions orientales avec Rabat-Sale-Kenitra et la région de Draa-Tafilelt. (fig. 37)

Nous allons dans cette étude nous intéresser à l'évolution sur 20 ans de la maladie (des années 2000 à 2020) au sein du royaume, nous étudierons aussi l'épidémiologie des co-infections VIH/Leishmaniose dans le pays et nous porterons un regard plus détaillé de la région de Marrakech-Safi.

### 5.2.1 OBJECTIFS DE L'ETUDE

- Connaître les données épidémiologiques du pays concernant la maladie
- Connaître le nombre cas de co-infections VIH/Leishmania
- Connaître les données de la région de Marrakech-Safi région parmi les plus touchée par *Leishmania*
- Connaître les méthodes de prévention et de lutte contre la propagation de la maladie

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective obtenue à partir des données enregistrées du ministère de la santé au Maroc, sous forme de données Excel.

Les cas de leishmaniose sont regroupés en fonction de l'âge, du sexe, des régions et province.

## 3. REPARTITION DES EFFECTIFS PAR ANNEE

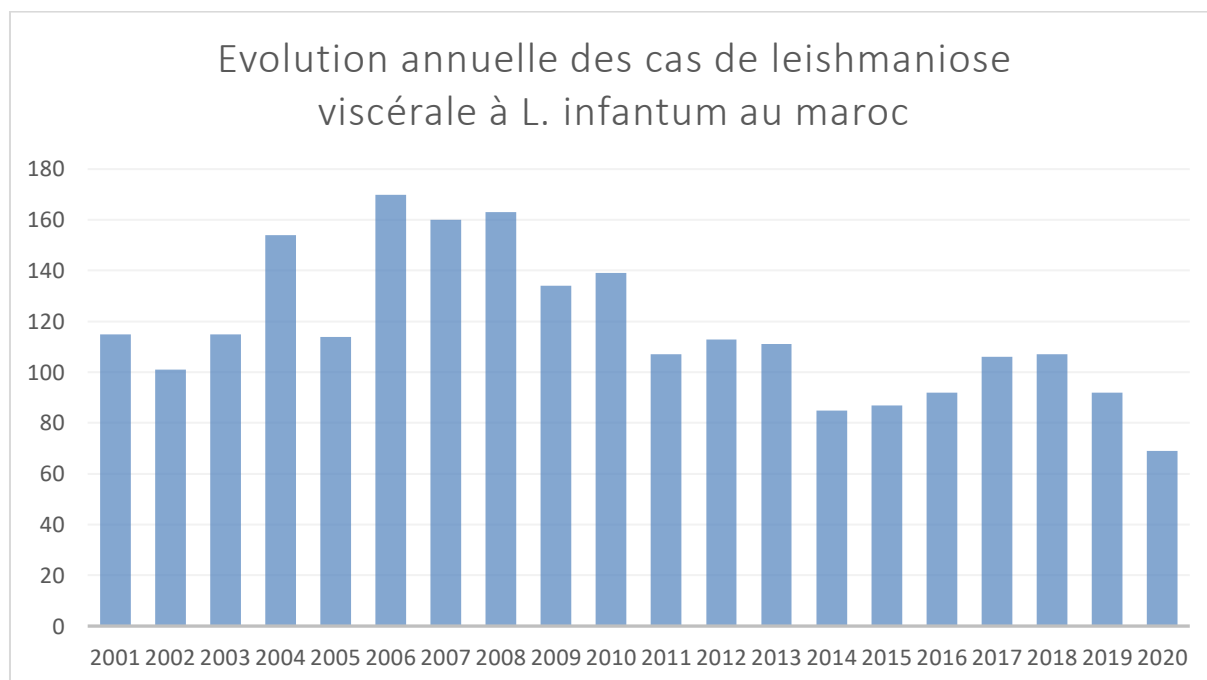
### 5.3.1 REPARTITION DE LA LEISHMANIOSE VISCERALE A L. INFANTUM

Selon les données obtenues, des années 2000 à 2020, on dénombre près de 2334 cas de leishmaniose viscérale recensés au sein du royaume, la moyenne sur ces 20 dernières années est de 117 (116.7 cas). La répartition des cas est plutôt homogène mais la tendance semble cependant être à la baisse depuis 2012 passant de 113 cas à 69 cas en 2020. Le maximum de cas est recensé en 2006 avec 170 cas. Cette diminution du nombre de cas peut-être expliquée par une augmentation des moyens de lutte et de dépistage au sein du royaume. En effet, la stratégie 2013-2016 visant à améliorer la gestion de lutte semble fonctionner. De plus, la loi relative sur les insecticides industriels a été modifiée permettant ainsi de participer à la diminution des phlébotomes.

Année	Nombre de cas	Pourcentage
2001	115	4.93
2002	101	4.33
2003	115	4.93
2004	154	6.60
2005	114	4.88
2006	170	7.28
2007	160	6.86
2008	163	6.98
2009	134	5.74
2010	139	5.96
2011	107	4.58
2012	113	4.84
2013	111	4.76
2014	85	3.64
2015	87	3.73
2016	92	3.94

2017	106	4.54
2018	107	4.58
2019	92	3.94
2020	69	2.96
TOTAL	2334	100

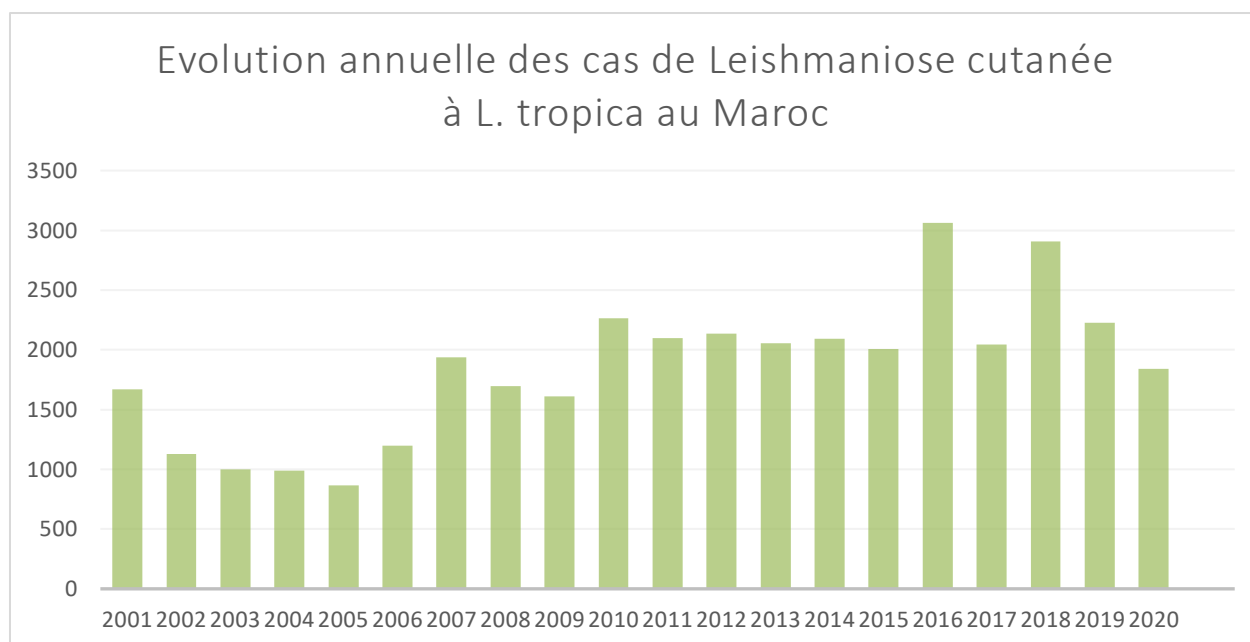
**TABEAU 1: NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE VISCERALE A L. INFANTUM EN FONCTION DES ANNEES**



**FIGURE 30: HISTOGRAMME DU NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE A L. INFANTUM**

### 5.3.2 REPARTITION DE LA LEISHMANIOSE CUTANEE A L. TROPICA

Selon les données obtenues, des années 2001 à 2020, on dénombre près de 36843 cas de leishmaniose cutanée à *Leishmania tropica* recensés au sein du royaume, la moyenne sur ces 20 dernières années est de 1842 (1842.15 cas). Le nombre de cas a diminué entre 2001 et 2005 passant de 1669 cas en 2001 à 865 cas en 2005 puis a augmenté de nouveau de 2006 à 2020 passant de 1187 à 1841. La répartition des cas est devenue homogène à partir de 2010. Le maximum de cas est recensé en 2016 avec 3061 cas.



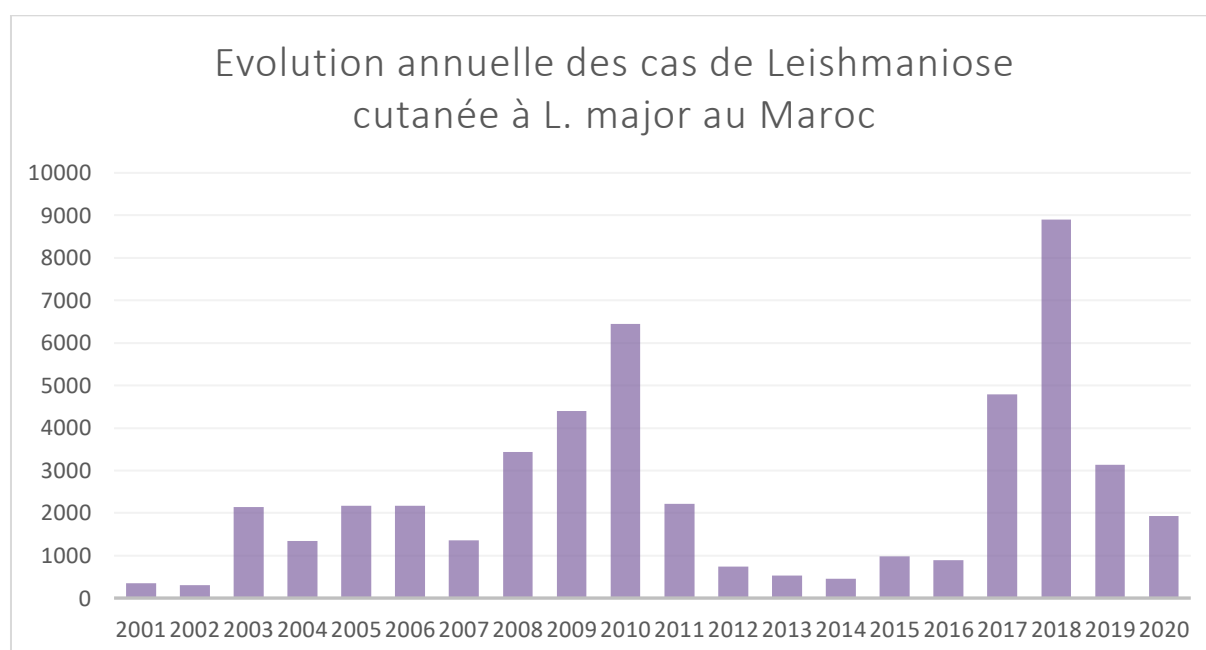
**FIGURE 31: HISTOGRAMME DU NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE A *L. TROPICA***

Année	Nombre de cas	Pourcentage
2001	1669	4.53
2002	1130	3.06
2003	1001	2.71
2004	991	2.69
2005	865	2.34
2006	1197	3.25
2007	1938	5.26
2008	1697	4,61
2009	1611	4.37
2010	2263	6.14
2011	2100	5.7
2012	2137	5.8
2013	2055	5.58
2014	2095	5.69
2015	2007	5.45
2016	3061	8.31
2017	2047	5.56
2018	2909	7.9
2019	2229	6.05
2020	1841	5
TOTAL	36843	100

**TABLEAU 2: NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE A *L. TROPICA* EN FONCTION DES ANNEES**

### 5.3.3 REPARTITION DE LA LEISHMANIOSE CUTANEE A LEISHMANIA MAJOR

Selon les données obtenues, des années 2001 à 2020, on dénombre près de 48697 cas de leishmaniose cutanée à *Leishmania major* recensés au sein du royaume, la moyenne sur ces 20 dernières années est de 2435 (2434.85 cas). Le maximum de cas recensés est de 8901 cas en 2018. La répartition en fonction des années est variable et inhomogène. Nous pouvons observer une augmentation du nombre de cas de leishmaniose cutanée que ce soit pour *L. major* mais aussi *L. tropica* à partir de 2016. Cette augmentation pourrait être expliquée par un renforcement de la stratégie nationale de dépistage des cas de leishmaniose cutanée.



**FIGURE 32: HISTOGRAMME DU NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE A L. MAJOR**

Années	Nombre de cas	Pourcentage
2001	350	0.72
2002	310	0.63
2003	2143	4.4
2004	1341	2.75
2005	2174	4.47
2006	2164	4.44
2007	1352	2.78
2008	3431	7.05
2009	4402	9.04
2010	6444	13.23
2011	2219	4.56
2012	740	1.52
2013	537	1.1

2014	460	0.94
2015	982	2.02
2016	890	1.83
2017	4791	9.84
2018	8901	18.28
2019	3133	6.43
2020	1933	3.97
TOTAL	48697	100

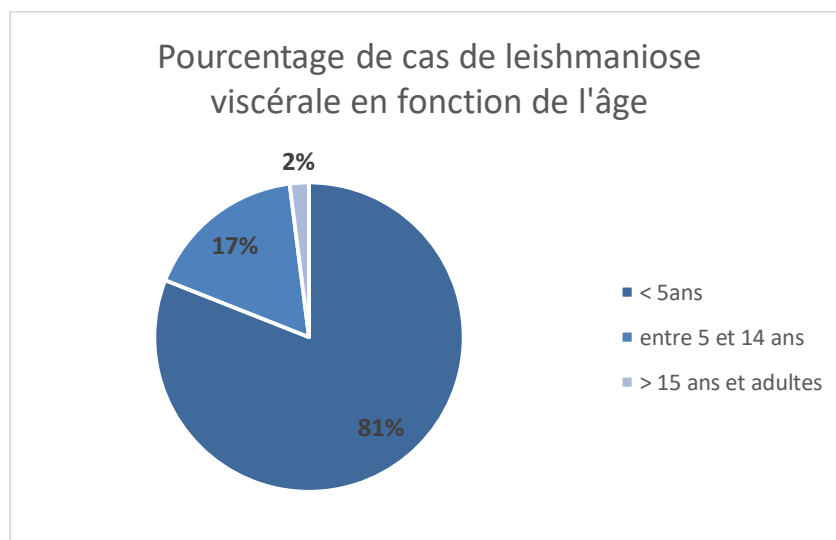
**TABLEAU 3: NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE A L. MAJOR EN FONCTION DES ANNEES**

#### 4. REPARTITION DES CAS DE LEISHMANIOSE VISCERALE EN FONCTION DE CERTAINS PARAMETRES

##### 5.4.1 REPARTITION DES CAS EN FONCTION DE L'AGE

	Nombre de cas	Pourcentage
< 5 ans	1890	81
Entre 5 et 14 ans	397	17
>15 ans et adultes	47	2
Total	2334	100

**TABLEAU 4: NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE VISCERALE EN FONCTION DE L'AGE**



**FIGURE 33: POURCENTAGE DE CAS DE LEISHMANIOSE VISCERALE EN FONCTION DE L'AGE**

Entre 2001 et 2020, 2287 enfants sont atteints par la leishmaniose viscérale soit près de 98% de la population totale infectée contre 47 personnes âgées de plus de 15 ans soit 2% des cas.

Sur les 2124 enfants, 1890 sont âgés de moins de 5 ans. Les enfants de 0 à 5 ans sont la tranche d'âge la plus impactée par la maladie représentant 81% des cas, vient ensuite les enfants âgés entre 5 et 14 ans où on compte 397 cas soit 17% de la population infectée.

L'âge moyen des personnes infectées par la leishmaniose viscérale au sein du royaume est de 4 ans.

#### 5.4.2 REPARTITION DES CAS EN FONCTION DU SEXE

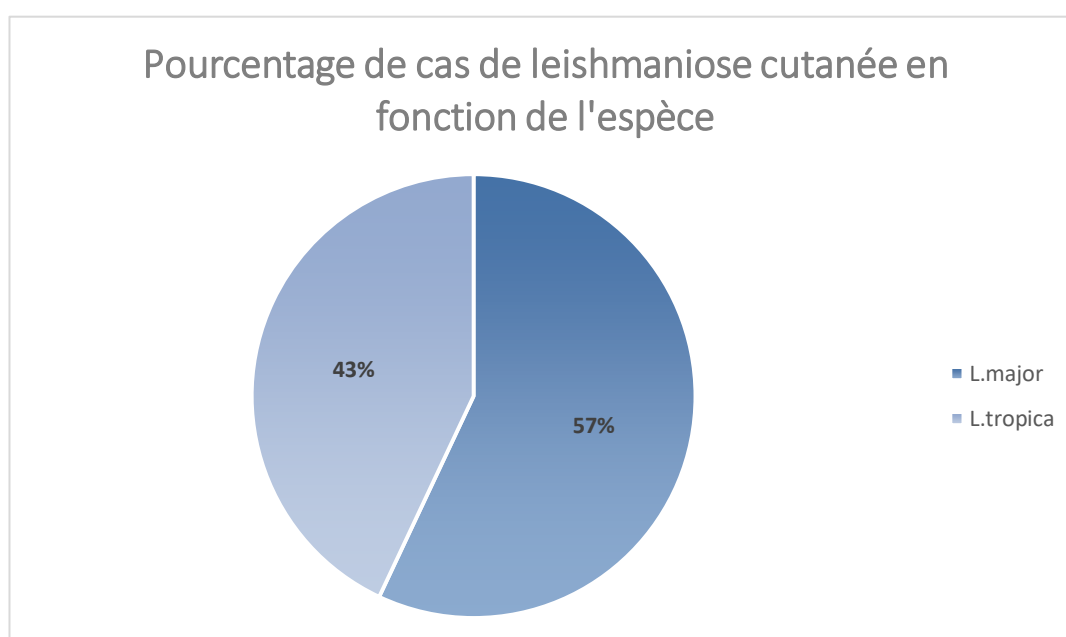
	Nombre de cas	Pourcentage
Homme	1284	55
Femme	1050	45
Total	2334	100

**TABEAU 5: NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE VISCERALE EN FONCTION DU SEXE**

Parmi les 2334 cas de leishmaniose viscérale, on compte 1284 cas de sexe masculin soit un pourcentage de 55% et 1050 cas de sexe féminin soit 45%. Le sexe ratio H/F est de 1.22.

