كليـــــــة الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2019 Thèse N°262

Profil épidémiologique des leishmanioses dans la région de TATA

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 04/12/2019

PAR

Mlle. SANAE SOUDANI

Née le 12/05/1994 à TATA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Epidémiologie, Leishmania major, Leishmania infantum, Tata, Maroc

JURY

Mr. R. MOUTAJ Professeur de Parasitologie.	PRESIDENT	
Mr. El. EL MEZOUARI Professeur de Parasitologie.	RAPPORTEUR	
Mr. M. CHAKOUR Professeur d'hématologie	JUGES	
Mr. H. QACIF Professeur de médecine interne		
Mr. S. KADDOURI Professeur agrégé de médecine interne		

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي ۖ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Liste des professeurs

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie- réanimation	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KISSANI Najib	Neurologie

AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LOUHAB Nisrine	Neurologie
ASRI Fatima	Psychiatrie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatologie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QAMOUSS Youssef	Anésthésie- réanimation
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale

CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SARF Ismail	Urologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SORAA Nabila	Microbiologie - Virologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZYANI Mohammed	Médecine interne
FADILI Wafaa	Néphrologie		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénéque
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJ Soumaya	Radiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

ATMANE El Mehdi	Radiologie	MARGAD Omar	Traumatologie -orthopédie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RBAIBI Aziz	Cardiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
FAKHRI Anass	Histologie- embyologie cytogénétique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHAZI Mirieme	Rhumatologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	ELQATNI Mohamed	Médecine interne
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AMINE Abdellah	Cardiologie	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	HAJJI Fouad	Urologie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	Hammoune Nabil	Radiologie
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie

BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	OPhtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELLASRI Salah	Radiologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio - Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organnique	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	TAMZAOURTE Mouna	Gastro - entérologie
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	WARDA Karima	Microbiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire

LISTE ARRÊTÉÉ LE 24/09/2019

Dédicaces

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

Je dédie cette thèse …

Le Tout Puissant qui m'a inspiré et m'a guidée dans le bon chemin Je Lui dois ce que je suis devenue louanges et remerciements pour sa clémence et sa miséricorde.

Aux meilleurs parents du monde,

A ceux qui m'ont donné la vie, A ceux qui m'ont toujours tout donné sans jamais rien compter, Les mots se font pauvres et impuissants pour vous exprimer ce que je ressens en écrivant ces quelques lignes

A mon idole : ma merveilleuse mère
Mme HOURIA CHAJAI

Source inépuisable de tendresse, de patience, de sacrifice et de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Depuis mon enfance, tu étais toujours mon idole ; ta force et ton courage étaient et seront toujours ma plus grande inspiration. Sans toi je ne saurais arriver où je suis. En ce jour j'espère réaliser chère mère et douce créature un de tes rêves, sachant que tout ce que je pourrais faire ou dire ne pourrait égaler ce que tu m'as donné et fait pour moi. Puisse Dieu, tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et te procurer longue vie afin que je puisse te combler à mon tour…

A mon magnifique père

M. MAATALLA SOUDANI

Plus qu'un père, tu as toujours été mon meilleur ami et mon confident. Ta simplicité de vivre, ton optimisme et ton grand cœur m'ont appris l'essence de la vie. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

A ma chère sœur Amina , son mari Abdelhak et ses anges Chaymae et Billou :

Malgré la distance, tu étais à mes côtés pendant toutes les étapes de ma vie, je t'en suis très reconnaissante. Tu étais et tu seras toujours mon idole. Merci pour tous ce que tu as fait pour moi. Aucune dédicace ne peut exprimer la gratitude et la profondeur des sentiments fraternels d'amour et d'attachement que j'éprouve à ton égard. Je te dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. Puisse dieu te protéger, garder bénir dans ta vie personnelle et professionnelle.

A mon cher frère Lahcen, et sa femme Habiba :

Mon estime pour ta personne est sans limite, tu es non seulement l'exemple du frère parfait, mais mon second père.
Je ne te remercierais jamais assez pour ce que tu fais pour moi.
Que ce travail soit le témoignage de mon grand respect et mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux. Merci pour tous tes efforts et tes sacrifices afin de me soutenir dans mes études.
Puissent l'amour et la fraternité nous unir à jamais. J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux

A mon cher frère Safouan, et sa femme Dhaybia :

Mon frère adorable, Merci pour les beaux moments qu'on a passé ensemble depuis l'enfance et la joie que tu me procure, merci infiniment pour ton soutien, tes conseils, ton aide et ta générosité qui ont été pour moi une source de courage et de confiance.

Tu m'a toujours soutenue tout au long de mon parcours.

Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Puissions-nous rester unies et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. Puisse DIEU, le tout puissant, te préserver du mal, te combler de santé et de bonheur.

A tous ceux qui portent le nom SOUDANI, CHAJAI et EL KOUANI

Je vous dédie tous ce travail pour votre soutien, amour et encouragements. Vous trouvez dans ce travail, l''expression de mon amour en vous souhaitant beaucoup de bonheur

A ma meilleure amie Bouchra

Voilà déjà onze ans qu'on s'est connu. Tu étais et tu resteras pour jamais ma sœur et ma confidente. Merci d'avoir été là à tous les instants. Merci pour les heures de fous rires, de joie, de folie. Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour t'exprimer mon affection et mes pensées. En témoignage de l'amitié qui nous a unis et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je te dédie ce travail et je te souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

A ma chère amie Salma :

On m'a toujours dit que nos amis deviennent une seconde famille que l'on voit plus souvent que la vraie à force d'être présent dans toutes les situations délicates. Je confirme aujourd'hui cette rumeur : Sept ans ont suffi pour être ma seconde sœur et je pense que ce lien est éternel. Tu étais toujours là pour me réconforter et me soutenir dans les moments les plus durs. Je te remercie infiniment. Je te souhaite le meilleur dans ta vie personnelle et professionnelle.

A mes chères amies Rokkaya ,Miama, Chaymae,

Majdouline, Oumaima, Meryem, Hayat

Vous êtes l'incarnation des meilleures amies que tout le monde rêve d'avoir. Cela fait presque une décennie qu'on partage nos petits pépins de vie, nos joies ainsi que nos tristesses. Vous étiez là pour essuyer mes larmes et me prendre par la main dans mes moments les plus sombres. Merci, chers amies pour ce joli parcours que nous avons réalisé ensemble. Je saisis cette occasion pour vous exprimer mon profond respect et vous souhaiter le bonheur, la joie et tout le succès du monde. Je vous aime.

A tous mes amis, mes collègues et confrères

Merci pour les agréables moments qu'on a passés ensemble. Merci pour la sympathie et l'affection que vous m'avez toujours portées, qu'elles demeurent éternelles. Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé et réussite.

A tous mes enseignants de primaire, secondaire, et de la faculté de médecine de Marrakech

A toute la promotion de médecine 2012-2013

A tous ceux ou celles qui me sont cher(e)s et que j'ai omis involontairement de citer.