### 5. REPARTITIONS DES CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE EN FONCTION DE CERTAINS PARAMETRES

#### 5.5.1 REPARTITION DES CAS EN FONCTION DE L'ESPECE



**FIGURE 34: POURCENTAGE DE CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE EN FONCTION DE L'ESPECE DE LEISHMANIA**

	Nombre de cas	Pourcentage
Leishmaniose à L. major	48697	57
Leishmaniose à L. tropica	36843	43
Total	85540	100



**TABLEAU 6: NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE EN FONCTION DE L'ESPECE**

Durant la période allant de 2001 à 2020, on compte 85 540 cas de leishmaniose cutanée tout espèce confondue. 48 697 cas par *Leishmania major* soit un pourcentage de 57% et 36 843 cas causés par *Leishmania tropica* soit 43%

### 5.5.2 REPARTITION EN FONCTION DE L'AGE

	Nombre de cas	Pourcentage
< 5ans	11421	31
Entre 5 et 14 ans	11790	32
>15 ans et adultes	13632	37
Total	36843	100

**TABLEAU 7: NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE EN FONCTION DE L'AGE**

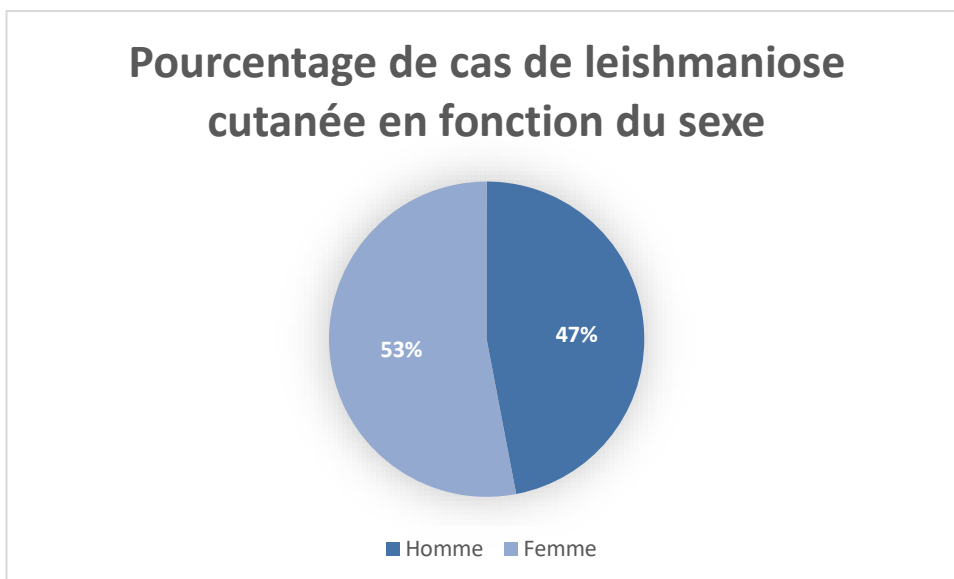
La répartition de la leishmaniose cutanée en fonction de l'âge est quasi similaire entre *Leishmania tropica* et *major*.

Le tableau ci-dessus représente le nombre de cas de leishmaniose à *Leishmania tropica* en fonction de l'âge. Les personnes les plus impactées sont les plus de 15 ans avec 37% de cas.

Le pourcentage des enfants de moins de 5 ans et des enfants entre 5 et 14 ans est à peu près identique d'environ 31/32%.

L'âge moyen des personnes infectées par la leishmaniose cutanée est de 17 ans.

### 5.5.3 REPARTITION DES CAS EN FONCTION DU SEXE



**FIGURE 35: POURCENTAGE DE CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE EN FONCTION DU SEXE**

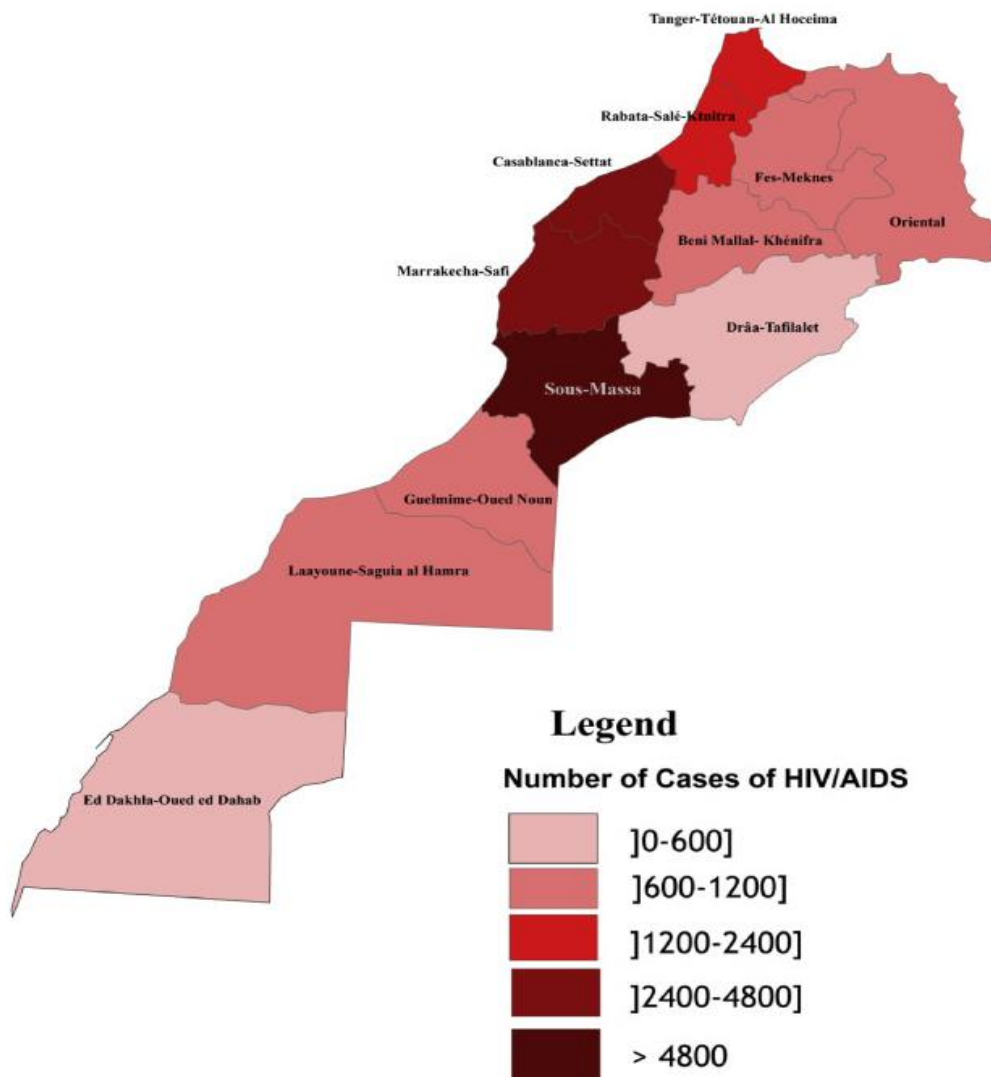
Le graphique ci-dessus représente le pourcentage moyen des cas de leishmaniose cutanée au sein du royaume en fonction du sexe toute espèce confondue.

Ainsi, nous pouvons observer que 53% des personnes infectées sont des femmes tandis que les hommes représentent 47% des cas.

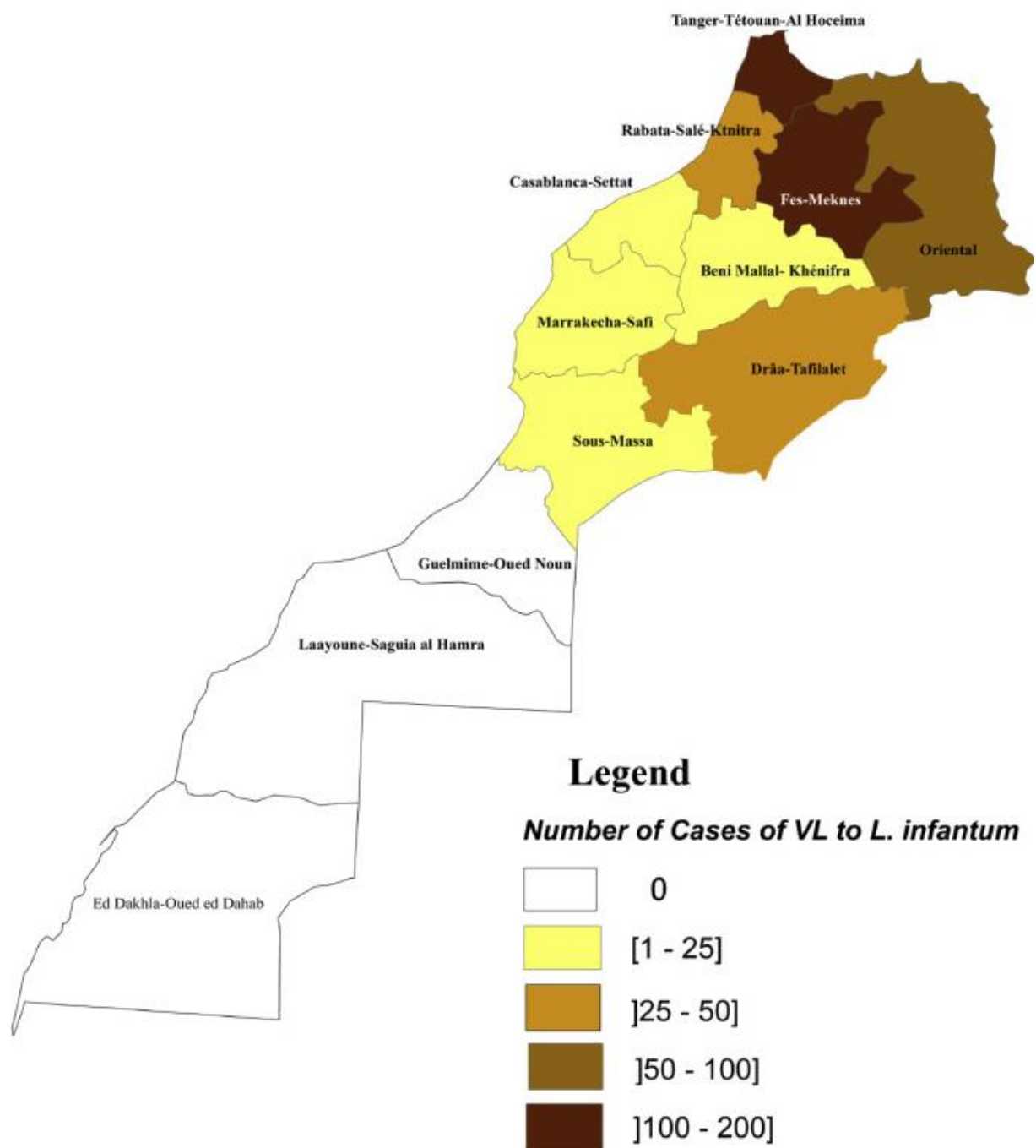
Le sexe ratio H/F est de 0.89.

## 6. EPIDEMIOLOGIE DES CO-INFECTIONS A VIH AU MAROC

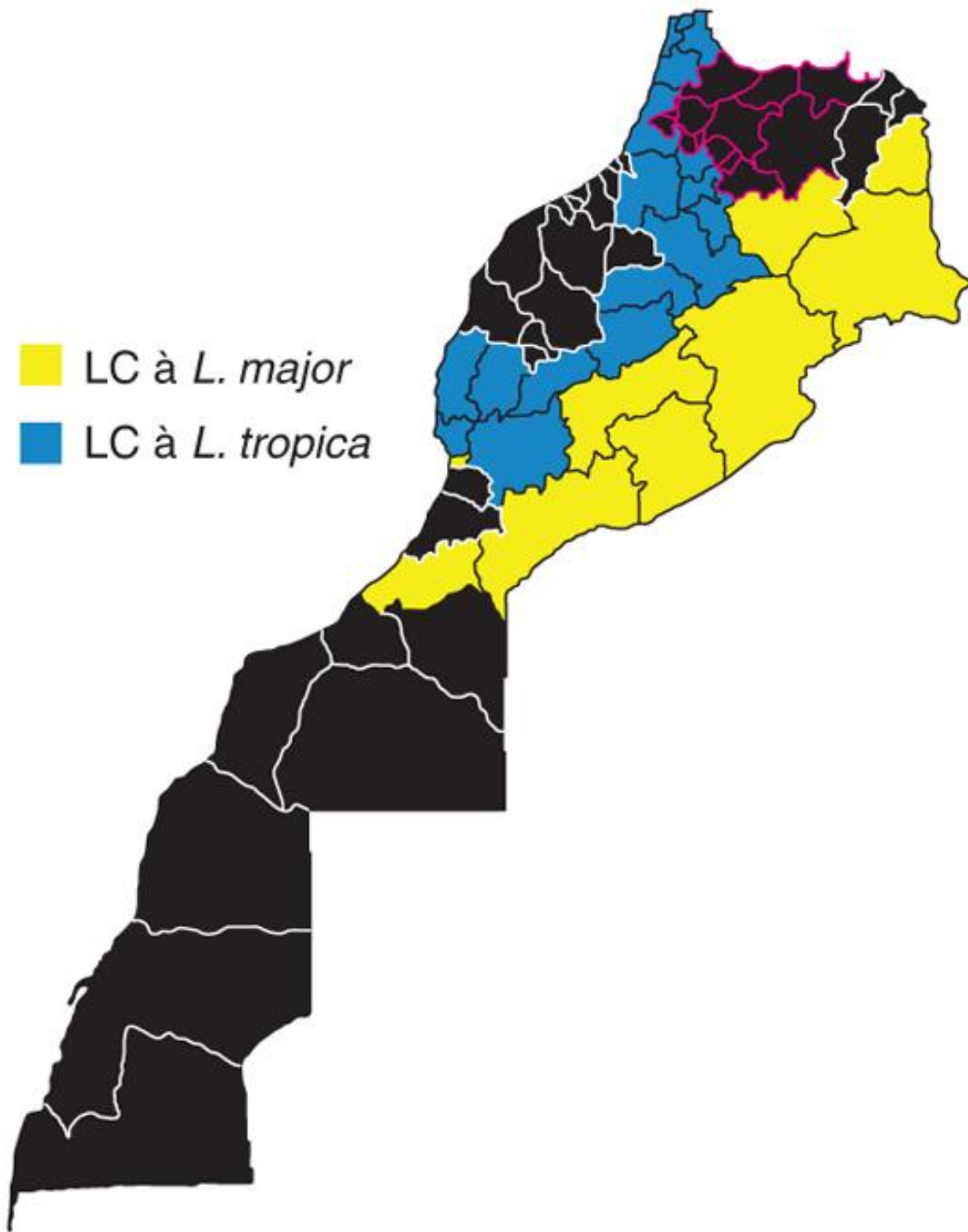
Le VIH est fréquemment associé à des pathologies opportunistes. Parmi celles-ci, on trouve la leishmaniose. Cette co-infection est le résultat du chevauchement des deux maladies au sein du pays. (fig. 36)(fig. 37)(fig. 38)



**FIGURE 36: REPARTITION DES CAS DE VIH AU MAROC (66)**



**FIGURE 37: REPARTITION DES CAS DE LEISHMANIOSE VISCERALE A L.INFANTUM AU MAROC (66)**

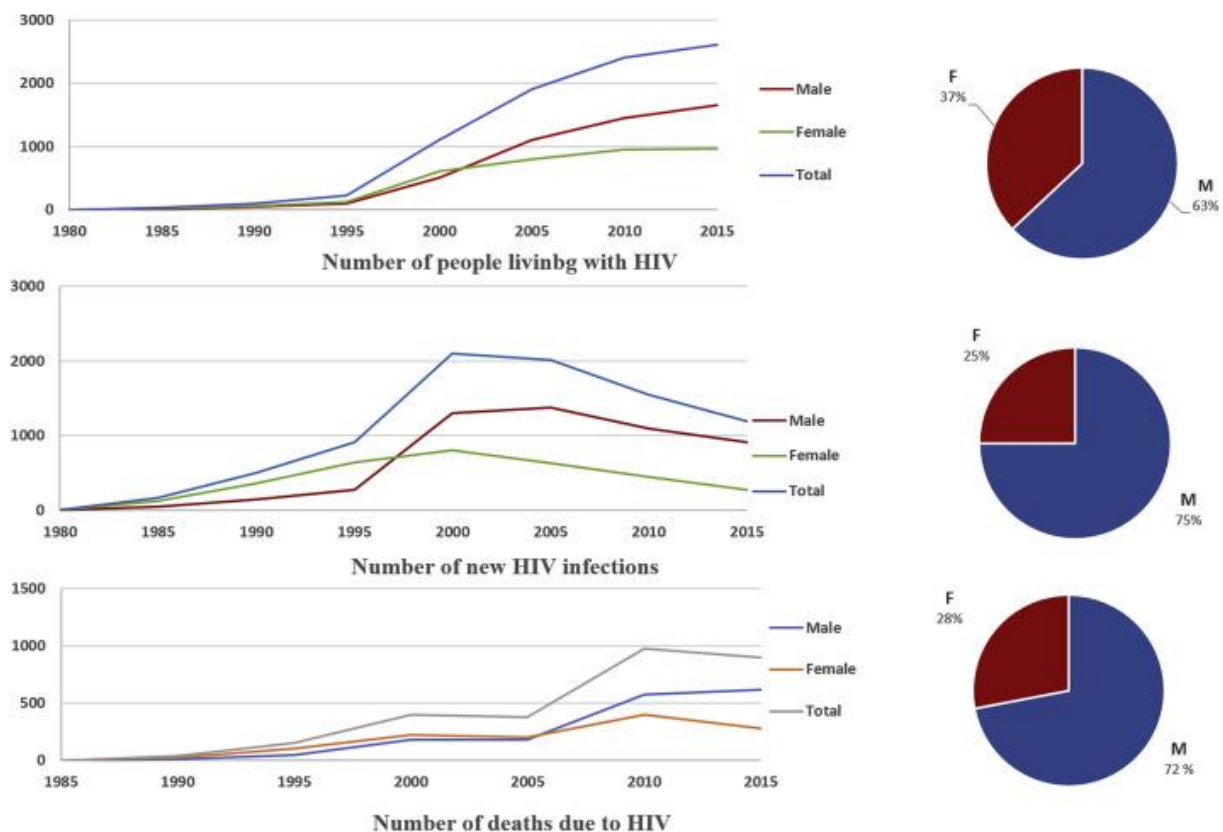


**FIGURE 38: REPARTITION DES CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE SUIVANT L'ESPECE AU MAROC (66)**

Concernant la leishmaniose, nous pouvons observer que les régions du nord du Maroc sont plus touchées que les régions du sud par la leishmaniose viscérale notamment la région de Fes-Meknes où on compte près de 100 à 200 cas.

La leishmaniose cutanée, quant à elle, touche le pays dans son ensemble avec une prédominance de *Leishmania tropica* à l'Ouest et *Leishmania major* à l'Est passant du nord au sud du Maroc.

Concernant l'infection à VIH, nous pouvons observer que deux principales régions sont fortement concernées par la maladie, à savoir la région de Sous-Massa où on peut compter plus de 4800 cas soit environ 24% de la population vivant avec le VIH et Marrakech-Safi avec un nombre de cas compris entre 2400 et 4800 soit environ 18% de la population.



**FIGURE 39: NOMBRE DE CAS DE VIH EN FONCTION DU SEXE (66)**

L'évolution de la pandémie de VIH au Maroc entre 1980 et 2015 montre une augmentation exponentielle de la maladie. En 5 ans, entre 2009 et 2014, on compte 1 312 768 cas d'infections soit près de 51% de la totalité du nombre de cas.

Près de 70% des nouvelles infections surviendraient chez les personnes les plus exposées au risque de VIH ou parmi leurs partenaires sexuels stables. Les hommes sont les plus touchés par la maladie 63% contre 37% de femmes. Le sexe ratio H/F est de 1,70. Les femmes contaminées sont essentiellement infectées par le conjoint. (fig. 39)

La contamination de l'homme est dans 92% des cas liée aux comportements à haut risque (plusieurs partenaires).

Les principaux modes de transmission de la maladie au sein du pays sont la transmission par voie sexuelle, la voie transfusionnelle n'est pas en cause de la transmission au Maroc. Cependant, le mode périnatal est responsable de près de 4% de la transmission. Selon une étude, la co-infection VIH/leishmaniose est le résultat du chevauchement géographique des deux maladies. La superposition des deux cartes leishmaniose et VIH permet d'identifier les zones à haut risque de co-infection. (69)

Ainsi, sur les douze régions que compte le Maroc, sept sont à haut risque de co-infection (fig 36). On retrouve les régions de :

- Marrakech-Safi
- Casablanca-Settat
- Rabat-Salé-Kenitra
- Fes-Meknès
- Tanger-Tetouan-Al hoceima
- Oriental
- Sous Massa

Ces résultats ont été confirmés dans la région de Marrakech-Safi où des anticorps anti *Leishmania infantum* ont été détectés chez 5% des patients atteints par le VIH. (70)

De plus, la leishmaniose viscérale canine pourrait contribuer à augmenter le risque de co-infection. Elle a été signalée au nord et au centre du Maroc. (71)(72)

La majorité de la mortalité due à *Leishmania* dans le cadre d'une co-infection à VIH provient de la leishmaniose viscérale (73). La co-infection VIH et leishmaniose cutanée est moins fréquente. Chez les patients infectés par le VIH, la leishmaniose cutanée peut se caractériser sous plusieurs formes : (74)

- La forme cutanée diffuse
- La forme ulcérée
- La forme pseudo lépromateuse

De plus, certaines leishmanioses cutanées atypiques ont été aussi rapportées chez des patients infectés par le VIH.

Une variabilité clinique considérable a été notée dans de nombreux foyers de leishmaniose cutanée dans le nord et le centre du Maroc suggérant une possible co-infection. Un cas de co-infection VIH/leishmaniose cutanée a été enregistré dans la région de Sous-Massa. (75)

Cette co-infection entre le VIH et la leishmaniose semble liée au processus d'urbanisation. En effet, près de 95% des malades du VIH résident en milieu urbain tandis que la leishmaniose se développe petit à petit dans ce milieu notamment la forme anthroponotique cutanée et la forme viscérale. (76)(77)

La coexistence des deux pathologies dans une même région augmente la dangerosité des deux pathologies (5369). Ceci est alarmant au regard du rôle épidémiologique que peuvent jouer les sujets infectés par le VIH en tant que réservoir de leishmaniose et les sujets infectés par le parasite qui joue sur le développement et l'accélération de l'infection à VIH.

En effet, les individus immunodéprimés présentent un risque plus élevé de développer la leishmaniose et d'avoir des formes graves que les individus immunocompétents. De plus, les patients co-infectés par le VIH et la leishmaniose sont hautement contaminant pour les phlébotomes en raison de l'abondance du parasite au niveau sanguin par rapport aux sujets immunocompétents. (78)

Entre temps, la leishmaniose favorise la progression clinique du VIH et accélère le développement au stade SIDA.

## 7. ETUDE DE LA REGION DE MARRAKECH-SAFI

La région de Marrakech-Safi est l'une des douze régions du Maroc. Elle est située au centre du pays et englobe une partie du Haut Atlas. Sa superficie représente 4.5% du territoire soit 31160 km<sup>2</sup>. On compte près de 4 520 000 habitants au sein de la région. (79)

Elle se compose d'une préfecture située à Marrakech et est divisée en sept provinces :

- La province de Chichaoua
- La province d'Al Haouz
- La province d'El Kelâa des Sraghna
- La province d'Essaouira
- La province de Rehamna
- La province de Safi
- La province de Youssoufia



**FIGURE 40: CARTE DE LA REGION DE MARRAKECH-SAFI (80)**

Nous allons étudier le nombre de cas de leishmaniose au sein de la région de 2001 à 2020.

**Données épidémiologiques (voir annexe) :**

Entre 2001 et 2020, on dénombre 113 personnes atteintes de leishmaniose viscérale et 11060 personnes atteintes de leishmaniose cutanée dans la région de Marrakech Safi.

La région est l'une des plus fortement impactée par la leishmaniose cutanée dans le pays.

	Nombre de cas	Pourcentage
Al Haouz	43	38.05
Chichaoua	15	13.27
EL Kelaa Sraghna	21	18.58
Essaouira	12	10.62
Marrakech	10	8.85
Rhamna	1	0.89
Safi	11	9.74
El Youssoufia	0	0
Total	113	100

***TABLEAU 8: NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE VISCERALE EN FONCTION DES PROVINCES DE 2001 A 2020***

	Nombre de cas	Pourcentage
Al Haouz	1204	10.89
Chichaoua	8501	76.86
El Kelaa Sraghna	239	2.16
Essaouira	1088	9.84
Marrakech	8	0.07
Rhamna	16	0.14
Safi	1	0.01
El Youssoufia	3	0.03
Total	11060	100

***TABLEAU 9: NOMBRE DE CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE EN FONCTION DES PROVINCES DE 2001 A 2020***

C'est la province de Chichaoua qui est la plus touchée avec une moyenne de 436 cas de leishmaniose cutanée par an et quasiment 1 cas par an (0.8 cas/an) de leishmaniose viscérale. Elle représente à elle seule plus de 76% des cas détectés de leishmaniose cutanée dans toute la région de Marrakech Safi



Le principale parasite responsable de la leishmaniose cutanée dans la région est *Leishmania tropica*.

En effet, cette région souffre depuis les années 1999 d'une persistance de cas de leishmaniose cutanée à un taux élevé par rapport à la moyenne nationale malgré les mesures de lutte contre le parasite.

De 2001 à 2020, la province de Chichaoua a enregistré 8501 cas de leishmaniose cutanée soit 76.9% des cas enregistrés dans toute la région de Marrakech Safi.

Selon une étude menée sur sept ans de 2000 à 2007 dans la province (81), le village d'Imintanout est le plus touchée par la parasitose. Les tranches d'âge allant d'un à dix ans et de onze à vingt ans sont les plus impactés avec un pourcentage d'environ 21%.

Près de la moitié des leishmanioses cutanée ont été diagnostiqués durant le premier trimestre de janvier à Mars. En effet, on observe un pic de la pathologie due à *leishmania tropica* durant cette période (82). Cependant la période d'apparition de la maladie se produit d'Octobre à Avril.

La pathologie est apparue à partir de 2000, avant, aucun cas n'a été mis en évidence à Imintanout. Depuis, l'augmentation importante du nombre de cas le ministère de la santé a mis en place un centre régional de diagnostic et de traitement de la leishmaniose cutanée avec déclaration systématique des cas à Imintanout. Un programme de lutte contre le phlébotome et des campagnes d'information ont été instaurés.

Ces mesures ont commencé à faire leur effet à partir de 2004, où on observe une diminution de l'incidence. Cependant, durant les années suivantes nous n'observons plus de baisses mais une stabilisation du nombre de cas entre 400/500 par an avec un maximum de 736 cas en 2011 et 2016.

Ce phénomène de stagnation est dû à plusieurs problèmes rencontrés en lutte anti-leishmanienne.

Parmi ceux-ci, on peut citer le phénomène de promiscuité entre l'homme et l'animal notamment les chiens qui sont un réservoir potentiel de la maladie. La ville d'Imintanout est l'une des plus grandes villes de la province de Chichaoua et draine un nombre important d'habitant favorisant aussi la bonne transmission de la pathologie.

S'agissant de terres agricoles, beaucoup d'habitations présentent des étables destinées à l'élevage. Ces dernières sont malheureusement pour la plupart mal entretenue et offrent ainsi des conditions optimales d'humidité et de température pour permettre aux phlébotomes de se développer.

Certains propriétaires refusent les opérations de désinsectisation ou l'installation de moustiquaires imprégnées induisant ainsi une augmentation du risque d'infections.

Les décharges à ciel ouvert sont aussi une cause de proliférations des phlébotomes et de l'entretien de la maladie



**FIGURE 42: BATISSE EN RUINE SERVANT D'ECURIE (81)**



**FIGURE 41: DECHARGE A CIEL OUVERT (81)**

En dehors du domaine géographique, une autre cause qui complique l'effort de lutte c'est le refus ou l'éloignement des personnes pour se faire soigner. En effet, l'un des traitements consiste à injecter de l'antimoniote de méglumine directement au niveau de la lésion. Cependant, la piqûre n'est pas toujours tolérée surtout que la population la plus impactée est celle des enfants. Cette diminution des personnes traitées augmente le nombre de porteurs qui peuvent contaminer un plus grand nombre de phlébotomes.

L'autre cause en faveur du maintien de la pathologie est le refus du port de pansement sur la lésion la laissant à l'air libre et accessible à une nouvelle piqûre de phlébotome.

La province d'Essaouira est la deuxième province fortement impactée par la leishmaniose cutanée avec un total de 1088 cas entre 2001 et 2020. La moyenne est de 57 cas par an.

Ce sont essentiellement les habitants des zones rurales qui sont le plus touchés par la maladie.

Concernant la leishmaniose viscérale, la principale province impactée est celle d'Al Haouz où on dénombre 43 cas sur la période de 2001 à 2020 soit environ 2 cas par an. Cette province représente à elle seule plus de 38% des cas de leishmaniose viscérale.

La province la moins touchée de la région est celle d'El Youssefia où l'on dénombre sur la période de 2001 à 2020 seulement 3 cas de leishmaniose cutanée

## 6 LUTTE ET PREVENTION

En fonction du type de leishmaniose la thérapeutique sera différente

### 1. TRAITEMENTS POUR LA LEISHMANIOSE VISCERALE

#### 6.1.1 TRAITEMENT PAR VOIE PARENTERALE

##### 6.1.1.1 DERIVES ANTIMONIES PENTAVALENTS

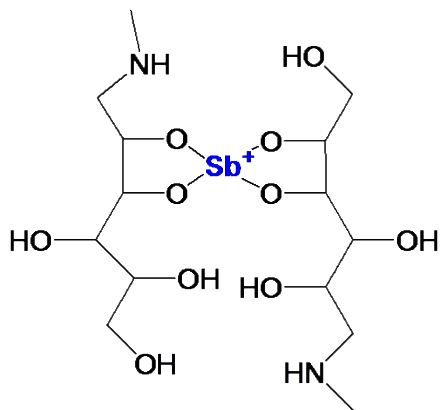


FIGURE 43: ANTIMONIATE DE MEGLUMINE (83)

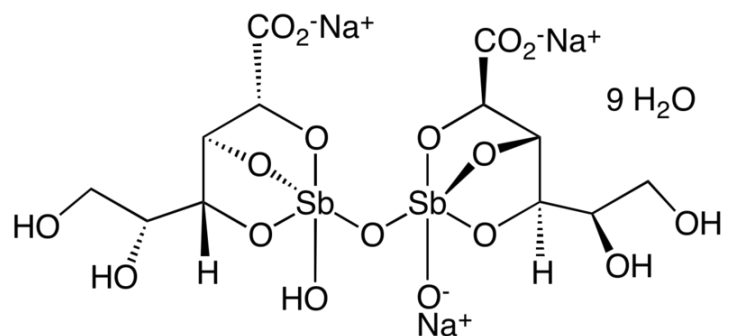


FIGURE 44: STIBOGLUCONATE DE SODIUM (84)

Ils étaient considérés auparavant comme le traitement de référence de la leishmaniose viscérale. Leur efficacité a été confirmée par près d'un siècle d'utilisation. On retrouve principalement deux molécules disponibles : l'antimoniate de méglumine (Glucantime) en France et le stibogluconate de sodium (Pentostam) dans les pays Anglo-saxons.

Il s'agit d'un traitement par voie parentérale (intramusculaire, intraveineuse ou intralésionnel (dans le cas de la leishmaniose cutanée).

La posologie usuelle est de 20 mg/kg/j durant 4 semaines. (85)

Cependant, il est de moins en moins utilisé du fait de ses effets indésirables (toxicité cardiaque, rénale et pancréatique) qui nécessite un suivi médical strict.

Du fait de leur coût peu onéreux, ils continuent tout de même d'être utilisés dans les pays à faibles revenus.

On observe de plus en plus de résistances aux dérivés antimoniés.

- **Mécanisme d'action** : le mécanisme d'action des dérivés antimoniés pentavalents reste actuellement peu connu. L'action pourrait cependant être liée à l'inhibition de quelques enzymes glycolytiques parasites. Les données suggèrent l'hypothèse

d'une conversion métabolique intramacrophagiques des antimoinés pentavalents en composés trivalents, qui sont toxiques pour la forme amastigote de *Leishmania* et d'une action liée à l'inhibition de la phosphofructokinase, bloquant la glycolyse. (86)

- **Pharmacocinétique (87):** les dérivés antimoinés pentavalents ne sont pas absorbés par voie orale, c'est pourquoi ils ne sont administrés que par voie injectable.

Par voie intramusculaire et sous cutanée, la biodisponibilité est de 100%.

Ils ont une demi-vie courte (la demi-vie d'élimination est d'environ 20 min à 2 h selon la voie d'administration). L'excrétion se fait essentiellement par voie urinaire (plus de 80% sous forme inchangé sont retrouvés dans les urines dans les 9 premières heures). L'élimination est fortement retardée en cas d'insuffisance rénale pouvant conduire à des effets indésirables graves.

- **Effets indésirables (88) :** On distingue deux grandes catégories : les stibio-intolérances et les stibio-intoxications.

La stibio-intolérance survient dès les premières doses injectées et sont caractérisées par des frissons, hyperthermie, des troubles digestifs, tachycardie, arthromyalgie, éruption cutanée, choc anaphylactique.

La stibio-intoxication survient en fin de traitement et traduit un surdosage, les signes sont des signes généraux de type arthromyalgie, hyperthermie, une atteinte cardiaque (bradycardie, allongement de l'intervalle QT, aplatissement ou inversement de l'onde T), hépatique (ictère grave), rénale (insuffisance rénale aiguë) ou pancréatique, des accidents hématologiques (anémie, agranulocytose).

- **Interactions médicamenteuses :**

Interactions avec des médicaments pouvant induire un allongement de l'intervalle QT, comme certains antiarythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques, d'autres antiparasitaires.

Interactions avec d'autres médicaments qui contiennent de l'antimoine.(89)

- **Contre-indication :** Insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque  
Hypersensibilité à l'un des constituants (87)

- **Précaution d'emploi (87)(89) :**

- **Pour l'antimonié de méglumine :**

Durant le traitement, surveiller la fonction hépatique (via les transaminases ASAT/ALAT notamment), la fonction rénale par la clairance de la créatinine, la fonction cardiaque par ECG risque d'allongement de l'intervalle QT et sévère et arythmie sévère.

Vérifier s'il y a une carence martiale ou toute autre carence et la corriger avant d'entamer le traitement.

Une alimentation riche en protéines doit être administrée pendant toute la durée du traitement.

- **Pour le stibogluconate de sodium :**

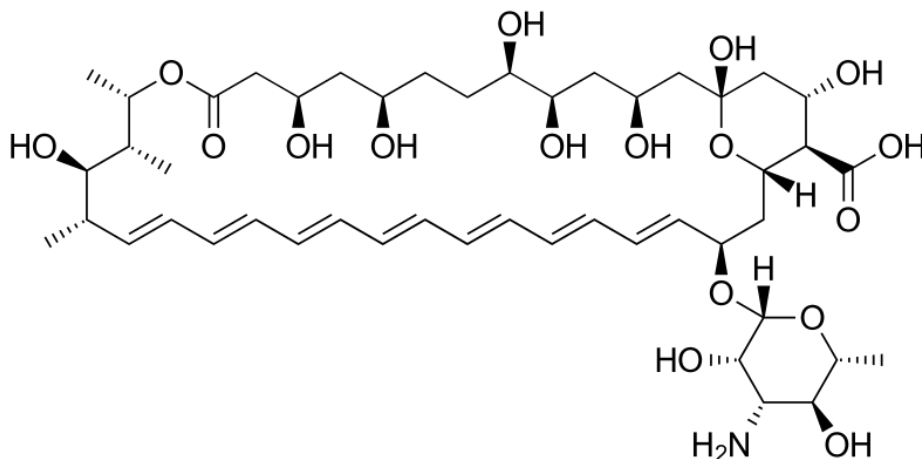
L'administration intraveineuse se fait par injection lente pendant 5 minutes.

Interrompre l'administration dans le cas d'apparition de toux, de vomissement ou de douleur rétrosternale.

Comme pour l'antimoniote de méglumine, surveiller la fonction hépatique, la fonction rénale et cardiaque.

Eviter le traitement chez la femme enceinte et allaitante.

### 6.1.1.2 AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE (AMBISOME)



**FIGURE 45: AMPHOTERICINE B (90)**

Il s'agit d'un antifongique de la famille des polyènes, extrait de *Streptomyces nodosus*. Il est indiqué dans le traitement des infections fongiques invasives et de la leishmaniose.

L'amphotéricine B existe sous deux formes : sous sa forme initiale en desoxycholate d'amphotéricine B (Fungizone) peu coûteuse au niveau de la fabrication et sous sa forme liposomale (Ambisome) beaucoup plus onéreuse.

L'administration ne se fait que par voie parentérale dans le cas d'infections systémiques. L'utilisation de Fungizone est malheureusement limitée car il induit une forte toxicité au niveau rénale essentiellement mais aussi des réactions allergiques et une hypokaliémie.

Pour diminuer ces effets indésirables, l'amphotéricine B a été ainsi reformulée sous forme liposomale

Le protocole chez le sujet immunocompétent est une injection quotidienne de 3mg/kg durant 5 jours, plus une injection à la même dose à j10.

Chez le sujet immunodéprimé, la dose sera plus élevée.

- **Mécanisme d'action :** il s'agit d'un mécanisme connu se traduisant par la fixation irréversible de l'amphotéricine B sur l'érgostérol constitutif de la membrane parasitaire et induisant par conséquent une altération de la perméabilité membranaire avec une fuite de potassium intracellulaire et la mort du parasite.  
C'est une molécule à très large spectre qui en fait l'antifongique de référence. (91)(92)
- **Pharmacocinétique :** l'amphotéricine B n'est pas absorbée par voie orale, c'est pourquoi elle n'est administrée que par voie parentérale dans le cas d'infections systémiques. Fungizone peut être administré par voie orale dans le cas d'infection fongique buccale ou digestive.  
L'amphotéricine B ayant une affinité membranaire, sa distribution est importante, elle sera stockée dans certains tissus comme le foie ou la rate. Elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Ce n'est donc pas le traitement de choix dans le cas d'infections fongiques neuro-méningées.  
Elle a une demi-vie longue, permettant ainsi d'espacer l'administration.  
Ses mécanismes d'élimination sont encore peu connus, une élimination semble s'opérer par voie hépato-biliaire et rénale. (93)(94)
- **Effets indésirables :** l'amphotéricine B conventionnelle a une forte toxicité, se traduisant par des réactions survenant au moment de la perfusion. Ces réactions sont d'ordre générale accompagnées de céphalées, vertiges, frissons, troubles digestifs, voire un choc anaphylactique.  
La toxicité rénale oblige à interrompre le traitement. Elle est liée à une atteinte directe du tube contourné proximal avec une fuite de sodium, potassium et de magnésium.  
On observe de même un phénomène de vasoconstriction conduisant à une diminution de la filtration glomérulaire.  
Il s'agit d'une atteinte réversible de la fonction rénale. (93)(94)

### Interactions médicamenteuses :

Sultopride	Association déconseillée car majoration du risque d'arythmie ventriculaire
Hypokaliémiantes : diurétiques hypokaliémiantes, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide	Surveiller la kaliémie en cas de prise concomitante car majoration de l'hypokaliémie, favorisant l'apparition d'arythmie
Médicaments néphrotoxiques : produits de contraste iodés, aminosides, orgnaplatines, méthotrexate à forte dose, certains antiviraux et immunosuppresseurs	Renforcer la surveillance biologique rénale car majoration du risque de néphrotoxicité
Digitaliques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes	Corriger auparavant toute hypokaliémie et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et ECG car risque de majoration de la toxicité des digitaliques
Zidovudine	Contrôler fréquemment la NFS car majoration du risque d'hématotoxicité

**TABLEAU 10: INTERACTION MEDICAMENTEUSES DE L'AMPHOTERICINE B**

- **Contre-indications :** l'amphotéricine B est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au produit ou à l'un de ses constituants.