Remerciements

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur MOUTAJ REDOUANE

PROFESSEUR DE PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE ET CHEF DE SERVICE

Nous vous remercions vivement pour le privilège et l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse. Nous avons toujours admiré en vous votre grande compétence, votre dynamisme et votre modestie qui n'ont cessé de susciter notre profond respect. Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude, reconnaissance et respect.

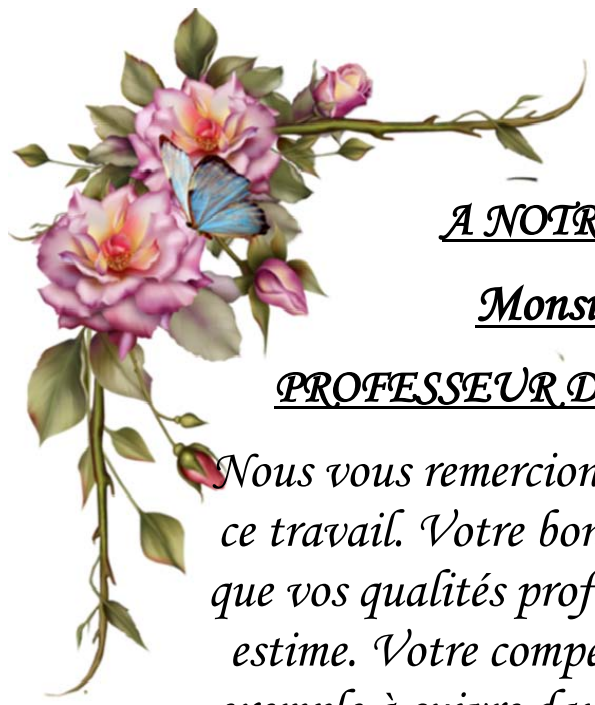
A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE

Monsieur EL MEZOUARI EL MOSTAFA

PROFESSEUR AGREGE DE PARASITOLOGIE

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement, travailler avec vous a été très agréable pendant cette période. J'ai trouvé auprès de vous le maître, le conseiller et le guide qui m'a reçu en toute circonstance avec sympathie et bienveillance.

Nous espérons être à la hauteur de la confiance que vous nous accordez. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration. Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous un modèle à suivre. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.



A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur CHAKOUR MOHAMED,

PROFESSEUR D'HEMATOLOGIE ET CHEF DE SERVICE

Nous vous remercions, cher professeur pour avoir accepté de diriger ce travail. Votre bonté, votre modestie, votre compréhension, ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter ma grande estime. Votre compétence et votre dévouement sont pour nous un exemple à suivre dans l'exercice de la profession médicale. Veuillez trouver ici, l'assurance de mon profond respect, ma profonde admiration et ma sincère gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur HASSAN QACIF

PROFESSEUR AGREGE DE MEDECINE INTERNE

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de vous associer à notre jury de thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Votre savoir et votre sagesse suscitent toute notre admiration. Vous représentez pour nous l'exemple du professeur aux grandes qualités humaines et professionnelles. Veuillez croire, chère Maître, à l'expression de notre sincère reconnaissance et notre grand respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Monsieur KADDOURI SAID

PROFESSEUR AGREGE DE MEDECINE INTERNE

Nous vous somme très reconnaissant pour l'honneur que vous nous avez fait En acceptant de siéger parmi mon jury de thèse, Pour le respect et la valeur que vous nous accordez. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance Et pour la simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Professeur, Le témoignage de ma grande estime et de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur AZENAG LAHBIB,

Délégué provincial de la santé – TATA

Nous vous remercions pour votre collaboration et pour le temps et l'intérêt que vous nous avez consacré malgré vos engagements et vos responsabilités.

A Monsieur OULAHBIB MBAREK,

Service des maladies parasitaires,

SIAAP de la province de Tata:

Nous connaissons ses qualités professionnelles et humaines. Nous lui sommes reconnaissants de l'aide apporté lors de l'élaboration de ce travail. Qu'il soit vivement remercié

Liste d’abreviations

ADN: Acidedésoxyribonucléique

ARN:Acide ribonucléique

ARNr :Acide ribonucléiqueribosomique

CC : cumulé croissant

CD : cumulé décroissant

CD4 :Cluster de différenciation 4

CMV : Cytomégalovirus

CO2 :Dioxyde de carbone

DALYs: Distability Adjusted Life Years

DAT: Le test d'agglutination directe

DEET: N.N-diethyl-m-toluamide

ECL :L'électro-chimiluminescence

ELISA:Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay

EBV : Virus Epstein-Barr

FRET : Transfert d'énergie par résonance de fluorescence

GIPL : Phospholipide de glycosylinositol

H&E : L'hématoxyline et l'éosine

IFN-gamma : Interferon gamma

Il : Intralésionnelle

IL-10 : Interleukine 10

Im : Intramusculaire

Iv : Intraveineuse

KASBAT SAM : Kasbat sidi abdella ben mbark

LAT : Test d'agglutination au latex (LAT)

LC :Leishmanioses cutanées

LCD : Leishmaniose cutanée diffuse

LCL : Leishmaniose cutanée localisée

LCM : Leishmaniose cutanéomuqueuse

LCS : Leishmaniose cutanée sporadique (LCS)

LCZ : Leishmaniose cutanée zoonotique

L.braziliensis mucosal: Leishmania braziliensis mucosal

L. donovani : Leishmania donovani

L. guyanensis : Leishmania guyanensis

L. infantum : Leishmania infantum

L. major : Leishmania major

L. martiniquensis : Leishmania martiniquensis

L. siamensis :Leishmania siamensis

LV : Leishmaniose viscérale

MCM : Méthode de culture micro-capillaire

M. crassus :Meriones crassus

MGG :May Grünwald Giemsa

MI: Membre inférieur

MLEE : L'électrophorèse enzymatique multilocus

M. libycus :Meriones libycus

MLMT: Multilocus Microsatellite Typing

MLST: Multilocus Sequence Typing

MS : Membre superieur

M. shawi :Meriones shawi

MST : Le test cutané de Monténégro (Monténégro Skin Test)

NNN :Novy Mac-Neal Nicolle

O2 :Oxygène

OC : Oligochromatographie

OC-PCR : L'oligochromatographie-PCR

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Polymerase Chain Reaction

PFGE: Pulsed Field Gel Electrophoresis

PH : Potentiel hydrogen

P. obesus : Psammomys obesus

P.papatasi : Phlebotomus papatasi

P. sergenti :Phlebotomus sergenti

qPCR : PCR quantitative

QT-NASBA : L'amplification quantitative des séquences d'acides nucléiques

RFLP :Restriction Fragments Length Polymorphisms

RPMI: Roswell Park Memorial Institute medium

RT-PCR : PCR en temps réel

SIAAP : Service des infrastructures et des activités ambulatoires provinciales

SIDA :Syndrome d'immunodéficience acquise

UV :Ultraviolet

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

WB : Western blot

Liste des figures

Figure 01 :Découpage administratif de la région Souss-Massa

Figure 02 :carte sanitaire de la province TATA

Figure 03 :Photos des cas de la leishmaniose cutanée pédiatrique

Figure 04 :Formes cliniques des lésions cutanées

Figure 05 :Des cas de leishmaniose cutanée avant et après 4 séances de traitement

Figure 06 : Répartition de la leishmaniose viscérale dans le monde en 2012

Figure 07 : Répartition de la leishmaniose cutanée dans le monde en 2012

Figure 08 : Répartition géographique des cas de leishmaniose cutanée et viscérale dans les pays d'Afrique du Nord

Figure 09 : Carte de répartition des leishmanioses au Maroc.