- **Précautions d'emploi :**

L'administration des premières doses doit se faire sous surveillance étroite pour vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate.

Vérifier régulièrement la fonction rénale et la kaliémie et la numération sanguine.

Faire boire abondamment le patient et éventuellement penser à une supplémentation en potassium pour compenser les pertes.

Réduire la dose d'amphotéricine B en cas d'atteinte rénale et interrompre le traitement s'il y a une altération importante.

Pour diminuer grandement ces effets indésirables, l'amphotéricine B existe sous forme lipidique. On distingue trois formes lipidiques mais seul l'amphotéricine B liposomale (Ambisome) dispose de l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la leishmaniose.

L'activité antifongique de l'amphotéricine B liposomale est identique à la forme conventionnelle. Cependant on observe des différences d'un point de vue pharmacologique et toxicologique.

En effet, la forme liposomale semble plus sélective vis à vis des membranes cellulaires des cellules fongiques diminuant ainsi son interaction avec d'autres cellules. On observe notamment une forte diminution de la toxicité rénale.

La forme liposomale est caractérisée par une concentration plasmatique plus importante, un volume de distribution et une clairance rénale plus faible.

- **Mode d'administration et posologie (95)**

L'amphotéricine B qu'elle soit sous forme conventionnelle ou liposomale doit uniquement être reconstituée avec de l'eau PPI et la dilution ne doit se faire qu'avec une solution injectable de glucose à 5%. En effet, l'amphotéricine B n'est pas compatible avec le chlorure de sodium à 0,9% et n'est pas compatible avec les bactériostatiques, en raison d'un risque de précipitation de la solution.

	Ambisome	Fungizone
Posologie/dose recommandée	3mg/kg/j ( sauf pour la leishmaniose viscérale où la dose cumulative recommandée peut atteindre 18-24mg/kg en 6 perfusions)	0.3 mg/kg administrée en 2 à 6h. Ne pas excéder 1,5 mg/kg la dose totale journalière.
Mode d'administration	Perfusion intraveineuse stricte de 30 à 60 minutes. La durée peut être prolongée si le patient ressent une gêne.	Perfusion intraveineuse lente (2 à 6h). La concentration de la perfusion intraveineuse ne doit pas dépasser 0.1mg/mL (1mg/10mL)
Modalités de reconstitution et de dilution	Reconstitution du flacon de 50 mg avec 12 mL d'eau PPI (4mg/mL)  Utilisation d'un filtre de 5 µm pour la dilution.  Dilution avec une solution injectable de glucose (5, 10 ou 20%) pour obtenir une concentration finale entre 0,2 à 2 mg/mL	Reconstitution du flacon de 50 mg avec 10 ml d'eau PPI (5mg/mL)  Dilution avec 500 mL de sérum glucosé à 5% pour une concentration finale de 0,1 mg/mL.

**TABIEAU 11: COMPARAISON DE POSOLOGIES ENTRE L'AMBISOME ET LE FUNGIZONE**



- Grossesse et allaitement (93)(94)(96)

	ANSM/RCP		CRAT
	Conduite à tenir	Preuve	
Grossesse	Administration déconseillée Encas d'administration en fin de grossesse, tenir compte de la toxicité rénale éventuelle pour le nouveau-né	Chez l'animal : absence d'effet tératogène  Chez l'homme : absence de données	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rassurer la patiente quant au risque malformatif de l'amphotéricine B quelle que soit sa voie d'administration.</li> <li>Si un traitement doit être poursuivi, l'amphotéricine B pourra être utilisée quel que soit le terme de la grossesse.</li> <li>Tenir compte de la néphrotoxicité potentielle de l'amphotéricine B injectable (classique ou liposomale) lors de la surveillance prénatale (diminution du liquide amniotique).</li> <li>Si l'amphotéricine B injectable est utilisée en fin de grossesse en informer l'équipe de la maternité. En effet, un bilan de la fonction rénale du nouveau-né pourra être</li> </ul>

			envisagé, en particulier dans les cas exceptionnels de traitements prolongés.
Allaitement	Administration déconseillée	Absence de données	de Il n'y a pas de donnée publiée sur amphotéricine B et allaitement.  L'amphotéricine B pratiquement pas absorbée par voie orale.  <b>Utilisation envisageable chez la femme qui allaite.</b>

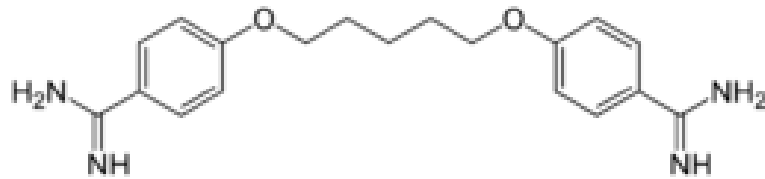
**TABLEAU 12: COMPARATIF ANSM/CRAT POUR L'AMPHOTERICINE B DURANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT**

- **Phénomène de résistance (97)**

Du fait de son utilisation ancienne dans les pathologies fongiques, l'amphotéricine B semble présenter des phénomènes de résistance. Cependant, des études montre que ces résistances sont espèces dépendantes et concernent certaines espèces de Candida. En ce qui concerne la leishmaniose, des études menées en Inde semblent montré également montrer des formes résistantes de Leishmania. En effet, le parasite résistant a su mettre en place des mécanismes de contournement tel que le remplacement de l'ergostérol de sa membrane par le cholesta-5,7,24-trien-3B-ol diminuant ainsi l'affinité pour l'amphotéricine B.

Des mécanismes d'efflux plus importants chez la souche résistante sont aussi observés.

### 6.1.1.3 PENTAMIDINE



**FIGURE 46: PENTAMIDINE (98)**

Il s'agit d'une diamine aromatique antiparasitaire appartenant à la famille des trypanicides. Il a, en effet, d'abord été utilisé dans le traitement des trypanosomiasés. Actuellement, seul l'iséthionate de pentamidine commercialisé sous le nom de Pentacarinat, est disponible. Il est aujourd'hui surtout utilisé dans le traitement de certaines leishmaniosés cutanées. Il est administré par voie parentérale. C'est cependant une molécule peu utilisée du fait des effets secondaires immédiats qu'elle peut induire. Il s'agit d'effets allergiques ou locaux survenant surtout lors de perfusion rapide. Les effets toxiques de la pentamidine sont doses dépendants. (85)

- **Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action de la pentamidine n'est pas complètement résolu. L'action antiparasitaire a lieu soit par inhibition de la synthèse d'ADN par blocage de la thymidine synthétase soit par fixation sur l'ARN de transfert. (99)(100)

- **Pharmacocinétique**

La pentamidine n'est pas absorbée par voie orale, c'est pourquoi elle n'est administrée que par voie parentérale. En intramusculaire, elle est très bien absorbée, avec une très haute fixation tissulaire, elle est lentement excrétée par voie rénale. La clairance rénale est faible et sa demi-vie d'élimination est longue (9.4h en intramusculaire et 6.2h en intraveineuse) (79100) ; cependant, on peut tout de même détecter une faible concentration de pentamidine plasmatique 8 mois après une seule administration.

La pentamidine ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique (101).

- **Effets indésirables (100)**

La pentamidine est de moins en moins utilisée du fait de ses effets indésirables. Il s'agit d'effets immédiats survenant essentiellement lors d'administration rapide. Notamment d'effet général de type allergique accompagné de prurit, d'érythème, d'une hypotension, une tachycardie, des troubles digestifs (nausées, vomissements), syncope, hallucination.

Il peut aussi d'agir de phénomènes locaux de type douleur au site d'injection, urticaire, dans le cas d'une administration intraveineuse risque de phlébite ou de thrombose veineuse, en cas d'administration intramusculaire, risque de nécrose tissulaire ou d'abcès.

Les effets toxiques de la pentamidine survenant au cours d'une série d'injections sont dose dépendants et peuvent atteindre les muscles, le rein, les lignées sanguines, le pancréas et induire un diabète insulino-dépendant.

- **Interaction médicamenteuse (100)**

L'association de pentamidine avec des médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes est fortement déconseillée, de même les hypokaliémisants qui favoriseraient la survenue d'arythmie.

On va retrouver parmi ces médicaments les antiarythmiques de classe Ia et III, certains antipsychotiques.

Seules certaines formes administrées par voie intraveineuse sont concernées par cette interaction comme pour le dolasétron, l'érythromycine, la spiramycine ou la vincamine.

L'utilisation conjointe de médicaments néphrotoxiques augmente le risque de toxicité rénale, on retrouve les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à forte dose, le foscarnet, les ciclovirs, certains immunosuppresseurs.

Dronédarone, méquitazine, citalopram, escitalopram, antipsychotiques, méthadone, azithromycine, clarithromycine, roxithromycine	Risque majoré de troubles du rythme notamment de torsades de pointes
Didanosine	Surveiller l'amylasémie car risque de pancréatite
Foscarnet	Surveiller la calcémie et supplémentation calcique car risque d'hypocalcémie
Stavudine, zalcitabine	Risque majoré de neuropathies périphériques, surveillance clinique et biologique accrue
Bêta bloquants	Risque de majoration de bradycardie et d'arythmie par torsades de pointes, surveillance clinique et par ECG
hypokaliémisants	Risque de torsades de pointes, Surveillance clinique, électrolytique et ECG, corriger toute hypokaliémie avant administration

**TABLEAU 13: INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DE LA PENTAMIDINE**

- **Contre-Indications (100)**

La pentamidine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du médicament et dans le cas de traitement par dronéradone, méquitazine ou d'autres médicaments torsadogènes.

- **Précautions d'emplois (100)**

Il faudra réaliser une surveillance de la fonction hépatique, de la fonction rénale, de la fonction cardiaque, de la pression artérielle, de la glycémie, une surveillance de la numération sanguine, surveillance électrolytique avec la kaliémie, la calcémie, la magnésémie.

- **Posologie et mode d'administration (100)**

Par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse lente, la dose de pentamidine à administrer est de 4mg/kg. L'injection doit être réalisée chez le sujet alité et à jeun.

La posologie sera différente en fonction de la forme de leishmaniose :

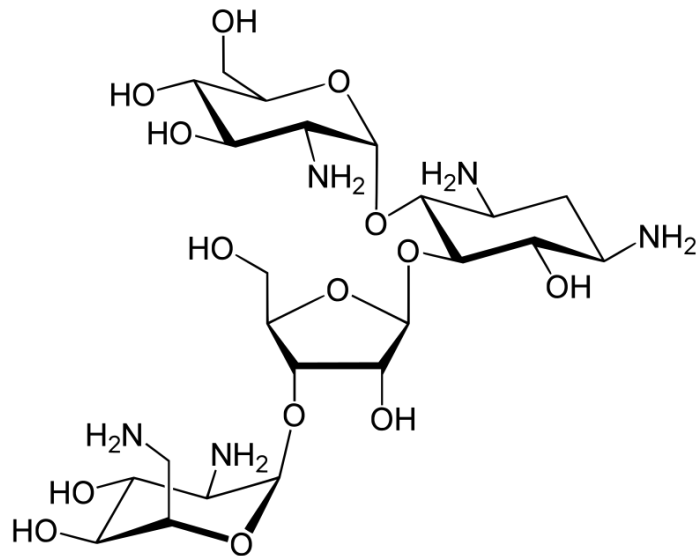
- Pour la leishmaniose viscérale : 4 mg/kg un jour sur deux, avec un maximum de 10 injections, en fonction de la réponse, une seconde cure peut être nécessaire.
- Pour la leishmaniose cutanée : 4 mg/kg en 3 ou 4 injections un jour sur deux.

Pentacrinat se présente sous la forme d'un flacon de 300 mg de diiséthionate de pentamidine qui doit être reconstitué dans 10 mL d'eau pour préparation injectable.

Pour la voie intramusculaire : administrer la dose en une seule injection

Pour la voie intraveineuse, diluer le produit reconstitué dans 50 à 250 mL de solution injectable glucosé à 5% ou dans une solution de NaCl à 0.9%. Administrer en perfusion lente d'une heure.

#### 6.1.1.4 LA PAROMOMYCINE



**FIGURE 47: PAROMOMYCINE (102)**

La paromomycine est un antibiotique appartenant à la famille des aminosides. Elle a une activité antibactérienne par action bactéricide mais également une activité anti-leishmanienne qui a été mise en évidence dans les années 1960 (103) et dont l'activité synergique a été démontrée avec les dérivés antimoniés pentavalents.

- **Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action de la paromomycine n'est pas totalement résolu mais semble modifier la lecture de l'ARN messager, perturbant la synthèse de protéine. Son activité pourrait être aussi causée par des liaisons irréversibles avec les ribosomes du parasite. (104)

- **Pharmacocinétique (104)**

La paromomycine n'est pas absorbée par voie orale et est éliminée telle quelle dans les selles. Elle est administrée uniquement par voie parentérale. L'excrétion de la paromomycine se fait uniquement par voie rénale

- **Effets indésirables (105)**

La paromomycine étant un aminoside, aura principalement pour effet indésirables une toxicité auditive et rénale.

Cette toxicité est d'autant plus importante que la dose est élevée, que le patient présente une toxicité rénale, dans les conditions de déshydratation ou par l'association concomitante à d'autres substances néphrotoxiques ou ototoxiques.

- **Contre-indication**

La paromomycine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule, aux aminosides ou à l'un des constituants du médicament.

Elle est aussi contre-indiquée en d'insuffisance rénale sévère, d'occlusion intestinale ou de myasthénie.

Elle est contre-indiquée avec la grossesse du fait de l'ototoxicité.

- **Précaution d'emploi**

Avant et pendant le traitement, surveillance de la fonction auditive par audiogramme et surveillance de la fonction rénale.

Diminuer la dose chez les sujets présentant une atteinte rénale ou une déshydratation.

- **Interactions médicamenteuses**

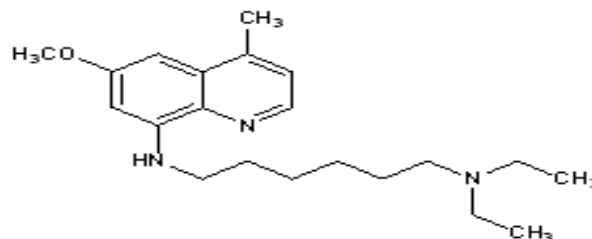
Interaction avec d'autres aminosides, des diurétiques ou des anti-infectieux aussi néphrotoxiques tels que l'amphotéricine B, les sulfamides.

- **Posologie et mode d'administration**

La posologie à injecter est de 20mg/kg/j pendant 21 jours dans le traitement de la leishmaniose viscérale (106)

## 6.1.2 TRAITEMENTS PAR VOIE ORALE

### 6.1.2.1 LA SITAMAQUINE (107)



**FIGURE 48: SITAMAQUINE (108)**

Il s'agit d'un 8-aminoquinoline, analogue de la primaquine, utilisée comme antipaludéen.

La sitamaquine est administrée par voie orale pour traiter la leishmaniose viscérale, les études ne semblent montrer aucune activité sur la leishmaniose cutanée.

- **Mécanisme d'action**

Le mécanisme d'action de la sitamaquine est encore peu connu. Cependant, les étapes séquentielles des interactions de la molécule avec le parasite sont bien documentées. L'entrée de la sitamaquine dans *Leishmania* n'implique pas de transporteur. En tant que base faible lipophile, l'accumulation de la sitamaquine dans le promastigote se produit suivant un gradient électrique impliquant deux étapes :

- La sitamaquine chargée positivement interagit avec les groupes de tête polaires anioniques des phospholipides membranaires
- L'insertion de la sitamaquine dans la membrane résulte de l'interaction hydrophobe entre les chaînes acyle des phospholipides et le cycle quinoléine hydrophobe conduisant à une insertion plus profonde.

Une fois internalisée, la sitamaquine s'accumule dans les acidocalcisomes (vacuoles acides contenant la majeure partie du calcium cellulaire). Cette accumulation dans les acidocalcisomes permet leur alcalinisation.

Un effondrement rapide du potentiel de membrane interne mitochondriale a été aussi observé. Cependant, l'action antileishmanienne ne semble pas liée à son niveau d'accumulation dans les acidocalcisomes, des analyses protéomiques sont en cours d'analyse pour identifier les cibles de la sitamaquine.

- **Pharmacocinétique**

La sitamaquine est rapidement absorbée au niveau digestif et est donc administrée par voie orale. Elle a une courte demi-vie d'élimination

- **Effets indésirables**

La sitamaquine présente des effets indésirables tels que des céphalées, des troubles digestifs, une méthémoglobinémie et une néphrotoxicité sont aussi observées

- **Contre-indication**

La sitamaquine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la molécule ou à l'un des constituants du médicaments

- **Posologie et mode d'administration**

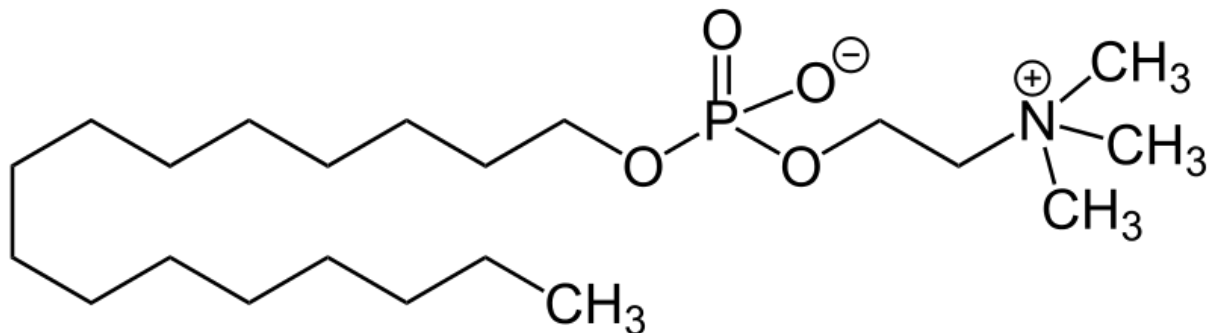


Les tests de phase II effectués au Kenya sur 95 patients atteints de leishmaniose viscérale et en Inde sur 120 patients ont montré que la simataquine était bien tolérée avec des doses allant de 1.5 à 3 mg/kg/j

- **Phénomène de résistance**

La courte demi-vie d'élimination de la simataquine est en faveur d'un faible risque de phénomène de résistance.

### 6.1.2.2 MILTEFOSINE (109)



**FIGURE 49: MILTEFOSINE (110)**

La miltéfosine est un alkyl-lysophospholipide utilisé comme médicament phospholipidique initialement dans le cadre de chimiothérapies pour traiter les métastases cutanées du cancer du sein en local mais aussi par voie orale contre les affections causées par Leishmania.

- **Mécanisme d'action (111)**

La miltéfosine agit par inhibition de la synthèse de phosphatidylcholine par blocage de la phosphatidyléthanolamine N-méthyl-transférase. Elle est 10 à 20 fois plus sélective pour cet enzyme que pour son homologue humain expliquant ainsi sa grande sélectivité.

La miltéfosine agit également sur la cytochrome C oxydase, expliquant la perturbation de la fonction mitochondriale.

Elle agit par activation du canal Ca<sup>2+</sup> de la membrane plasmique de Leishmania perturbant ainsi l'homéostasie intracellulaire calcique via une entrée massive de calcium et favorisant la mort du parasite.

- **Pharmacocinétique**

La miltéfosine est rapidement absorbée au niveau digestif et peut être administrée par voie orale. Elle a une demi-vie longue de 7 jours. (112)

- **Effets indésirables (109)**

De façon générale la miltéfosine est plutôt bien tolérée. On peut observer cependant de légers effets indésirables tels que des douleurs abdominales, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) hyperbilirubinémie, allergies.

- **Contre-indication (109)**

La miltéfosine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance ou à l'un de ses constituants

- **Posologie et mode d'administration (109)**

La miltéfosine est commercialisée sous le nom d'Impavido

Leishmaniose viscérale	Chez l'enfant de plus de 3 ans, l'adolescent et l'adulte : 1.5 à 2.5 mg/kg/j (dose max : 150 mg/j)
Leishmaniose cutanée	Chez l'enfant de plus de 12 ans pesant plus de 30 kg, l'adolescent et l'adulte pesant moins de 45kg : 100mg/j Chez l'adulte de plus de 45 kg : 150 mg/j

**TABLEAU 14: POSOLOGIE DE LA MILTEFOSINE EN FONCTION DU TYPE DE LEISHMANIOSE**

- Dose quotidienne à répartir en 2 à 3 prises (matin/soir ou matin/midi/soir)
- Gélules à prendre avec de l'eau pendant les repas. Ne pas croquer les gélules
- Bien s'hydrater pendant la durée du traitement
- Durée de traitement standard de 28 jours
- Une durée de traitement plus prolongée ou un traitement prophylactique est possible dans certains cas récurrents, ou chez les patients immunodéprimés.

- **Phénomènes de résistance**

La miltéfosine ayant une demi-vie longue favorise l'apparition de phénomène de résistances et de rechutes.

Les parasites résistants ont développé des mécanismes d'efflux plus performants de la miltéfosine. (113)

### 6.1.3 TRAITEMENT PAR IMMUNOTHERAPIE

L'immunothérapie est utilisée en dernier recours dans le cas de formes résistantes aux médicaments de première intention. L'objectif étant de stimuler davantage le système immunitaire pour éliminer le parasite.

### 6.1.3.1 INTERFERON GAMMA (114)

Il s'agit d'une chimiokine produite par les lymphocytes T helper et les natural killer. L'interferon gamma 1b est commercialisée sous nom d'Imukin et est produite par génie génétique. Elle est utilisée pour stimuler le système immunitaire contre Leishmania.

- **Mécanisme d'action**

Les études ont montré que l'interferon gamma en plus d'autres cytokines avait un rôle important dans la lutte contre le parasite. L'apport d'interferon gamma est utilisé pour favoriser l'augmentation de synthèse de radicaux oxygénés et de dérivés nitrés et permettant aussi d'augmenter l'activité leishmanicide des macrophages.

L'interféron gamma favorise l'augmentation de l'expression de CMH de classe II à la surface des macrophages permettant ainsi d'augmenter la présentation de l'antigène aux lymphocytes T helper. L'interféron gamma favorise la prolifération des cellules Th1, des NK et les lymphocytes T CD8 (fig. 18)(fig. 19)(115)

- **Pharmacocinétique**

L'interferon gamma est bien absorbé par voie sous-cutanée ou par voie intra-musculaire. Il s'agit d'une absorption lente au niveau du tissu sous-cutané ; la concentration plasmatique maximale moyenne est atteinte au bout de 8h.

Le volume apparent de distribution est compris entre 10.9 et 47.93 l. L'élimination se fait par voie hépatobiliaire et rénale (115)

- **Effets indésirables**

La toxicité clinique et biologique de l'administration de doses multiples d'interféron gamma est dépendante de la dose et de la fréquence des injections

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des symptômes de type grippal tels que la fièvre, céphalées, frissons, myalgies, fatigue, douleur à la zone d'injection. Des troubles digestifs de type nausée, vomissement et diarrhée sont également observés.

D'autres effets sont observés de façon moins fréquentes : troubles hématologiques, du métabolisme, du système nerveux, cardiovasculaires, respiratoires, rénaux. (115)

- **Contre-indications**

L'interféron gamma est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à des produits apparentés ou à l'un des excipients du produit.

Il n'existe pas de données concernant la grossesse et l'allaitement, c'est pourquoi l'utilisation d'interféron gamma n'est pas recommandée à ces périodes. (115)

- **Précautions d'emploi**

Les patients avec une maladie cardiaque doivent être traités avec prudence car une exacerbation aiguë de leur pathologie peut être observée à des doses de 250ug/m<sup>2</sup>/j bien qu'aucun effet cardiotoxique direct n'ait été démontré.

Les patients atteints de pathologies du système nerveux central sont à traiter avec prudence, de même en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévère.

Surveiller la NFS du fait des troubles hématologiques qui peuvent être sévère (neutropénie et thrombocytopenie).

Ne pas associer avec une solution de protéines sériques hétérologues ou une préparation à visée immunologique en raison du risque de majoration inattendue de la réponse immunitaire

- **Interactions médicamenteuses**

Il est théoriquement possible que les médicaments hépatotoxiques et/ou néphrotoxiques agissent sur la clairance de l'interféron gamma.

L'administration concomitante d'une solution de protéines sériques hétérologues ou d'une préparation à visée immunologique (vaccin par exemple) pourrait majorer l'immunogénicité d'IMUKIN

Administré simultanément, IMUKIN est susceptible de prolonger la demi-vie des médicaments métabolisés par le système du cytochrome P-450.

L'utilisation concomitante de produits neurotoxiques (en particulier sur le système nerveux central), hématotoxiques, myélosuppresseurs ou cardiotoxiques peut accroître la toxicité des interférons sur ces différents systèmes ou organes.

- **Posologie et mode d'administration**

Chaque flacon de 0.5 mL contient 100ug d'interféron gamma-1b humain recombinant. La dose préconisée est de 50ug/m<sup>2</sup> si la surface corporelle est supérieure à 0.4 m<sup>2</sup> ou 1.5ug/kg de poids lorsque la surface corporelle est inférieure ou égale à 0.5m<sup>2</sup>.

Le volume de solution doit être vérifié avant l'injection. Les injections se feront par voie sous-cutanée à raison de 3 injections par semaine le soir. Les injections sont de préférence réalisées au niveau deltoïde ou de la cuisse. (115)

## **2. TRAITEMENTS POUR LA LEISHMANIOSE CUTANEE**

On va distinguer deux grands types de traitements : par voie local et par voie systémique.

## **6.2.1 TRAITEMENTS PAR VOIE LOCALE**

### **6.2.1.1 L'ABSTENTION THERAPEUTIQUE**

Dans certains cas, aucun traitement n'est mis en place. Cette abstention thérapeutique se justifie notamment dans certaines formes bénignes de *Leishmania major*. La lésion cutanée ne sera traitée qu'avec des antiseptiques ou des antibiotiques locaux pour éviter tout risque de surinfection. (116)

### **6.2.1.2 L'INFILTRATION PERI-LESIONNELLE D'ANTIMONIATE DE MEGLUMINE**

Il s'agit d'un traitement par voie intradermique qui consiste à injecter au niveau péri-lésionnel 1 à 3 mL d'antimoniote de méglumine.

La quantité de produit va dépendre de la taille de la plaie. L'injection se fait dans les zones inflammatoires périphériques (117)

Ce traitement concerne les leishmanioses cutanées dont la lésion est inférieure à 4 cm. l'injection est réalisée deux fois par semaine jusqu'à guérison soit environ 1 mois de traitement. (118)(119)

### **6.2.1.3 PAROMOMYCINE EN POMMADE**

La paromomycine en injectable est utilisée dans le traitement de la leishmaniose viscérale. Dans la leishmaniose cutanée, la paromomycine peut être administrée en topique à raison de deux applications par jour pendant 10 à 20 jours. Il s'agit d'une association paromomycine à 15% et chlorure de méthylbenzéthonium à 12%, un antiseptique ayant également une action antileishmanienne. Cependant, cette pommade provoque de sévères irritations. (120)

Il existe également deux autres formulations en phase d'essai clinique : l'association paromomycine à 15% et gentamicine à 0.5% ainsi que la paromomycine seule à 15%. (121)(122)

## 6.2.2 TRAITEMENTS PAR VOIE ORALE

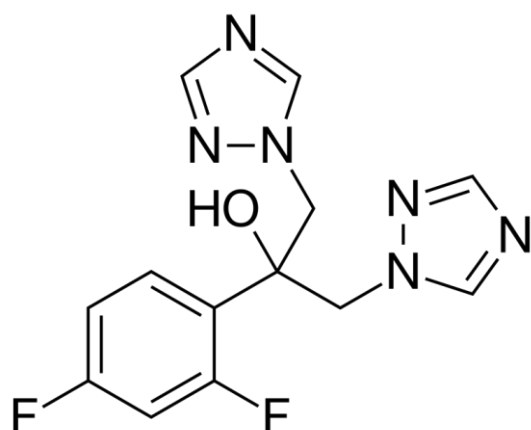


FIGURE 51: FLUCONAZOLE (123)

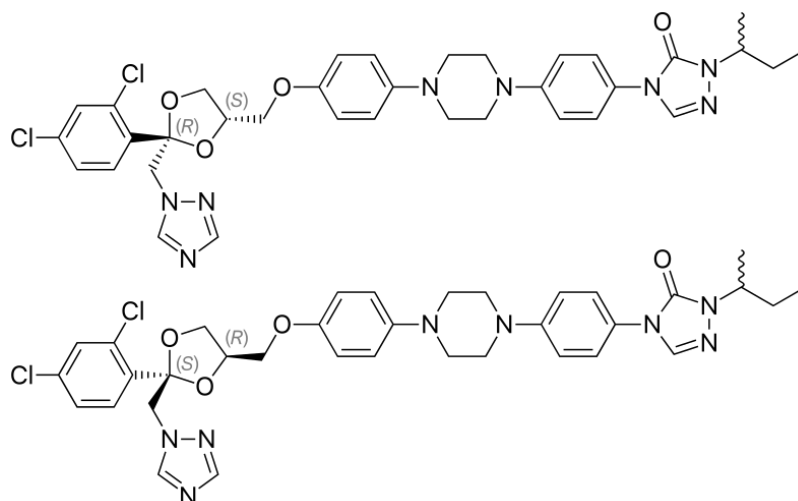


FIGURE 50: ITRACONAZOLE (124)

### 6.2.2.1 LES DERIVES AZOLES (125)

Ils sont utilisés en première intention comme antifongiques. On peut les diviser en deux groupes : les imidazolés et les triazolés. Les triazolés tels que le fluconazole ou l'itraconazole sont à usage systémique tandis que les imidazolés sont à usages local.

Les imidazolés sont aussi utilisés comme alternative au traitement de la leishmaniose.

- **Mécanisme d'action**

L'activité thérapeutique repose sur l'inhibition de la 14- $\alpha$  déméthylase inhibant ainsi la biosynthèse d'ergostérol, élément essentiel à la membrane plasmique du parasite. La diminution d'ergostérol conduit alors à une fragilisation membranaire et à la destruction du parasite.

- **Pharmacocinétique**

Les triazolés possèdent une variabilité pharmacocinétique intra et interindividuelle importante.

De façon générale, le fluconazole et l'itraconazole ont une demi-vie de 20h à 30h, ils ont une bonne disponibilité par voie orale. Concernant l'itraconazole la disponibilité varie en fonction de la forme. Ainsi pour la forme suspension buvable, le pH n'influence pas la biodisponibilité mais est réduit par la prise de repas tandis que pour la forme gélule elle est augmenté avec la baisse du pH gastrique et la prise de repas.

La métabolisation va dépendre de la molécule. En effet, pour le fluconazole, on observe un faible métabolisme hépatique et une élimination rénale sous forme majoritairement inchangée.

Pour l'itraconazole, on observe un métabolisme hépatique avec formation d'hydroxy-itraconazole actif.

Molécule	Demi-vie	biodisponibilité	Métabolisme/élimination	Dialysable
Fluconazole	30h	85-95% Pic : 0.5 à 1.5h	Élimination rénale sous forme inchangée majoritaire Faible métabolisme hépatique (11%) Pharmacocinétique linéaire Inhibiteur de CYP : 2C9, 3A4 et 2C19	Oui
Itraconazole	20-30h	Suspension buvable Variable (> gélule) pH indépendant et réduit par le repas pic : 2 à 3h  Gélule : Variable (55%) Augmenté par baisse du pH et repas Pic : 4h	Métabolisme hépatique saturable Pharmacocinétique non linéaire Métabolite OH-itraconazole actif Substrat CYP 3A4 et glycoprotéine P Inhibiteur de CYP 3A4	Non

**TABLEAU 15: PHARMACOCINETIQUE DU FLUCONAZOLE ET DE L'ITRACONAZOLE**

- Effets indésirables**

De façon générale, les triazolés ont pour effets indésirables des troubles digestifs, des cytolyses hépatiques, des réactions allergiques ou des cholestases. Certaines spécialités peuvent contenir des cyclodextrines pour améliorer la solubilité du principe actif comme pour l'itraconazole mais qui ont des risques de toxicité rénale.

L'itraconazole peut causer des neuropathies périphériques ainsi que des insuffisances cardiaques congestives par effet inotrope négatif.

- **Contre-indications et interactions médicamenteuse**

Les contre-indications majeures des azolés comprennent la grossesse et les associations donnant lieu à des interactions avec les voies des cytochromes. Concernant la grossesse, les azolés sont considérés comme tératogènes et doivent être évités durant cette période à moins que les bénéfices attendus soient supérieurs aux risques encourus par le fœtus, selon la gravité de la pathologie à traiter.

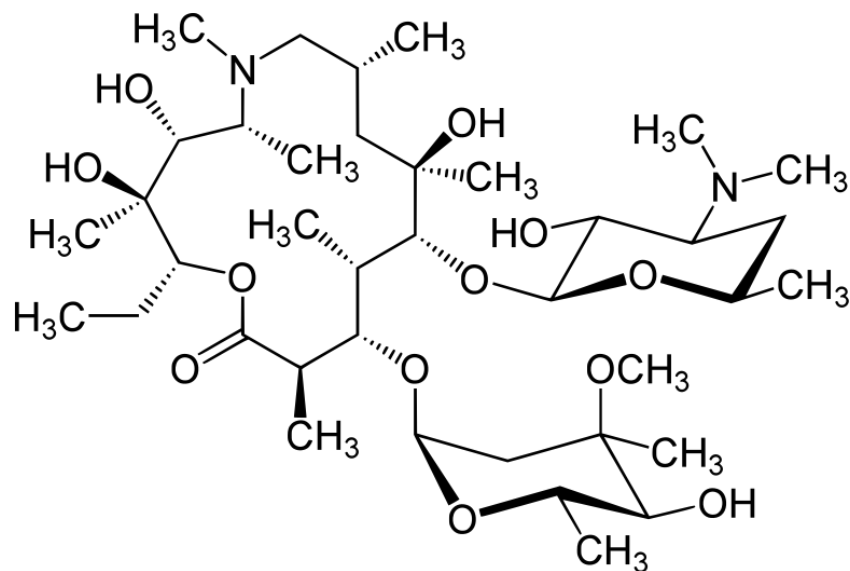
Les azolés sont des inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 pour l'itraconazole et CYP 2C9, 2C19 et 3A4 pour le fluconazole. Il ne faudra donc pas les associer avec d'autres traitements qui pourraient être métabolisés par ces enzymes.

- **Posologie et mode d'administration**

Pour le fluconazole, la posologie est de 200 mg/j pendant 6 semaines (126)(127)

Pour l'itraconazole, la posologie est de 7mg/kg/j pendant 3 à 8 semaines. (128)

### 6.2.2.2 AZITHROMYCINE



**FIGURE 52: AZITHROMYCINE (129)**

L'azithromycine est un antibiotique appartenant à la famille des macrolides. Plusieurs études semblent montrer une activité contre la leishmaniose cutanée. (130)

- **Mécanisme d'action**



Le mécanisme d'action de l'azithromycine reste peu connu. Il s'agit d'une molécule qui se concentre dans les tissus, en particulier dans les macrophages infectés par les parasites de *Leishmania* et peut atteindre des concentrations 100 à 200 fois plus élevées que dans le sérum. (130)

- **Pharmacocinétique** (131)

L'azithromycine est rapidement absorbée par voie orale et se distribue rapidement dans les tissus de l'organisme. La biodisponibilité absolue est d'environ 37%.

L'absorption n'est pas modifiée par l'alimentation

La demi-vie est longue avec un large volume de distribution résultant de l'absorption intracytoplasmique de l'azithromycine et sa mise en réserve sous forme de complexes phospholipidiques lysosomiaux.

L'élimination se fait essentiellement sous forme inchangée par voie hépatobiliaire.

- **Effets indésirables**

La plupart des effets indésirables observés sont bénins et sont le plus souvent des troubles digestifs tels que des nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.

On peut également observer de façon peu fréquente des allergies de type éruptions cutanées.

- **Contre-indications**

L'azithromycine ne doit pas être utilisée dans le cas d'allergie aux macrolides, d'insuffisance hépatique grave, dans le cas de prise concomitante à d'autres médicaments tels que le cisapride, la colchicine, les dérivés de l'ergot.

- **Posologie et mode d'administration**

L'azithromycine est administrée par voie orale à une dose allant jusqu'à 1g/j pendant 10 jours par mois durant 4 mois. (131)

### 6.2.2.3 LA MILTEFOSINE

Utilisée principalement dans le domaine de la cancérologie, cette molécule s'avère avoir une activité antileishmanienne viscérale mais également cutanée. L'un des avantages est qu'il s'agit d'une molécule avec peu d'effets indésirables contrairement à d'autres antileishmaniens.

Elle est administrée chez l'enfant de plus de 12 ans pesant plus de 30 kg, l'adolescent et l'adulte pesant moins de 45kg à la dose de 100mg/j et chez l'adulte de plus de 45 kg à la dose 150 mg/j (132)

#### 6.2.2.4 AUTRES TRAITEMENTS

D'autres traitements peuvent être administrés notamment en cas d'échecs aux traitements conventionnels. Parmi ces traitements, on retrouve des traitements par voie injectables ainsi que des traitements physiques ou par des immunomodulateurs.

- **Traitements injectables**

Dans le cas de leishmaniose cutanée à forme plus étendue, l'antimoniote de méglumine peut être administrée par voie parentérale afin d'augmenter le taux de guérison. Cependant, son utilisation est limitée du fait des nombreux effets indésirables. Cette méthode n'est utilisée que dans les formes graves de leishmaniose cutanée où le rapport bénéfice/risque sera important.

L'amphotéricine B est également utilisée et semble efficace contre la maladie mais il y a peu de données à l'heure actuelle. (94)(133)

- **Traitements immunomodulateurs**

Comme pour la leishmaniose viscérale, on retrouve principalement les interférons gamma afin de stimuler le système immunitaire face au parasite. L'inconvénient est qu'il a de nombreux effets indésirables.

L'imiquimod peut également être utilisé dans le traitement de la leishmaniose cutanée. Il est utilisé sous forme topique principalement comme antiviral dans le traitement des condylomes à papillomavirus, il semble cependant avoir une activité antileishmanienne.

Cette activité est due notamment au fait que l'imiquimod est un puissant inducteur de cytokines, telles que l'interféron alpha, diverses interleukines et le TNF. L'imiquimod active les macrophages pour produire davantage de monoxyde d'azote et permettre la destruction des amastigotes intracellulaires. Elle peut être utilisée en association avec des dérivés antimoniés ou la paromomycine. (134)

- **Traitements physiques**

- **Thermothérapie**

Cette technique consiste en l'application locale de chaleur à 50°C pendant 30 sec au niveau du site de la lésion à l'aide d'une sonde. Elle se fait sous anesthésie locale.

Son efficacité est similaire à celle des dérivés antimoniés pentavalents. C'est un traitement relativement bien toléré, rapide et peu coûteux. Il permet d'éviter les effets indésirables graves des autres traitements conventionnels.