Figure 10 : Taxonomie de Leishmania

Figure 11 : Aspects morphologiques du parasite Leishmania spp. sous microscopie optique..

Figure 12 : Cycle de vie du parasite leishmania.

Figure 13 : Les différentes manifestations cliniques des leishmanioses humaines .

Figure 14 : Morphologie générale de phlébotome adulte.

Figure 15: Le cycle de vie holométabole de phlébotome avec les différents stades de son développement.

Figure 16 : Distribution géographique des principaux genres de phlébotomes

Figure 17 :Cycles de transmission de leishmaniose. A gauche : example de cycle de leishmaniose selvatique et humaine (ex. foyers a L. major) ; A droite : cycle de leishmaniose anthroponotique stricte (ex. foyers classiques a L. tropica).

Figure 18 :Cycle de transmission de leishmaniose domestique, humaine et selvatique (ex. foyers à L. infantum).

Figure 19 :Meriones shawi

Figure 20 : Terrier Meriones shawi

Figure 21 : Prélèvement cutané d'une lésion chez un enfant

Figure 22 : Photos des actions de lutte contre les rongeurs

Liste des graphiques

Graphique01 : Proportions des cas de leishmanioses selon les tranches d'âge

Graphique02 : Proportions des cas de leishmanioses adultes et pédiatriques

Graphique03 :Répartitions des cas de leishmanioses adultes et pédiatriques selon le sexe

Graphique04 : Proportions des cas de leishmanioses selon les zones rurales

Graphique05 : Proportions des cas de leishmanioses selon les zones urbains

Graphique06 : Proportions des cas de leishmanioses selon le niveau socio-économique

Graphique07 : Proportions des cas de leishmanioses selon le type de dépistage

Graphique08 : Répartition des cas de LC selon le nombre de lésions

Graphique09 : Répartition des cas de LC selon la taille des lésions

Graphique10 : Répartition des cas de LC selon la forme clinique

Graphique 11 : Répartition des cas de LC où la lésion est unique selon le siège

Graphique 12 : Répartition des cas de LC où les lésions sont multiples selon le siège

Graphique 13 : Répartition des cas de LC selon le type de diagnostic

Graphique 14 : Répartition des cas de LC selon l'origine d'infection

Liste des tableaux

Tableau01 : Répartition des cas de leishmanioses selon les tranches d'âge

Tableau02 : Répartition des cas de leishmanioses en fonction de leur sexe

Tableau03 : Répartition des cas de leishmanioses selon leur origine

Tableau04 : Répartition des cas de leishmanioses selon le type de dépistage

Tableau05 : Répartition des cas de leishmanioses selon les délais de consultation

Tableau06 : Répartition des cas de LC selon le nombre de lésions

Tableau07 : Répartition des cas de LC selon la taille de lésions

Tableau08 : Répartition des cas de LC selon le siège des lésions

Tableau09 : Répartition des cas de LC selon l'origine d'infection

Tableau10 : Les phlébotomes du Maroc

Tableau 11 : Médicaments utilisés pour traiter les différentes formes de leishmaniose

Plan

INTRODUCTION 1
MATERIEL ET METHODES 4
I. Lieu d'étude 5
II. Méthode d'étude 6
II.1. Critères d'inclusion 6
II.2. Critères d'exclusion 6
III. Recueil des données 7
RESULTATS 13
I. Epidémiologie des leishmanioses 14
I.1. Répartition des cas selon l'âge 14
I.2. Répartition des cas selon le sexe 17
I.3. Répartition selon la zone géographique 18
I.4. Répartition selon le niveau socio-économique 20
I.5. Répartition des cas par type de dépistage 20
I.6. Répartition selon les délais de consultation 21
II. Aspect clinique et biologique des leishmanioses 22
II.1. Nombre de lésions 22
II.2. Taille des lésions 23
II.3. Forme clinique 24
II.4. Siège des lésions 25
II.5. Frottis 27
II.6. Origine d'infection 28
III. Traitement 28
III.1. Leishmaniose cutanée (LC) 28
III.2. Leishmaniose viscérale (LV) 29
IV. Evolution 29
DISCUSSION 31
I. Discussion des résultats 32
I.1. Répartition géographique des leishmanioses 32
I.2. Facteurs sociodémographiques 42
I.3. Diagnostic clinique 45
II. Revue bibliographique sur les leishmanioses 46
II.1. Historique 46
II.2. Les protagonistes des leishmanioses 47
II.3. Diagnostic 66
II.4. Traitement 75
II.5. PROPHYLAXIE 78
III. Recommandations proposées 80
CONCLUSION 81
RESUME 83
BIBLIOGRAPHIE 87

Introduction

Les leishmanioses sont un groupe de maladies parasitaires dues à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*. Ces parasites affectent de nombreuses espèces de mammifères, dont l'Homme, auxquelles ils sont transmis par la piqûre d'un insecte vecteur, le phlébotome. [1]

Largement répandues à la surface du globe, les leishmanioses connaissent une aire géographique intertropicale, mais débordant largement sur les zones tempérées d'Afrique du Nord, du Sud de l'Europe, d'Asie et d'Amérique. Présentes sur quatre continents, elles sont endémiques dans 98 pays ou territoires. [1]

Selon les données de l'OMS datées de 1998, la leishmaniose touche environ 12 millions d'individus, 2 millions de cas apparaissent chaque année et 350 millions d'individus sont à risque. L'Afrique est la plus touchée, en particulier le Maroc, l'Algérie, le Soudan, la Tunisie, l'Ouganda, le Kenya et l'Éthiopie.(http://www.lycee-regnault.ma/svt/APM/leishmaniose_maroc/leismaniose_maroc.htm).

Au Maroc, les leishmanioses sont le premier groupe de maladie à transmission vectorielle et faisant partie des maladies infectieuses à déclaration obligatoire selon l'arrêté ministériel N° 683-95 du 31 mars 1995. Malgré cette réglementation, ces infections posent un vrai problème de santé publique, en raison du nombre croissant des cas dépistés chaque année et de l'extension de la leishmaniose cutanée à d'autres zones auparavant indemne. [2]

Chez l'homme, les leishmanioses se présentent sous différentes formes allant d'une atteinte viscérale à des lésions tégumentaires, dont les taux de morbidité-mortalité sont variables.