Elle devrait par conséquent être utilisée en première intention comme alternative thérapeutique aux dérivés de l'antimoine. (135)(136)

- **Cryothérapie**

Cette technique consiste en l'application d'azote liquide (-195°) au niveau de la lésion. Elle se fait sur trois applications de 10 à 30 sec séparées d'une minute.

Utilisée seule, c'est une méthode avec une bonne efficacité avec un bon taux de guérison, ce taux augmente en association avec des dérivés antimoniés ou en association avec l'amphotéricine B ou la paromomycine.

C'est une technique bien tolérée cependant on peut observer un phénomène d'hypopigmentation réversible au bout de quelques mois.(136)

- **Laser au dioxyde de carbone fractionnée (137)**

Cette technique consiste en l'application fractionnée de dioxyde de carbone sur la lésion qui aura une action abrasive partielle. C'est une méthode douloureuse qui se fait sous anesthésie locale

Le traitement s'effectue sur une surface dépassant de 3 mm les bords des lésions ulcéreuses.

Les effets indésirables sont peu fréquents de type rougeur ou hyperpigmentation réversible.

- **La photothérapie dynamique**

C'est une méthode thérapeutique non invasive qui combine un traitement physique et chimique. Elle consiste, dans un premier temps, à sensibiliser la lésion par l'administration d'un photosensibilisant qui est le plus souvent l'acide delta-aminolévulinique et l'acide méthyl-aminolévulinique, puis dans un second temps, à la détruire par une excitation lumineuse de longueur d'onde spécifique de l'agent photosensibilisant. (138)

Une étude a récemment été réalisée avec du bleu de méthylène utilisé à la place de l'acide aminolévulinique. Cette étude montre un bon taux de guérison assez similaire à la photothérapie dynamique conventionnelle.

L'avantage du bleu de méthylène c'est qu'il va constituer une bonne alternative thérapeutique du fait de son faible coût contrairement à l'acide delta et méthyl-aminolévulinique. (139)

### 3. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

La stratégie thérapeutique va dépendre de plusieurs facteurs dont la zone géographique ou encore l'espèce de Leishmania en cause de la maladie...

Nous traiterons la stratégie thérapeutique en fonction des espèces présentes au sein du Royaume du Maroc.

#### 6.3.1 POUR LA LEISHMANIOSE VISCERALE (140)

##### ***Leishmaniose viscérale due à L. infantum : Bassin méditerranéen, Moyen - Orient, Asie centrale, Amérique du Sud***

1. Amphotéricine B liposomique : 3-5 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion sur une durée de 3 à 6 jours jusqu'à une dose totale de 18 à 21 mg/kg (B)
2. Dérivés de l'antimoine pentavalent : 20 mg de Sb<sup>5+</sup> par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 28 jours (B)
3. Désoxycholate d'amphotéricine B : 0,75 - 1,0 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion ou bien un jour sur deux jusqu'à un total de 20 à 30 doses (dose totale : 2 à 3 g)(C)

#### **FIGURE 53: CLASSEMENT DES TRAITEMENTS UTILISES DANS LA LEISHMANIOSE VISCERALE(140)**

Chez le sujet immunocompétent, le traitement de la leishmaniose viscérale due à Leishmania infantum va reposer trois principales molécules :

- L'amphotéricine B liposomale est considérée comme le traitement de première intention administrée en perfusion à la dose de 3 à 5 mg/kg sur une durée de 3 à 6 jours
- Les dérivés antimoniés pentavalents à savoir l'antimoniote de méglumine et le stibogluconate de sodium étaient longtemps utilisés comme traitements de référence contre la leishmaniose viscérale sont maintenant en deuxième intention du fait des nombreux effets indésirables et des formes de résistances au traitement. Cependant elle reste utilisée en première intention dans certains pays où l'amphotéricine B liposomale est inaccessible d'un point de vue économique.

Le traitement initial doit comporter une injection quotidienne d'une dose de 20 mg de Sb<sup>5+</sup> par kg de poids par voie intramusculaire ou intraveineuse sur une durée de 28 jours

- La troisième stratégie de traitement repose sur l'injection par perfusion de désoxycholate d'amphotéricine B dans une solution de glucose à 5%. Il s'agit d'une administration quotidienne ou un jour sur deux d'une dose allant de 0.75 à 1 mg/kg pour un total de 20 à 30 doses.

Chez le sujet immunodéprimé, la leishmaniose viscérale a un effet négatif sur la réponse au traitement antirétroviral et est difficile à soigner chez ces sujets. En particulier chez les patients ayant un nombre de CD4+ inférieur à 200/uL et qui rechutent en général.

De façon générale, le pronostic est marqué par un taux élevé de mortalité, une plus forte toxicité des antileishmaniens, une médiocrité de la réponse clinique à long terme, de la guérison parasitologique et un taux important de rechutes tout au long de la vie du patient. Il est donc important de mettre en place dès le départ un traitement efficace.

Ainsi, en première intention on envisagera l'administration d'amphotéricine B sous forme lipidique ou de désoxycholate d'amphotéricine B. on ne recourra aux antimoniés que dans les zones où il n'y pas de résistance notable et si les formes lipidiques de l'amphotéricine B ne sont pas disponibles ou accessible d'un point de vue économique.

Il est recommandé d'administrer ces formes d'amphotéricine B à la dose quotidienne de 3 à 5 mg/kg ou d'en administrer 10 doses de façon intermittente jusqu'à une dose totale de 40mg/kg.

Un traitement d'entretien sera mis en place pour éviter la rechute reposant notamment sur l'administration d'amphotéricine B toutes les 3 semaines pendant un an. D'autres traitements prophylactiques ont montré leur efficacité :

- Dérivés de l'antimoine pentavalent à une dose de 20 mg de Sb<sup>5+</sup>/kg une fois toutes les 3 semaines
- Pentamidine à 4mg/kg en une fois toutes les 3 semaines

Une fois que les fonctions immunitaires ont été restaurées par le traitement antirétroviral et que la leishmaniose viscérale est à l'état quiescent, on peut suspendre la prophylaxie notamment si le taux de CD4 est supérieur à 200/uL pendant plus de 6 mois.

### 6.3.1.1 OPTIMISATION (141)

Il est possible d'optimiser le traitement antileishmanien en faisant une association thérapeutique de deux ou plusieurs médicaments. L'objectif de ces combinaisons est d'avoir un effet synergique ou additif.

Le recours à l'association médicamenteuse a plusieurs avantages :

- Le traitement sera de plus courte durée, améliorant ainsi l'observance
- Une dose totale de médicament plus faible, réduisant la toxicité et le coût
- Lutter contre les résistances aux antileishmaniens

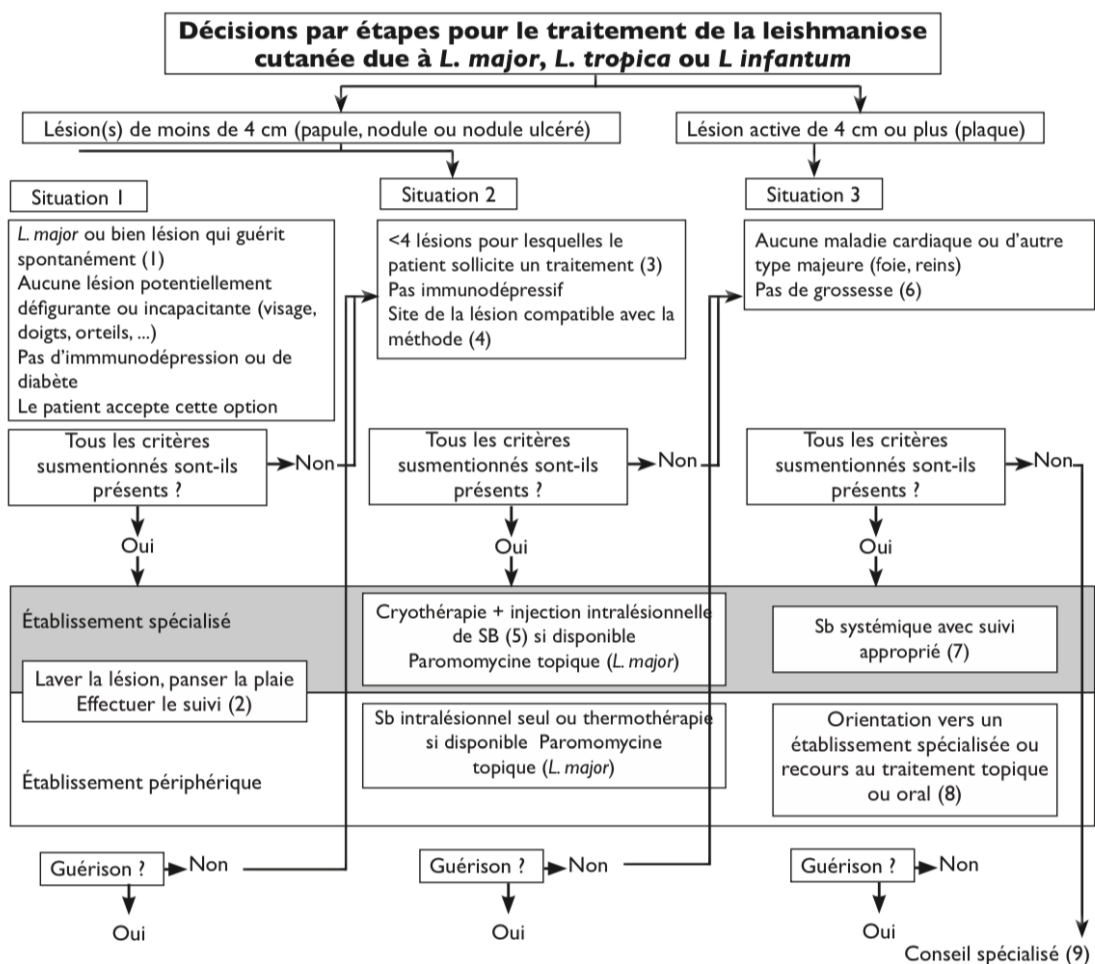
Plusieurs essais cliniques dans le monde ont montré l'efficacité de ces associations. Ainsi, l'association de paromomycine et d'antimoniés pentavalents a permis d'obtenir un meilleur taux de guérison de la leishmaniose viscérale qu'une monothérapie à base d'antimoniés.

Des associations entre dérivés antimoniés et l’allopurinol ont montré une meilleure efficacité de guérison que ce soit dans le cas de la leishmaniose viscérale ou dans la leishmaniose cutanée. (142)

Ainsi, en Afrique orientale, l’association de stibogluconate de sodium à 20mg/kg de Sb<sup>5+</sup> plus paromomycine à la dose de 15mg/kg sur une durée de 17jours a montré une efficacité de 93%. (143)

Au Bangladesh, trois associations différentes ont montré des taux de guérison de 98 à 99%. Les traitements consistent en deux administrations d’amphotéricine B liposomale à 5mg/kg en une fois avec de la miltéfosine pendant 7 jours, la deuxième association consiste en l’administration d’amphotéricine B liposomale et de la paromomycine pendant 10 jours et la troisième association entre la miltéfosine et la paromomycine durant 10 jours. (144)

### 6.3.2 POUR LA LEISHMANIOSE CUTANEE (145)



**TABLEAU 16: TABLEAU DE DECISION DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA LEISHMANIOSE CUTANEE A L. MAJOR, L. TROPICA ET L. INFANTUM**

On observe trois situations :

- **Situation n° 1 :**

Le patient :

- présente des lésions qui sont limitées en taille (papules, nodules ou des nodules ulcérés tous <4 cm) ;
- A moins de quatre lésions ;
- Présente des lésions qui ne sont pas potentiellement défigurantes ou handicapantes (c.-à-d. pas sur le visage, les doigts ou les orteils) ;
- Est infecté par *L. major* (ou la lésion a déjà guéri spontanément), et
- N'est pas immunodéprimé et ne souffre pas de diabète déséquilibré.

Dans cette situation, il est recommandé de nettoyer les lésions et de mettre un pansement sur la lésion sans traitement antileishmaniose spécifique. Il importe de s'assurer que le patient adhère à cette option, sinon il ou elle ira probablement chercher d'autres types d'interventions et perdra confiance.

Il est également important de fournir une explication claire sur les avantages et l'absence de risque de cette approche :

- La leishmaniose cutanée ne provoque pas de risque de maladie générale et il n'y a aucun risque de transmission aux membres de la famille ;
- il y a une probabilité de guérison dans les prochains mois raisonnablement grande ;
- cette approche évite l'inconfort créé par le traitement antileishmaniose spécifique.

Un calendrier de suivi est établi et communiqué au patient à 14, 30 et 45 jours, avec une dernière visite à 180 jours. Il est important de mentionner clairement la possibilité pour le patient de revenir au centre de santé pour recevoir un traitement antileishmaniose spécifique si l'évolution n'est pas satisfaisante.

- **Situation n° 2**

Le patient : a toutes les caractéristiques définies dans la situation 1, mais n'a pas guéri malgré les soins prodigués, comme décrit dans la situation 1 ou :

- a des lésions inférieures à 4 cm ;
- a moins de quatre lésions pour lesquelles il ou elle demande un traitement ;
- a une ou des lésions se trouvant dans des sites compatibles avec un traitement local (voir la Figure 21) ;
- a une ou plusieurs lésions actives due à *L. tropica* ou *L. infantum* ; et
- n'est pas immunodéprimé et ne souffre pas de diabète déséquilibré.

Dans cette situation, l'une des options thérapeutiques suivantes peuvent être utilisées :

- pommade de paromomycine deux fois par jour pendant 20 jours (si L. major) ;
- cryothérapie (azote liquide -195 ° C) plus antimoine

Pentavalent intralésionnel;

- thermo-thérapie ;
- application intralésionnelle d'antimoniés seuls : 1-5 ml, deux fois par semaine pendant 3-4 semaines jusqu'à guérison complète.

Le même schéma de suivi que dans la situation 1 est recommandé

### - Situation n° 3 :

Le patient : a toutes les caractéristiques définissant la situation 1 ou 2, mais n'a pas guéri malgré les soins prodigués tel que décrit dans les situations 1 et 2 ou : a une lésion  $\geq$  4 cm (plaque) ; ou

- a quatre lésions ou plus nécessitant un traitement immédiat ; ou
- a une ou plusieurs lésion(s) situé(s) dans des sites non compatibles avec un traitement local ; ou
- est immunodéprimé ou souffre de diabète déséquilibré.

Dans cette situation, le traitement recommandé est l'antimoine pentavalent systémique après avoir écarté les contre-indications de manière appropriée et avec un suivi adéquat.

Dans des situations complexes (différentes des situations 1-3 définies ci-dessus), la décision doit être examinée sur une base individuelle. Les traitements suivants peuvent être discutés.

- Le fluconazole, par voie orale, 200-600 mg / jour pendant 4-6 semaines, a été proposé pour traiter la leishmaniose cutanée à L. major, mais l'efficacité est variable.
- L'itraconazole a été testé dans la leishmaniose cutanée due à L. tropica chez les adultes.
- La paromomycine topique 1-2 application(s) par jour pendant 20-28 jours, lorsqu'elle est disponible, peut être utilisée simultanément sur un grand nombre de lésions.
- La miltefosine orale (2-2,5 mg/kg par voie orale pendant 28 jours) et l'amphotéricine B liposomale (20 mg/kg en dose cumulée de 4-7 perfusions lentes) ont été utilisées dans les centres de soins tertiaires. La miltefosine ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer sauf si une méthode contraceptive validée est utilisée pendant le traitement et pendant au moins six mois après le traitement.

Il est également important de rappeler que des réactions allergiques peuvent apparaître lors de l'utilisation des différents médicaments ou des substances pendant le traitement de la leishmaniose cutanée.



## 4. PREVENTION

Pour se protéger de la leishmaniose, des mesures sont indispensables pour limiter au maximum le contact avec le phlébotome. Il est essentiel d'agir contre les différents vecteurs de la maladie.

Aucune mesure isolée n'est efficace à 100%, c'est la somme d'actions individuelles et collectives qui ont pour but de réduire notamment le nombre de phlébotome et ainsi la propagation de la maladie.

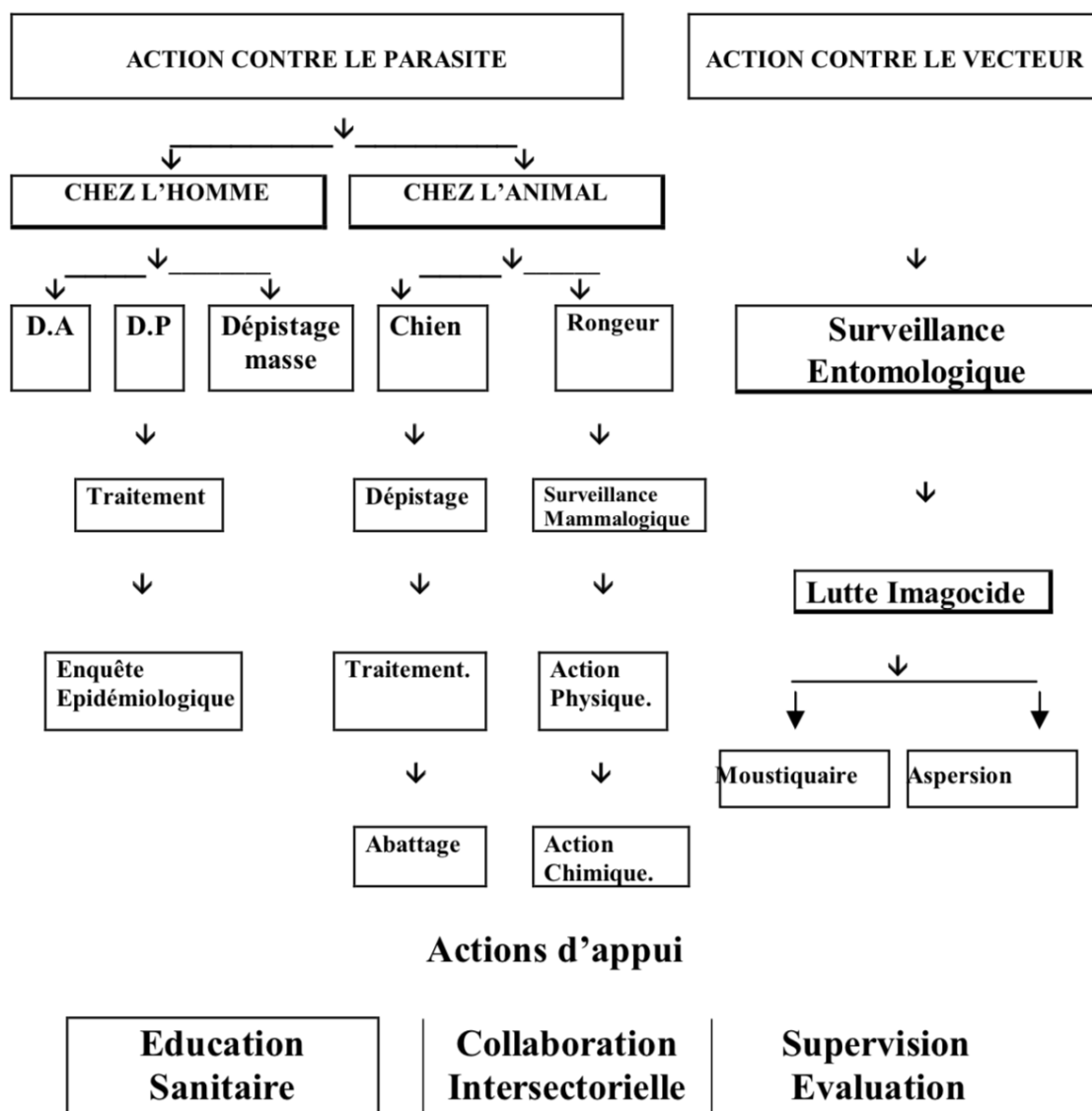
### 6.4.1 PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE

Parmi les actions individuelles on peut citer :

- L'entretien des gîtes afin de limiter la prolifération des phlébotomes.
- Privilégier des vêtements amples, légers et couvrants (manches et pantalons longs, chaussures fermées...)
- Imprégner les vêtements par des répulsif contenant de la perméthrine. Cependant, cette méthode est de moins en moins utilisée du fait des risques de toxicité.
- Comme pour le moustique, utiliser des répulsifs cutanés sur les parties du corps dénudées. Ces répulsifs contiennent du DEET ou de l'IR3535 (146)
- Utiliser des diffuseurs électriques pour protéger l'intérieur
- Utiliser des moustiquaires imprégnées
- Limiter les activités crépusculaires
- Utiliser des sprays insecticides, des fumigènes disponibles en pharmacie

### 6.4.2 PROPHYLAXIE COLLECTIVE (147)

Plusieurs actions sont possibles afin de diminuer les risques d'infection



**TABLEAU 17: ACTIONS A MENER CONTRE LE PARASITE ET LE VECTEUR**

Chez l’homme l’action contre le parasite se fait d’abord par dépistage actif ou passif. Le patient présentant des symptômes doit être référé à une consultation médicale. L’interrogatoire du malade et l’examen du patient permet d’orienter celui-ci vers un centre hospitalier pour des examens plus poussés et d’établir le diagnostic de certitude.

Sans traitement le pronostic vital est sombre dans le cas de la leishmaniose viscérale.

Dans le cas de la leishmaniose cutanée le dépistage repose sur deux procédés soit un dépistage sélectif actif ou passif lors des circuits de surveillance réalisés par les équipes soignantes dans les écoles, les villages soit un dépistage de masse, lors d’une enquête autour d’un cas ou d’une poussée épidémique dans la région.

Des enquêtes épidémiologiques sont également réalisées chez les populations cibles, dans les zones endémiques ou encore à la suite de déclaration de nouveaux cas. L'objectif sera d'une part traiter les malades, d'autre part d'estimer la prévalence et l'incidence de la maladie

**ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE  
SUR UN CAS DE LEISHMANIOSE**

**LOCALISATION ET IDENTIFICATION DU MALADE**

Nom du malade : ..... Nom du chef de foyer : .....  
 Age (en années) : /\_/\_/ Sexe : /\_/\_/ Profession : .....  
 Province /Préfecture de : ..... Circonscription Sanitaire de : .....  
 Secteur : ..... Localité : ..... N°maison : .....  
 Nombre d'habitants : dans la maison : ..... dans la localité du malade : .....  
 Depuis quand le malade habite-t-il cet endroit : .....  
 Adresse antérieure s'il y a lieu : .....  
 Localité de résidence secondaire : .....

**RENSEIGNEMENTS DE LABORATOIRE**

Type de prélèvement	N° de Prélèvement	Date de Prélèvement	date d'examen	Résultat
Sérologie				
Frottis de moelle				
Frottis cutané				
Biopsie				
NFS				

**RENSEIGNEMENT SUR LA MALADIE**

Type de dépistage : Actif : /\_/\_/ Passif : /\_/\_/ Autre : /\_/\_/ préciser : .....  
 Date probable de début de la maladie : /\_/\_/ /\_/\_/ /\_/\_/  
 Hospitalisation : lieu : ..... n° d'hospitalisation : .....  
 date d'entrée /\_/\_/ /\_/\_/ /\_/\_/ date de sortie /\_/\_/ /\_/\_/ /\_/\_/  
 Est-ce la première atteinte : oui /\_/\_/ non /\_/\_/

Déplacements antérieurs du malade s'il y a lieu : dates et endroits : .....

**Renseignements cliniques :**

- **Leishmaniose viscérale :**  
 Fièvre : /\_/\_/ durée en jours : /\_/\_/ - Pâleur : /\_/\_/ - Splénomégalie : /\_/\_/  
 - Amaigrissement : /\_/\_/ - Adénopathies : /\_/\_/ - Hépatomégalie : /\_/\_/  
 - Autre signes cliniques (à préciser) : .....

- **Leishmaniose cutanée**

Aspect de la ou de(s) lésion(s)	Localisation	Nombre

**CHIMIOThERAPIE**

Date de début du traitement : /\_/\_/ /\_/\_/ /\_/\_/ Date de fin : /\_/\_/ /\_/\_/ /\_/\_/  
 Médicament utilisé : ..... dose administrée : .....

**ENTOURAGE DU MALADE**

Cas de leishmaniose connus (L.V.-L.C) : dans la maison : ..... dans l'entourage : .....  
 Cas de leishmaniose suspect (L.V.-L.C) : dans la maison : ..... dans l'entourage : .....  
 Prélèvements effectués : dans la maison : ..... dans l'entourage : .....

**RESERVOIR**

Existence de chiens dans la maison : oui /\_/\_/ non /\_/\_/ - si oui nombre .....  
 Chiens dans la localité ou son entourage : moyenne approximative par maison : .....  
 Existence de terriers actifs de rongeurs dans la localité ou son entourage : oui /\_/\_/ non /\_/\_/  
 -si oui : -Espèce(s) capturée (s) : ..... Nombre : .....  
 -Espèce(s) parasitée (s) : ..... Nombre : .....

**VECTEUR**

Capture de phlébotome : méthode utilisée : ..... Lieu de capture : .....  
 Espèces identifiées : ..... Nbre par espèce : .....  
 Espèces parasitées : ..... Nbre par espèce : .....

**ASPERSIONS**

La maison et la localité dans lesquelles habite le malade ont-elles été aspergées par pulvérisation :  
 \*maison : oui /\_/\_/ non /\_/\_/ \*localité : oui /\_/\_/ non /\_/\_/  
 - dates des dernières aspersions : .....

**ORIGINE DE L'INFECTION**

Autochtone : /\_/\_/ - Rechute : /\_/\_/ - Introduit : /\_/\_/ - Paradoxal : /\_/\_/ - Non classé : /\_/\_/  
 Importé : /\_/\_/ lieu d'importation : .....

**MESURES ENTREPRISES ET COMMENTAIRE**

.....  
 .....

**EVOLUTION DE LA MALADIE (1)**

.....  
 .....

Enquête effectuée par : nom ..... fonction : .....  
 Date : .....

(1) G : Guéri - R : Rechute - T : Transféré - D : Décédé

**FIGURE 54: QUESTIONNAIRE UTILISE DANS L'ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE (147)**

وزارة الصحة  
ministère de la santé  
مكافحة الأمراض الطفيلية  
Lutte contre les Maladies Parasitaires

MP.1

**Bon d'Examen Individuel** № 61501

الإسم Nom  الجنس Sexe  M  F

العمر Age  إسم رب الأسرة Nom du Chef de foyer

رقم المنزل Maison N°  رقم code N°

المسكن Localité

المستوصف Secteur

الواحدة الصحية Circons. Sanitaire

الإقليم Province / Préfecture

Dépistage      Actif       Passif       Autre

Programmes	Nature de l'examen ou du prélèvement	Date du Prélèvement	Date d'examen	Résultat
Paludisme	Goutte épaisse			
Bilharziose	Prélèvement d'urine			
Leishmaniose	Sérologie			
	Frottis de moelle			
	Frottis de cutané			
	Biopsie			

N° du laboratoire :

Observations : \_\_\_\_\_

**FIGURE 55: BON D'EXAMEN INDIVIDUEL (147)**

L'éducation sanitaire de la population est un élément essentiel de lutte. Elle consiste à éduquer et sensibiliser les populations à risques pour une meilleure connaissance de la maladie et des moyens de prévention.

Chez l'animal, la lutte se fait également par le dépistage. Le chien infecté par leishmanien va présenter des signes caractéristiques : il a l'air plus âgé, amaigri. On observe une dépilation accompagnée d'un phénomène de desquamation et d'ulcérations au niveau de la truffe, de la région génito-anale et entre les doigts. Le chien va présenter des leishmanies dans ses sécrétions nasales et oculaire. Il représente une source de contamination du phlébotome.

Le traitement va reposer dans le cas de chien errant sur l'abattage systématique après concertations et avis des vétérinaires et des autorités locales et chez le chien avec propriétaire soit un abattage soit le traitement médical.

Des études séro-épidémiologique sur un échantillon représentatif de la population canine dans une zone à risque peuvent être réalisées. Elles s'accompagnent d'un examen des chiens afin de rechercher des symptômes, de tests sérologiques.

L'objectif étant de contrôler la population canine afin d'éliminer les chiens malades et rompre la chaîne de transmission.

Chez les rongeurs notamment les muridés qui sont également une source de transmission de la maladie, il est important d'instaurer une surveillance écologique de ce réservoir.

Il existe différentes méthodes de luttés contre la leishmaniose chez le rongeur :

- La lutte préventive qui porte sur l'amélioration de l'hygiène urbaine (évacuation des déchets, diminution de déchetteries à ciel ouvert). Ces activités sont accompagnées de séances d'éducation et de sensibilisation de la population.
- La lutte chimique consistant à diminuer le nombre de rongeurs

Enfin des actions contre le phlébotome à proprement parlé sont réalisées. En effet, des surveillances entomologiques sont fait afin d'estimer le risque de leishmaniose dans une région en décelant la présence ou non de phlébotome ; orienter la lutte et évaluer l'efficacité des actions entreprises.

Il existe différentes techniques permettant de capturer le phlébotome, parmi celles-ci on retrouve la capture aux pièges adhésifs.

C'est la technique la plus utilisée au Maroc consistant à imprégner des morceaux de papiers de taille 25x20cm d'huile de ricin. Ces papiers sont disposés pendant la nuit dans les zones à risques.

Des mesures de désinsectisation sont réalisées afin de réduire au maximum le nombre de phlébotomes vecteurs de la leishmaniose.

### 6.4.3 VACCIN

A l'heure actuelle il n'existe pas de vaccin humain contre la leishmaniose. La guérison chez l'homme immunocompétent s'accompagne d'une forte immunité. Il existe cependant plusieurs vaccins pour protéger les animaux. Plusieurs recherches sont en cours pour trouver un vaccin chez l'Homme.

- La leishmanisation (136)  
Elle consiste en l'inoculation intradermique de promastigotes vivants virulents de *Leishmania major* provenant d'une culture fraîche. L'objectif est de protéger contre les effets graves d'une infestation naturelle par le parasite. Cette pratique peut entraîner de graves lésions cutanées. C'est pourquoi elle est peu utilisée en pratique.
- Les vaccins expérimentaux de 1<sup>ère</sup> génération (136)  
Ces vaccins utilisent des parasites entiers tués ou des extraits parasitaires. Plusieurs tentatives ont été réalisées dans le monde dont un vaccin basé sur

*Leishmania mexicana* produit au Venezuela et administré en association avec le BCG. Cependant, aucun vaccin n'a montré une efficacité prophylactique.

- Les vaccins de 2<sup>ème</sup> génération (148)

Ces vaccins utilisent notamment des protéines recombinantes, on retrouve aussi les vaccins génétiques.

Actuellement seuls deux vaccins ont pu parvenir jusqu'à la phase d'essai clinique le LEISH-111f et le ChAd63KH. Ces deux vaccins en cours d'études sont destinés à une forme particulière de leishmaniose : la leishmaniose dermique post kala-azar.

## CONCLUSION

La leishmaniose est une maladie qui se manifeste de différentes façons et qui touche tous les continents. La maladie est très largement répandue dans la région marocaine essentiellement sous forme de leishmaniose cutanée et viscérale.

De nombreuses actions sont menées afin de remédier à l'augmentation inexorable de la pathologie au sein du pays. Bien qu'on observe une certaine diminution du nombre de cas comparé aux débuts des années 2000, l'incidence reste tout de même élevée notamment pour la leishmaniose cutanée.

Ceci peut être expliqué notamment par un climat propice au développement des phlébotomes mais également et malheureusement à l'insuffisance des actions menées par le royaume et le ministère de la Santé.

Malgré les efforts du gouvernement, des disparités ont lieu ce qui fait que la pathologie persiste. L'éducation sanitaire, la sensibilisation de la population aux méthodes d'hygiène et la lutte contre la pauvreté sont des éléments clés à prendre en compte afin d'éradiquer la maladie

# ANNEXES



Annexe 1 : Nombre de cas de leishmaniose au sein des provinces de Marrakech-Safi

Province	Al Haouz		Chichaoua		El Kelaa Sraïhna		Essaouira		Marrakech		Rhamna		Safi	
	L. viscérale	L. cutanée	L. viscéral e	L. cutanée	L. viscéral e	L. cutanée	L. viscéral e	L. cutanée	L. viscéral e	L. cutanée	L. viscéral e	L. cutanée	L. viscéral e	L. cutanée
2001	1	16	1	484		25								
2002	2	60	1	486		16		1						
2003	2	37	1	469		18								
2004	3	82	1	380		26								
2005	2	66	1	350		22								
2006	3	93	0	328		58	1							
2007	1	78	1	501	1	79	1							
2008	0	62	0	303		90								
2009	1	47	1	238	1	33	1							
2010	0	61	2	258	0	49	1						3	
2011	1	85	0	736	2	72	1						4	
2012	1	94	0	250	0	53								
2013	4	67	0	250		53								1
2014	1	50	0	376	2	77								1
2015	3	32	3	436	1	61		3						
2016	1	85	1	736	6	72								1
2017	9	45	0	469		76	3	1	1					
2018	2	88	2	448	4	78	0	2						2
2019	3	45	0	469	3	76	1	1						3
2020	3	11	0	534	1	54	1	0						

	Province		AL Youssoufia	
	L. viscérale		L. cutanée	
2001	0		0	
2002	0		0	
2003	0		0	
2004	0		0	
2005	0		0	
2006	0		0	
2007	0		0	
2008	0		0	
2009	0		0	
2010	0		0	
2011	0		0	
2012	0		0	
2013	0		0	
2014	0		0	
2015	0		0	
2016	0		0	
2017	0		0	
2018	0		3	
2019	0		0	
2020	0		0	

## BIBLIOGRAPHIE

- (1) Steverding, D. The history of leishmaniasis. *Parasites Vectors* **10**, 82 (2017)
- (2) Carte des régions biogéographiques terrestre disponible sur le site : <https://www.aquaportail.com/definition-9582-palearctique.html>
- (3) Carte des terres émergées au Trias disponible sur le site : <https://www.futura-sciences.com/planete/definitions/geologie-gondwana-4448/>
- (4) J.A Rioux, G. Lanotte, E. Serres, F. Pratlong, P. Bastien, J. Perieres. Taxonomy Of *Leishmania*. Use of Isoenzymes. Suggestions for a New Classification (1990)
- (5) Site consulté : [https://www.researchgate.net/figure/Classification-of-Leishmania-parasites-10\\_fig2\\_283272513](https://www.researchgate.net/figure/Classification-of-Leishmania-parasites-10_fig2_283272513)
- (6) Enseignement sur la leishmaniose disponible sur le site : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/leishmanioses/site/html/1.html>
- (7) Beach, D H; Holz, G G and Anekwe, G E (1979): Lipids of *Leishmania promastigotes.*, *The Journal of parasitology* (vol. 65), pp. 201-16.
- (8) Wassef, M K; Fioretti, T B and Dwyer, D M (1985): Lipid analyses of isolated surface membranes of *Leishmania donovani promastigotes.*, *Lipids* (vol. 20), pp. 108-15
- (9) Engelmann, B (2004): Plasmalogens: targets for oxidants and major lipophilic antioxidants, *Biochemical Society Transactions* (vol. 32), pp. 147-150.
- (10) Zhang, Kai; Showalter, Melissa; Revollo, Javier; Hsu, Fong-Fu; Turk, John and Beverley, Stephen M (2003): Sphingolipids are essential for differentiation but not growth in *Leishmania*, *The EMBO Journal* (vol. 22), pp. 6016-6026.
- (11) Image disponible sur le site : <https://slideplayer.fr/slide/10250311/>
- (12) Image disponible sur le site : [https://www.infectiologie.org.tn/pdf\\_ppt\\_docs/cmi/sousse\\_01032012/leishmaniose\\_rappel.pdf](https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/sousse_01032012/leishmaniose_rappel.pdf)
- (13) Image disponible sur le site : <https://www.cours-pharmacie.com/parasitologie/la-leishmaniose.html>

- (14) Marc Ouellette, Martin Olivier, Sachiko Sato, Barbara Papadopoulos. Le parasite *Leishmania* à l'ère de la post-génomique, *Med Sci (Paris)* 2003 (vol.19), pp. 900-909
- (15) <https://fr.wikipedia.org/wiki/Phlebotominae>
- (16) E. Abonnenc, Les phlébotomes de la région Ethiopienne, Orstom (Paris) 1972 (vol. 55), pp. 37-54
- (17) Image disponible sur le site : <https://vigilance-moustiques.com/vigilance-insecte/les-phlebotomes/>
- (18) Image disponible sur le site : <https://bioinfo-web.mpl.ird.fr/identiciels/phlebotomes/html/descriptors/Sexe.html>
- (19) Image disponible sur le site : [https://www.researchgate.net/figure/Sand-fly-life-cycle-a-Life-stages-of-Lu-diabolica-showing-relative-sizes-Not-drawn-to\\_fig6\\_321080047](https://www.researchgate.net/figure/Sand-fly-life-cycle-a-Life-stages-of-Lu-diabolica-showing-relative-sizes-Not-drawn-to_fig6_321080047)
- (20) Image disponible sur le site : <https://phototheque.pasteur.fr/fr/asset/keyword/1060/nymphe>
- (21) H. Croset, J-A. Rioux, M. Maistre, N. Bayar. Les phlébotomes de Tunisie, Mise au point systématique, chorologique et éthologique. *Annales de Parasitologie (Paris)* 1978 (vol.6), pp. 711-749
- (22) Données épidémiologiques fournies par le Professeur Souâd Bouhout du ministère de la santé au Maroc
- (23) Lutte contre les leishmanioses. Guide des activités. Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies. Ministère de la santé 2010. Maroc
- (24) Cours de Parasitologie Internat en Pharmacie
- (25) [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2001/11/medsci20011711p1120/medsci20011711p1120.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2001/11/medsci20011711p1120/medsci20011711p1120.html)
- (26) Rosenthal LA, Sutterwala FS, Kehrli ME, Mosser DM. *Leishmania major*-human macrophage interactions : cooperation between Mac-1 (CD11b/CD18) and complement receptor type 1 (CD35) in promastigote adhesion. *Infect Immun* 1996; 64 : 2206–15

- (27) Zilberstein D, Shapira M. The role of pH and temperature in the development of *Leishmania* parasites. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48 : 449–70
- (28) Belkaid Y, Butcher B, Sacks DL. Analysis of cytokine production by inflammatory mouse macrophages at the single-cell level : selective impairment of IL-12 induction in *Leishmania*-infected cells. *Eur J Immunol* 1998; 28 : 1389–400
- (29) Données épidémiologiques du ministère de la santé
- (30) Okwor I, Uzonna JE. The immunology of *Leishmania*/HIV co-infection. *Immunol Res.* 2013;56(1):163–171.
- (31) Silva-Freitas ML, Cota GF, Machado-de-Assis TS, et al. Immune activation and bacterial translocation: a link between impaired immune recovery and frequent visceral leishmaniasis relapses in HIV-infected patients. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167512
- (32) Vallejo A, Abad-Fernández M, Moreno S, et al. High levels of CD4+ CTLA-4+ Treg cells and CCR5 density in HIV-1-infected patients with visceral leishmaniasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(2):267–275
- (33) Lindoso JA, Cota GF, da Cruz AM, et al. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(9):e3136.
- (34) Coutinho J, Santos FS, Ribeiro R, et al. Visceral leishmaniasis and leishmaniasis-HIV coinfection: comparative study. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017;50(5):670–674
- (35) Ejara ED, Lynen L, Boelaert M, van Griensven J. Challenges in HIV and visceral *Leishmania* co-infection: future research directions. *Trop Med Int Health.* 2010;15(10):1266–1267
- (36) Site consulté :  
[https://www.infectiologie.org.tn/pdf\\_ppt\\_docs/cmi/sousse\\_01032012/diagnostic\\_biologique\\_leishmaniose.pdf](https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/sousse_01032012/diagnostic_biologique_leishmaniose.pdf)
- (37) <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/leishmanioses/site/html/4.html>