Certaines de ces formes sont mortelles, comme la leishmaniose viscérale (LV) et d'autres sévèrement mutilantes, telle la leishmaniose cutanéo-muqueuse (LCM); les leishmanioses cutanées (LC) présentent un gradient évolutif, pouvant aller de formes en général spontanément curables, comme la leishmaniose cutanée localisée (LCL) à d'autres rebelles à toute thérapeutique, telles que la leishmaniose cutanée diffuse(LCD). [3]

Cette multiplicité des tableaux cliniques résulte à la fois d'un large éventail d'espèces de Leishmania possédant des tropismes distincts pour les organes profonds, la peau ou les muqueuses de la face et, d'autre part, de la variation de la réponse immunitaire de l'hôte infecté.[3]

Le bilan biologique demandé par le clinicien a bénéficié de l'utilisation de nouvelles techniques, qui ont non seulement permis d'augmenter le potentiel d'identification, mais également d'apporter de nombreuses informations concernent la nature biochimique et antigénique de leishmanies, ce que contribuera au développement de traitements efficaces.

En absence de vaccin, l'OMS (L'organisation Mondiale de la Santé) recommande pour la lutte contre les leishmanioses, un diagnostic le plus précoce possible suivi d'une prise en charge immédiate et correcte.

De ce fait, le Ministère de la Santé a lancé un programme de lutte contre les leishmanioses visant l'éradication de cette maladie à pronostic sombre.

Notre travail est une étude prospective, analytique, portant sur les cas des leishmanioses observés dans la province de TATA d'une période de 1 an (du 01/10/2018 au 01/10/2019). Cette étude a comme objectifs de :

- Tracer le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique de cette affection dans une région endémique,
- Comparer nos résultats avec ceux des autres études similaires réalisées à l'échelle nationale, régionale et internationale,
- Encourager et sensibiliser les autorités locales et nationales, afin de multiplier les efforts pour réaliser une politique prophylactique efficace contre la réémergence des leishmanioses au Maroc.

Matériel et méthodes

I. Lieu d'étude

La province de Tata est une subdivision à dominante rurale de la région marocaine de Souss-Massa. Située au Sud-est du Maroc, son chef-lieu est la ville de Tata et sa superficie est de 25 925 km2. Elle est divisée sur le plan administratif en 20 communes.

Sa population est estimée à 117841habitants selon le recensement de 2014, dont 40820 en milieu urbain et 77021 en milieu rural. Dans la même année le nombre du personnel médical et paramédical était de 247, le nombre d'habitants par médecin était estimé à 1152 et le nombre d'habitants par infirmier était estimé à 994.

Vu sa position dans une région présaharienne, la Province de Tata se caractérise par un climat saharien continental, la température varie entre 49^0 durant la saison d'été et 12^0 en Hiver. La moyenne des précipitations enregistrées ne dépasse guère 100 mm/an.

Figure 1 : Découpage administratif de la région Souss-Massa

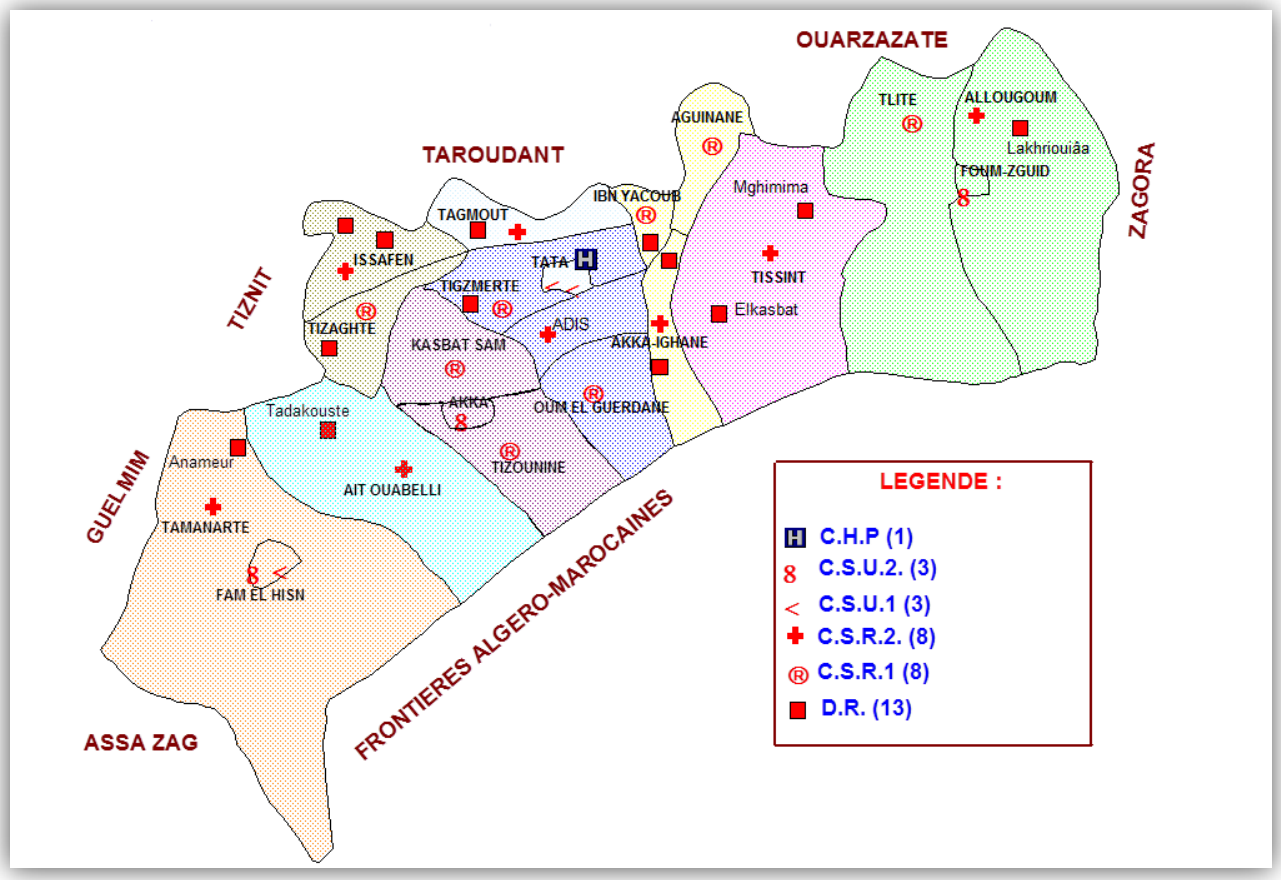


Figure 2 : carte sanitaire de la province TATA

II. Méthode d'étude

Il s'agit d'une étude prospective sur le terrain réalisée entre les structures hospitalières publiques, les centres de santé et à partir des activités de dépistage et de diagnostic réalisés par le service des infrastructures et des activités ambulatoires provinciales (SIAAP) au niveau des localités touchés et exposés sur une période d'une année du 01/10/2018 au 01/10/2019. Durant cette période, 431 cas de leishmaniose humaine ont été colligés dont 429 cas de leishmaniose cutanée (LC) et 2 cas de leishmaniose viscérale (LV).