- (38) Marty P, Delaunay P, Fissore C, Fichoux Le, Y. Mediterranean leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. Update on the utility of the IT-Leish and ID-Pagia leishmaniasis tests. *Med Trop*. 2007;67(1):79–85
- (39) Sarkari B, Rezaei Z, Mohebbali M. Immunodiagnosis of Visceral Leishmaniasis: Current Status and Challenges: A Review Article. *Iran J Parasitol*. 2018;13(3):331–372
- (40) Image disponible sur le site : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Immunofluorescence>
- (41) Sarkari B, Rezaei Z, Mohebbali M. Immunodiagnosis of Visceral Leishmaniasis: Current Status and Challenges: A Review Article. *Iran J Parasitol*. 2018;13(3):331–372
- (42) [https://fr.wikipedia.org/wiki/Méthode\\_immuno-enzymatique\\_ELISA](https://fr.wikipedia.org/wiki/Méthode_immuno-enzymatique_ELISA)
- (43) Chappuis François, Rijal Suman, Soto Alonso, Menten Joris, Boelaert Marleen. *BMJ*. 7571. Vol. 333. BMJ; 2006. A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis; pp. 723–723
- (44) Atta A M, D'Oliveira, Correa J, Almeida R P, Atta M L, Carvalho E M. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 3. Vol. 59. American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 1998. Anti-leishmanial IgE antibodies: a marker of active disease in visceral leishmaniasis. pp. 426–430
- (45) Marty Pierre, Lelièvre Alain, Quaranta Jean-François F, Suffia Isabelle, Eulalio Maria, Gari-Toussaint Martine, Le Fichoux Yves, Kubar Joanna. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 6. Vol. 89. Oxford University Press (OUP); 1995. Detection by Western blot of four antigens characterizing acute clinical leishmaniasis due to *Leishmania infantum*; pp. 690–691
- (46) Vaish M., Bhatia A., Reed S.G., Chakravarty J., Sundar S. *Clinical Microbiology and Infection*. 1. Vol. 18. Elsevier BV; 2012. Evaluation of rK28 antigen for serodiagnosis of visceral Leishmaniasis in India; pp. 81–85
- (47) Image disponible sur le site : <https://www.biorepair.com/en/products/western-blot/22/leishmania-igg>
- (48) Mohapatra Tribhuban Mohan, Singh Dharmendra Prasad, Sen Malay Ranjan, Bharti Kalpana, Sundar Shyam. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 02. Vol. 4. Journal of Infection in Developing Countries; 2010. Comparative evaluation of rK9, rK26 and rK39 antigens in the serodiagnosis of Indian visceral leishmaniasis; pp. 114–117
- (49) [https://commerce.bio-rad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/fr/710124\\_881178\\_FR.pdf](https://commerce.bio-rad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/fr/710124_881178_FR.pdf)

- (50) Hommel M, Sarkari B, Carney J, Chance M L. Katex for the diagnosis of human visceral leishmaniasis. *Med Trop.* 2001;61(6):503–508
- (51) Image disponible sur le site : [https://www.researchgate.net/figure/Test-rapide-de-leishmaniose-IT-LEISHR-positif\\_fig2\\_361996007](https://www.researchgate.net/figure/Test-rapide-de-leishmaniose-IT-LEISHR-positif_fig2_361996007)
- (52) Hommel M, Sarkari B, Carney J, Chance M L. Katex for the diagnosis of human visceral leishmaniasis. *Med Trop.* 2001;61(6):503–508
- (53) Srividya Gurumurthy, Kulshrestha Arpita, Singh Ruchi, Salotra Poonam. *Parasitology Research.* 3. Vol. 110. Springer Science and Business Media LLC; 2012. Diagnosis of visceral leishmaniasis: developments over the last decade; pp. 1065–1078
- (54) Sundar Shyam, Singh Om Prakash. *Molecular Diagnosis & Therapy.* 4. Vol. 22. Springer Science and Business Media LLC; 2018. Molecular Diagnosis of Visceral Leishmaniasis; pp. 443–457
- (55) Mary Charles, Faraut Françoise, Lascombe Laurie, Dumon Henri. *Journal of Clinical Microbiology.* 11. Vol. 42. American Society for Microbiology; 2004. Quantification of *Leishmania infantum* DNA by a Real-Time PCR Assay with High Sensitivity; pp. 5249–5255
- (56) MARY CHARLES, DUMON HENRI, XERIDAT BERNARD, CUISENIER BERNADETTE, FARAUT FRANÇOISE, DROGOUL MARIE-PIERRE, SCHLEINITZ NICOLAS. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 5. Vol. 75. American Society of Tropical Medicine and Hygiene; 2006. REFERENCE VALUES FOR LEISHMANIA INFANTUM PARASITEMIA IN DIFFERENT CLINICAL PRESENTATIONS: QUANTITATIVE POLYMERASE CHAIN REACTION FOR THERAPEUTIC MONITORING AND PATIENT FOLLOW-UP; pp. 858–863
- (57) D. Macfarlane, A. Chadli, P. Dancesco. Notes sur les phlébotomes de la Tunisie. III. Sur le rôle possible des phlébotomes comme vecteurs mécaniques de *Brevipalpus phoenicis* Geijkes 1939. Archives Institut Pasteur 1969 (Vol 46), pp. 365-367
- (58) Site consulté : <https://respe.net/maladie-equine/maladies-reglementees/stomatite-vesiculeuse/>
- (59) Site consulté : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fièvre\\_pappataci](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fièvre_pappataci)
- (60) Site consulté : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/bartonellose.pdf>
- (61) Site consulté : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Maroc>

- (62) Zarrouk A. Kahime K. Boussaa S. Belqat B. Ecological and epidemiological status of species of the *Phlebotomus perniciosus* complex (Diptera: Psychodidae, Phlebotominae) in Morocco. *Parasitol. Res.* 2015; 115: 1045
- (63) Epidemiological role of a rodent in Morocco: case of cutaneous leishmaniasis. *Asian Pac. J. Trop. Dis.* 2015; 5: 589-59
- (64) Molecular detection of *Leishmania infantum* and *Leishmania tropica* in rodent species from endemic cutaneous leishmaniasis areas in Morocco. *Parasit. Vectors.* 2017; 10: 454
- (65) Epidemiology of human visceral leishmaniasis in Taounate, a northern province of Morocco. *Parasite.* 1997; 4: 181-185
- (66) M. Daoudi, S. Boussaa, M. Echchakery, A. Boumezzough. Risk mapping of human HIV-Leishmaniasis co-infection in Morocco (Septembre 2019).
- (67) New epidemiological aspects of visceral and cutaneous leishmaniasis in Taza, Morocco. *Parasit. Vectors.* 2016; 9: 612
- (68) Circulating species of *Leishmania* at microclimate area of Boulemane Province, Morocco: impact of environmental and human factors. *Parasit. Vectors.* 2017; 10: 100
- (69) The relationship between leishmaniasis and aids : the second 10 years. *Clin. Microbiol.* 2008 ; 334-359
- (70) Asymptomatic carriers of *Leishmania infantum* in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) in Morocco. *Parasitol. Res.* 2018
- (71) Canine leishmaniasis in the Rif mountains (Moroccan Mediterranean Coast): sero-epidemiological survey. *Parasite.* 2003; 10: 79-85
- (72) Epidemiological investigation of canine leishmaniasis in Southern Morocco. *Adv. Epidemiol.* 2014; 8104697
- (73) Clinical aspects of visceral leishmaniasis in HIV infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013; 26: 1-9
- (74) Epidemio-clinical, Therapeutic and Evolutionary Profile of Cutaneous Leishmaniasis (About 52 Cases). Mohammed Ben Abdallah University, Fez 2013
- (75) Polymorphic lesions of cutaneous leishmaniasis revealing human immunodeficiency virus infection. *Med. Maladies Infect.* 2016; 46: 393-395



- (76) Phlebotomine sand flies (*Diptera: Psychodidae*) of Marrakech city, Morocco. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2007; 101: 715-724
- (77) Urbanization of human visceral leishmaniasis in Morocco. *Parasit. Epidemiol. Contr.* 2017
- (78) Co-infections à *Leishmania*/HIV dans le Sud de l'Europe. *Med. Trop.* 2001; 61: 187-193
- (79) Site consulté : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Marrakech-Safi>
- (80) Image disponible sur le site : <http://www.equipement.gov.ma/Carte-Region/RegionMarrakech/Presentation-de-la-region/Monographie/Pages/Monographie-de-la-region.aspx>
- (81) L. Zougaghi, M. Bouskraoui, M. Amine, N. Akhdari, S. Amal. Leishmaniose cutanée à *Leishmania tropica* dans la région de Marrakech (Maroc) : un foyer rebelle !
- (82) Riyad M, Chiheb S, Bichichi M, et al. Evolution de la leishmaniose cutanée à *Leishmania tropica* au Maroc: l'exemple du foyer de Taza. *J Prat* 2006;15(2):20-5.
- (83) Image disponible sur le site : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Antimoniote\\_de\\_méglumine](https://fr.wikipedia.org/wiki/Antimoniote_de_méglumine)
- (84) Image disponible sur le site : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Stibogluconate\\_de\\_sodium](https://fr.wikipedia.org/wiki/Stibogluconate_de_sodium)
- (85) Site consulté : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/leishmanioses/site/html/5.html#5>
- (86) Site consulté : [https://www.infectiologie.org.tn/pdf\\_ppt\\_docs/cmi/journee\\_pasteur/A.%20Klouz.pdf](https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/journee_pasteur/A.%20Klouz.pdf)
- (87) Site consulté : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60576634&typedoc=R>
- (88) Site consulté : <https://fmedecine.univ-setif.dz/ProgrammeCours/07.05.Leishmaniose%20viscérale.pdf>

- (89) Site consulté : <https://www.doctissimo.fr/medicament-GLUCANTIME.htm>
- (90) Image disponible sur le site : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Amphotericine\\_B](https://fr.wikipedia.org/wiki/Amphotericine_B)
- (91) Site consulté : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/amphotericine-b-314.html>
- (92) Site consulté : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/1954.pdf>
- (93) Site consulté <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0313568.htm>
- (94) Site consulté : [https://www.astellas.com/ca/system/files/ambisome-pm-14jan2020\\_fr.pdf](https://www.astellas.com/ca/system/files/ambisome-pm-14jan2020_fr.pdf)
- (95) Site consulté : <https://www.vidal.fr/actualites/21431-amphotericine-b-injectable-mentionner-le-nom-de-marque-abelcet-ambisome-ou-fungizone-sur-l-ordonnance.html>
- (96) Site consulté : [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=492](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=492)
- (97) B. Purkait et al, Mechanism of amphotericin B resistance in clinical isolates of *Leishmania donovani*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012, (vol.56), pp. 1031-1041
- (98) Image disponible sur le site : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Pentamidine>
- (99) Site consulté : <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pentamidine-6997.html>
- (100) Site consulté : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227727.htm>
- (101) Site consulté : <https://www.chemwatch.net/fr/resource-center/pentamidine-isethionate/>
- (102) Image disponible sur le site : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Paromomycine>
- (103) <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/2005/CT/ct15-2-desjeux.pdf>
- (104) V. Wiwaniykit. Interest in paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar)

- (105) S. Sundar, J. Chakravarty. Paromomycin in the treatment of leishmaniasis. Expert opinion on investigational drugs 2008 , (Vol. 17), pp.787-794
- (106) Jha TK, Olliaro P, Thakur CP, et al. Randomised controlled trial of aminosidine (paromomycin) v sodium stibogluconate for treating visceral leishmaniasis in North Bihar, India. *BMJ*. 1998;**316**(7139):1200–1205
- (107) P.M Loiseau, S. Cojean, J. Schrével. Sitamaquine as a putative antileishmanial drug candidate : from the mechanism of action to the risk of drug resistance. *Parasite* 2011, (Vol.18), pp. 115-119
- (108) Image disponible sur le site : <https://www.drugfuture.com/chemdata/sitamaquine.html>
- (109) Site consulté : <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/17170/impavido-fiche-conseil-professionnel.pdf>
- (110) Image disponible sur le site : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Miltéfosine>
- (111) K. Pinto-Martinez et al. Mechanism of action of miltefosine on *Leishmania donovani* involves the impairment of acidocalcisome function and the activation of the sphingosine-dependent plasma membrane  $Ca^{2+}$  channel
- (112) T. Dorlo et al. Pharmacokinetics of miltefosine in Old World cutaneous leishmaniasis. *Antimicrobial Agents and chemotherapy* 2008 (Vol. 52), pp. 2855-2860
- (113) S. Srivastava et al. Laboratory confirmed miltefosine resistant cases of visceral leishmaniasis from India.
- (114) P. Kima, L. Soong. Interferon gamma in leishmaniasis
- (115) Site consulté : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67401121&typedoc=R>
- (116) A. Masmoudi, W. Hariz, S. Marrekchi, M. Amouri, H. Turki. Old world cutaneous leishmaniasis : diagnosis and treatment. *Journal of dermatological case report* 2013, vol 7, pp. 31-41
- (117) Site consulté : [https://sehati.gov.ma/uploads/Guide\\_des\\_activites\\_de\\_lutte\\_contre\\_les\\_leishmanioses.pdf](https://sehati.gov.ma/uploads/Guide_des_activites_de_lutte_contre_les_leishmanioses.pdf)
- (118) Site consulté : [http://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie\\_1235\\_fr](http://www.latunisiemedicale.com/article-medicale-tunisie_1235_fr)

- (119) Site consulté :  
<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI13/posters/2013-JNI-B-03.pdf>
- (120) Site Consulté :  
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/01/88f77c410eaca04234fe449297f4d701.pdf>
- (121) A. Ben Salah et Al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis
- (122) Site consulté :  
[https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44634/WHO\\_TRS\\_949\\_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44634/WHO_TRS_949_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- (123) Image disponible sur le site : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Fluconazole>
- (124) Image disponible sur le site :  
[https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Itraconazole\\_structure.png](https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Fichier:Itraconazole_structure.png)
- (125) Site consulté : <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/antifongiques-azoles-pharmacologie>
- (126) Site consulté : [https://www.cochrane.org/fr/CD005067/SKIN\\_interventions-contre-la-leishmaniose-cutanee-de-lancien-monde](https://www.cochrane.org/fr/CD005067/SKIN_interventions-contre-la-leishmaniose-cutanee-de-lancien-monde)
- (127) A. Alrajhi et al. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*
- (128) A Z. Momeni et al. Treatment of cutaneous leishmaniasis with itraconazole. Randomized double-blind study
- (129) Image disponible sur le site : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Azithromycine>
- (130) Site consulté :  
[https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2008/01000/cutaneous\\_leishmaniasis\\_treated\\_with\\_azithromycin.20.aspx](https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2008/01000/cutaneous_leishmaniasis_treated_with_azithromycin.20.aspx)
- (131) Site consulté : <https://www.pfizermedicalinformation.ca/fr-ca/zithromax/mode-daction-et-pharmacologie-clinique>
- (132) M. Del Mar Castro et al. Pharmacokinetics of miltefosin in children and adults with cutaneous leishmaniasis.
- (133) Site consulté : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271508.htm>

- (134) I. Arevalo et al. Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod , an immunomodulator. *Clinical infectious diseases* 2001, (Vol. 33), pp. 1847-1851
- (135) A. Kidar et al. La thermothérapie : une alternative séduisante et efficace dans le traitement de la leishmaniose cutanée à *Leishmania major* en Tunisie. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2016, (Vol. 143), pp. S344
- (136) Site consulté : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44634/WHO\\_TRS\\_949\\_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44634/WHO_TRS_949_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- (137) K. Alghamdi, H. Khurram. Successful treatment of atrophic facial leishmaniasis scars by CO2 fractional laser
- (138) Site consulté : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-06/avis\\_phototherapie\\_dynamique.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-06/avis_phototherapie_dynamique.pdf)
- (139) K. Kandri Rody, N. Elaattoul, S. Amal, O. Hacar. La photothérapie dynamique associée au bleu de méthylène pour le traitement de leishmaniose cutanée. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2020, (vol 147), pp. A335
- (140) Site consulté : [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44634/WHO\\_TRS\\_949\\_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44634/WHO_TRS_949_fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
- (141) Rezaei Riabi T, Sharifi I, Miramin Mohammadi A, Khamesipour A, Hakimi Parizi M. Evaluation of a Possible Synergistic Effect of Meglumine Antimoniate with Paromomycin, Miltefosine or Allopurinol on in Vitro Susceptibility of *Leishmania tropica* Resistant Isolate. *Iran J Parasitol.* 1;8(3):396-401.
- (142) Kasabalis D, Chatzis MK, Apostolidis K, Petanides T, Athanasiou LV, Xenoulis PG, Mataragka A, Ikononopoulos J, Leontides LS, Saridomichelakis MN. A randomized, blinded, controlled clinical trial comparing the efficacy of aminosidine (paromomycin)-allopurinol combination with the efficacy of meglumine antimoniate-allopurinol combination for the treatment of canine leishmaniosis due to *Leishmania infantum*. *Exp Parasitol.* 2020 Jul;214:107903. doi: 10.1016/j.exppara.2020.107903. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32360142.
- (143) Atia, A.M., Mumina, A., Tayler-Smith, K., Boulle, P., Alcoba, G., Elhag, M.S., Alnour, M., Shah, S., Chappuis, F., van Griensven, J. and Zachariah, R. (2015), Sodium

stibogluconate and paromomycin for treating visceral leishmaniasis under routine conditions in eastern Sudan. *Trop Med Int Health*, 20: 1674-1684.

- (144) Rahman R, Goyal V, Haque R, Jamil K, Faiz A, Samad R, Ellis S, Balasegaram M, Boer MD, Rijal S, Strub-Wourgaft N, Alves F, Alvar J, Sharma B. Safety and efficacy of short course combination regimens with AmBisome, miltefosine and paromomycin for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) in Bangladesh. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 May 30;11(5):e0005635. doi: 10.1371/journal.pntd.0005635. PMID: 28558062; PMCID: PMC5466346.
- (145) Site consulté : [https://applications.emro.who.int/DSAF/EMROPUB\\_2014\\_FR\\_1608.PDF?UA=1](https://applications.emro.who.int/DSAF/EMROPUB_2014_FR_1608.PDF?UA=1)
- (146) Site consulté : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/piqure-moustique-maladies/prevention-commune>
- (147) Site consulté : [https://sehati.gov.ma/uploads/Guide\\_des\\_activites\\_de\\_lutte\\_contre\\_les\\_leishmanioses.pdf](https://sehati.gov.ma/uploads/Guide_des_activites_de_lutte_contre_les_leishmanioses.pdf)
- (148) Coler RN, Goto Y, Bogatzki L, Raman V, Reed SG. Leish-111f, a recombinant polyprotein vaccine that protects against visceral Leishmaniasis by elicitation of CD4+ T cells. *Infect Immun*. 2007 Sep;75(9):4648-54. doi: 10.1128/IAI.00394-07. Epub 2007 Jul 2. PMID: 17606603; PMCID: PMC1951162.