II.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus dans cette étude ont été ceux qui sont résidants dans la région de TATA, quelque soit l'âge et le sexe, qui sont informés de cette enquête et qui ont présentés leur consentement à participer.

II.2. Critères d'exclusion

Les patients qui n'habitent pas au niveau de la région et les cas de leishmaniose diagnostiqués hors de la période d'étude ainsi que ceux qui n'ont pas exprimé leur consentement favorable, sont exclues de cette étude.

III. Recueil des données

La fiche d'exploitation a permis le recueil des différentes données épidémiologiques, cliniques, para cliniques, thérapeutiques et évolutives pour comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

FICHE D'EXPLOITATION D'ENQUETE SUR LA LEISHMANIOSE DANS LA REGION DE TATA

Identité :

- Nom et Prénom :.....
- Age : ....
- Sexe : M ☐ F ☐
- Profession :.....
- Province :.....
- Commune :.....
- Secteur :.....
- Localité : Urbain ☐ Rural ☐
- Niveau socioéconomique : Bas ☐ Moyen ☐ Haut ☐
- Num de Téléphone : .....
- Adresse : .....

Date de consultation :

.....

Motif de consultation :

- Lésions cutanées : ☐
- Fièvre Prolongée : ☐
- Pâleur : ☐
- Distension abdominale : ☐
- Autre : ☐ Préciser :.....

Les Antécédents :

- Personnels : Oui ☐ Non ☐
  Si oui Préciser :.....

- Familiaux:

  Cas similaires dans la famille :

  Oui ☐ Non ☐

  Autres : Oui ☐ Non ☐

  Si oui Préciser :.....

Clinique :

➢ Début des symptômes :

- Date: .....jours avant la consultation
- Allure : Brutale ☐ Progressive ☐ Rapidement progressive ☐

➢ Signes Fonctionnels :

- Fièvre : Oui ☐ Non ☐

  Régulière ☐ Anarchique ☐
- Hypothermie : Oui ☐ Non ☐
- Distension Abdominale : Oui ☐ Non ☐
- Pâleur : Oui ☐ Non ☐
- Altération de l'état général : Oui ☐ Non ☐
- Signes Hémorragique : Oui ☐ Non ☐

  Si oui, Type : Epistaxis ☐ Hémoptysie ☐

  Gingivorrag ☐ Hématémèse ☐

  Otorragies ☐ Purpura ☐
- Signes Viscéraux :

  Signes digestifs : Nausées ☐ Vomissement ☐

  Diarrhées ☐ Douleurs abdominales ☐

  Signes Hépatiques : Ictère ☐ Autre .....

Signes Rénaux : Sd Œdémateux ☐ Autre : .....

Signes Pulmonaires : Toux ☐ Dyspnée ☐ Autres ...

Signes Neurologiques : Agitation ☐ Tremblement ☐
Somnolence ☐ Obnubilation ☐ Coma ☐

➢ Signes Physiques :

- Etat général : FC :..... FR :..... TA :.....

  Température :..... Fébrile ☐ Apyrétique ☐

  Poids :.....Kg .....DS

  Taille :.....cm .....DS

  Signes de dénutrition : Oui ☐ Non☐

- Signes cutanées :

  ✓ Durée d'évolution des lésions :.....

  ✓ Types des lésions :.....

  ✓ Localisation des lésions : Visage ☐ Cou ☐ Membre Inférieur☐
  Membre supérieur☐ Tronc☐
  Dos☐ Autre :.....

  ✓ Nombre des lésions :.....

  ✓ Taille des lésions :.....

- Splénomégalie : Oui☐ Non ☐

  Si Oui :..... TDD

- Hépatomégalie : Oui☐ Non ☐

Si Oui :.....cm

- Adénopathies : Oui ☐ Non ☐
- Autre:.....
  .....

Paraclinique

➢ Biologie :

❖ NFS :

- Hb :.....g /dl, Normal ☐ Anémie ☐

Si anémie :CCMH :..... TCMH :..... .....

Normochrome ☐ Hypochrome ☐

VGM :.....

Microcytaire ☐ Macrocytaire ☐ Normocytaire ☐

- Réticulocytes :..... Régénérative ☐ Arégénérative ☐
- Plaquettes :.....

Normaux ☐ Thrombopénie ☐

- GB :.....
  Normaux ☐ Leucopénie Modérée ☐ Leucopénie Sévère ☐

PNN :.....
Normaux ☐ Neutropénie modérée ☐ Neutropénie sévère ☐

Lymphocytes :.....
Normaux ☐ Lymphopénie modérée ☐ Lymphopénie Sévère ☐

- CRP :..... Positive ☐ Négative ☐
- VS :..... Normale ☐ Accélérée ☐

❖ Protidémie :.....
Normale ☐ Hypoprotidémie ☐ Hyperprotidémie ☐

❖ Electrophorèse des protéines :
Non faite ☐ Faite ☐
Si faite :.....

❖ Médullogramme :
Présence de corps de leishmanies ☐ à l'examen direct ☐
A la culture ☐

Présence de leishmanies au Sang Périphérique :
Leucoconcentration ☐ Culture ☐

❖ Sérologies : Faite ☐ Non faite ☐
Positive ☐ Négative ☐

Si P, Taux :.....
IFI ☐ ELISA ☐ TDR ☐ WB ☐

❖ Frottis cutané : Fait ☐ Non fait ☐
Si fait ,résultats :.....

❖ Biopsie cutanée : Faite ☐ Non faite ☐
Si fait ,résultats :.....

❖ Bilan hépatique : Faite ☐ Non faite ☐
Si fait : TP :..... Normal ☐ Bas ☐

ALAT..... .....ASAT.....
Normal ☐ Cytolyse modérée ☐ Cytolyse importante ☐

❖ Bilan lipidique : Fait ☐ Non fait ☐
Si fait : Normal ☐ Perturbé ☐.....

❖ Bilan rénal : Faite ☐ Non faite ☐
Si fait : Normal ☐ Perturbé ☐.....

❖ Ionogramme: Faite ☐ Non faite ☐
Si fait : Normal ☐ Perturbé ☐.....

- Radiologie :

  - Radiographie de thorax : Faite☐ Non faite☐
    Si fait : Normal☐ Anormale ☐.....

  - Echographie Abdominale : Faite☐ Non faite☐
    Si fait : Normal☐ Anormale☐.....

Traitement : Date du début :.....

- Traitement spécifique :

  - Glucantime : Dose :.....Durée : .....
    Nbre de cures :.....

- Traitement non spécifique :

  - Coticothérapie : Oui☐ Non☐
    Voie orle☐ Bolus injectable ☐
    Dose :..... Durée :.....
    Indication :.....
  - Antibiothérapie : Oui☐ Non☐
    Indication :.....
  - Antipyrétique
  - Réhydratation ☐
  - Transfusion : CG☐ CP☐ Alb☐ PFC☐

Evolution :

- Favorable : Oui☐ Non☐

.....

Résultats

I. Epidémiologie des leishmanioses

Sur une période d'une année du 01/10/2018 au 01/10/2019, nous avons pu recenser 431 cas de leishmanioses humaines, dont 429 cas de LC (99,41%) et 2 cas de LV (0,59%).

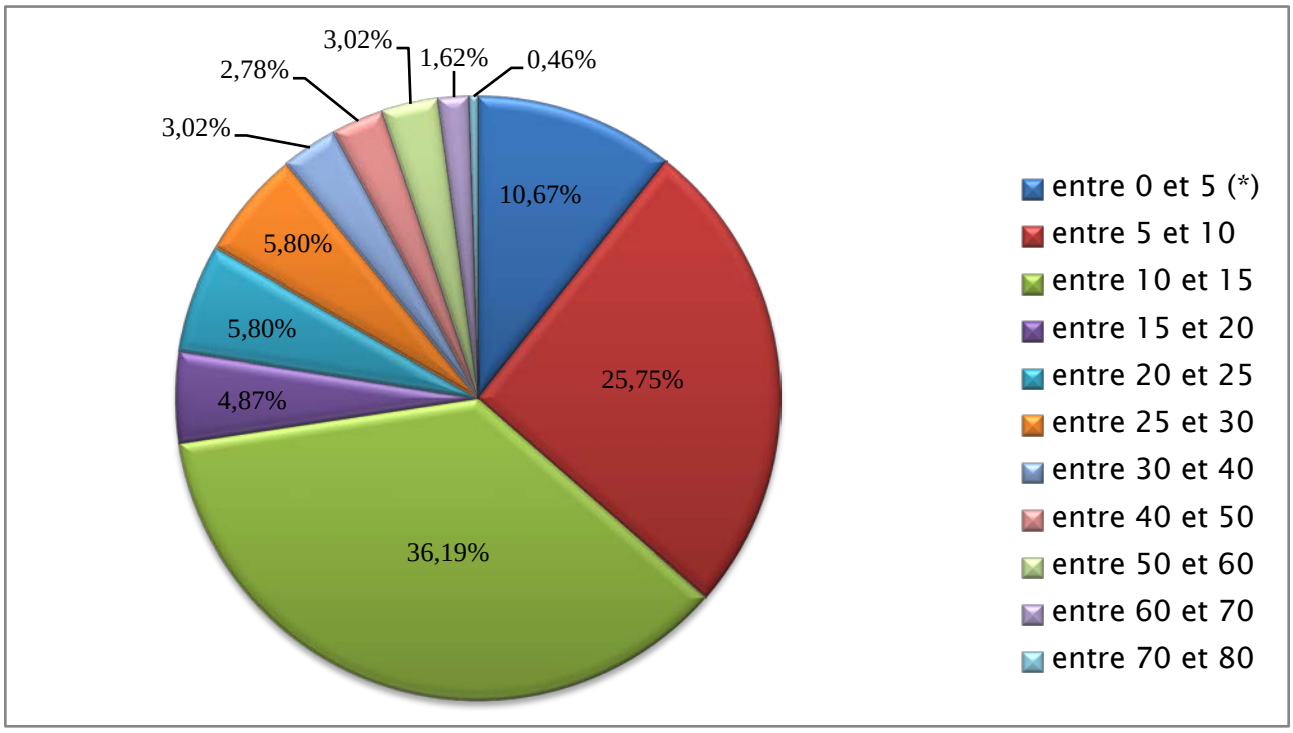
I.1. Répartition des cas selon l'âge

L'étude a porté sur 431 cas dont les âges sont compris entre 1 an et 80 ans.

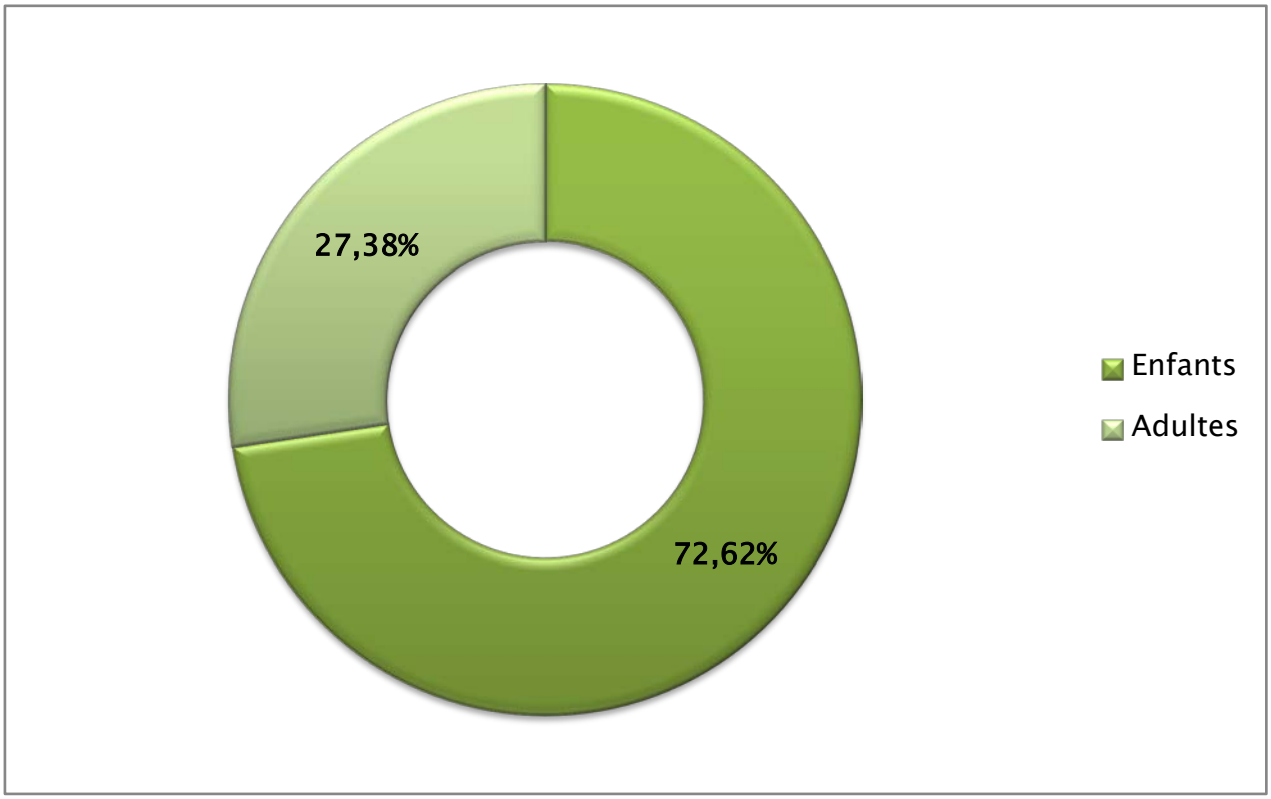
Tableau 1 : Répartition des cas de leishmanioses selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	Nombre de cas	%	%CC	%CD
entre 0 et 5 (*)	46	10,67%	10,67%	100,00%
entre 5 et 10	111	25,75%	36,43%	89,33%
entre 10 et 15	156	36,19%	72,62%	63,57%
entre 15 et 20	21	4,87%	77,49%	27,38%
entre 20 et 25	25	5,80%	83,29%	22,51%
entre 25 et 30	25	5,80%	89,10%	16,71%
entre 30 et 40	13	3,02%	92,11%	10,90%
entre 40 et 50	12	2,78%	94,90%	7,89%
entre 50 et 60	13	3,02%	97,91%	5,10%
entre 60 et 70	7	1,62%	99,54%	2,09%
entre 70 et 80	2	0,46%	100,00%	0,46%
TOTAL	431 cas			

- (*) Dont deux cas LV
- D'après le tableau ci-dessus, on constate que la tranche d'âge la plus dominante est celle de 10-15 avec 156 cas.
- L'âge moyen : 3,98 ans (4ans)
- L'âge médiane 12 ans : 50% des cas ont un âge inférieur à 12 ans tandis que 50% ont un âge qui dépasse 12 ans.
- L'âge modal 11 ans : l'âge le plus répétitif parmi les cas observés est de 11 ans avec 54 cas



Graphique 1 : Proportions des cas de leishmanioses selon les tranches d'âge



Graphique 2 : Proportions des cas de leishmanioses adultes et pédiatriques

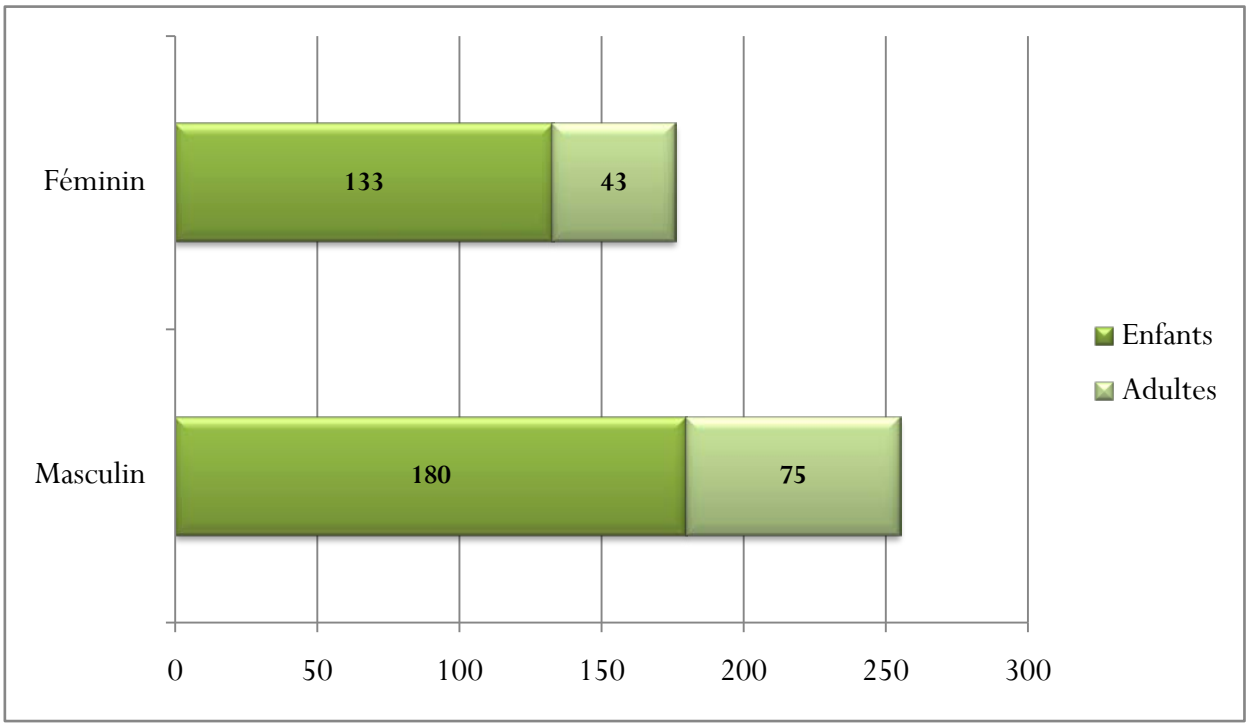
- Les cas pédiatriques (âge inférieur à 15ans) représentaient 72,62% de l'ensemble des cas de leishmaniose (dont 2 cas de LV).

Figure 3: Photos des cas de la leishmaniose cutanée pédiatrique colligés dans notre étude

I.2. Répartition des cas selon le sexe

Tableau 2: Répartition des cas de leishmanioses en fonction de leur sexe

Tranche d'âge	F	%F	M	%M	Total
entre 0 et 5 (*)	28	15,91%	18	7,06%	46
entre 5 et 10	39	22,16%	72	28,24%	111
entre 10 et 15	66	37,50%	90	35,29%	156
entre 15 et 20	7	3,98%	14	5,49%	21
entre 20 et 25	6	3,41%	19	7,45%	25
entre 25 et 30	9	5,11%	16	6,27%	25
entre 30 et 40	4	2,27%	9	3,53%	13
entre 40 et 50	6	3,41%	6	2,35%	12
entre 50 et 60	6	3,41%	7	2,75%	13
entre 60 et 70	4	2,27%	3	1,18%	7
entre 70 et 80	1	0,57%	1	0,39%	2
TOTAL	**176**	**100,00%**	**255**	**100,00%**	**431**
	40,84%		**59,16%**		



Graphique 3 : Répartitions des cas de leishmanioses adultes et pédiatriques selon le sexe

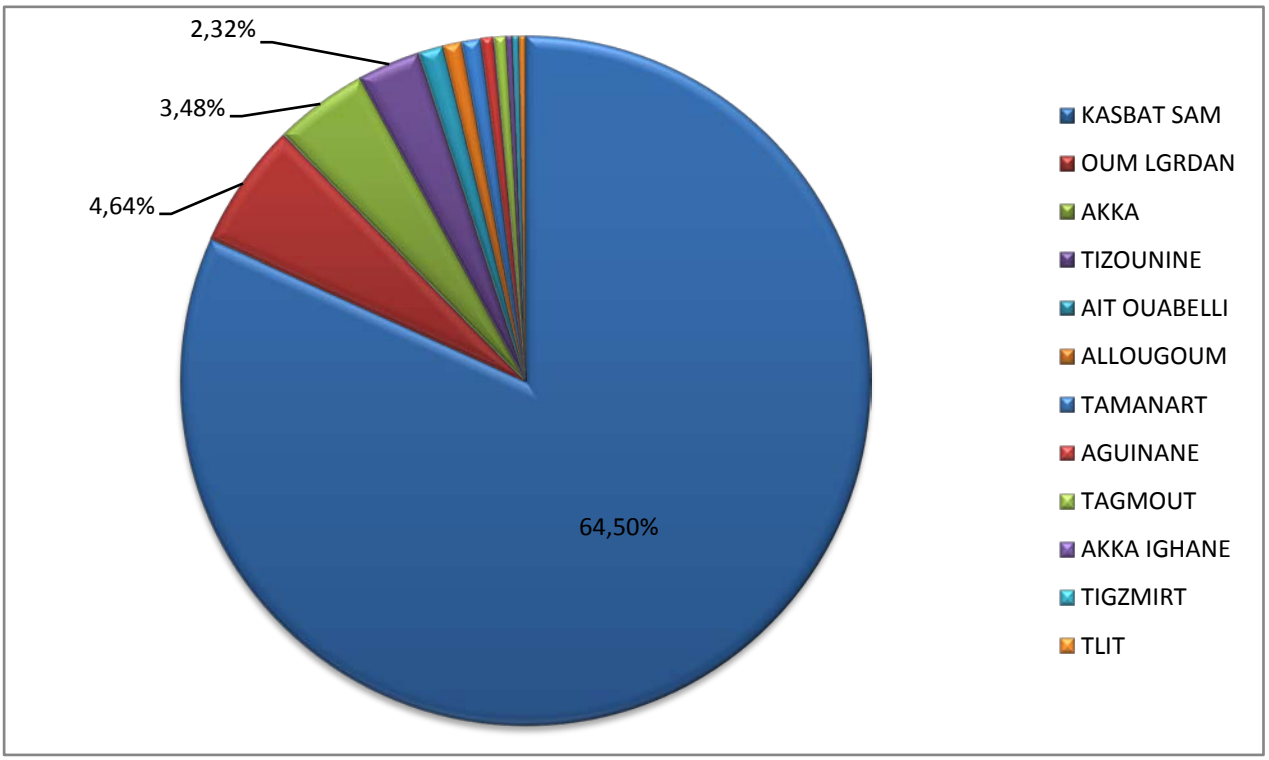
- L'étude a révélé une légère prédominance du sexe masculin qui représente 59,16% des cas observés (dont 1cas de LV).
- Pour les deux sexes, la tranche d'âge la plus dominante est 10-15 ;

I.3. Répartition selon la zone géographique

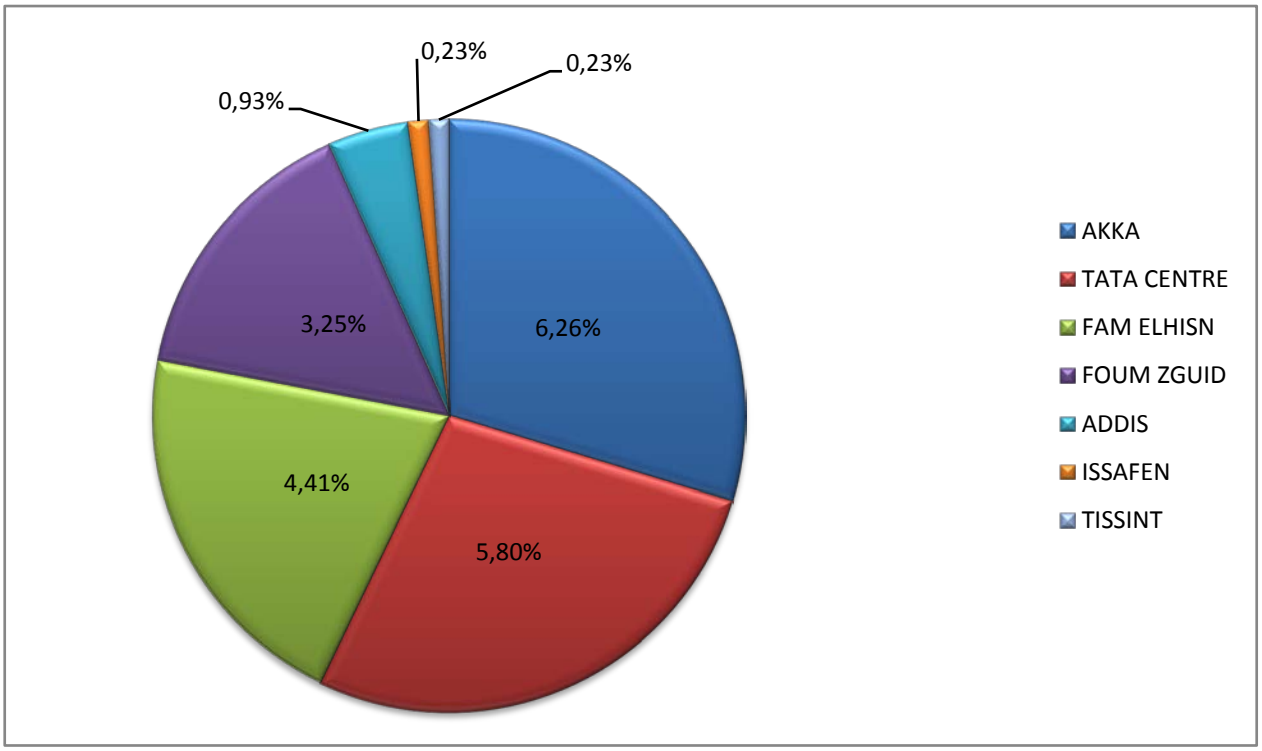
Tableau 3: Répartition des cas de leishmanioses selon leur origine

Milieu	Commune	Nombre de cas	%
RURAL	KASBAT SAM	278	64,50%
	OUM LGRDAN	20	4,64%
	AKKA	15	3,48%
	TIZOUNINE	10	2,32%
	AIT OUABELLI	4	0,93%
	ALLOUGOUM	3	0,70%
	TAMANART	3	0,70%
	AGUINANE	2	0,46%
	TAGMOUT	2	0,46%
	AKKA IGHANE	1	0,23%
	TIGZMIRT	1	0,23%
	TLIT	1	0,23%
TOTAL RURAL		**340**	**78,89%**
URBAIN	AKKA	27	6,26%
	TATA CENTRE	25	5,80%
	FAM ELHISN	19	4,41%
	FOUM ZGUID	14	3,25%
	ADDIS	4	0,93%
	ISSAFEN	1	0,23%
	TISSINT	1	0,23%
TOTAL URBAIN		**91**	**21,11%**
TOTAL		**431**	**100,00%**

- Le milieu rural est le plus touché par la leishmaniose avec un taux de 78,89%.
- La commune la plus touchée est **KASBAT SAM** avec un total de 278 cas, soit 64,5% de total des cas observés.



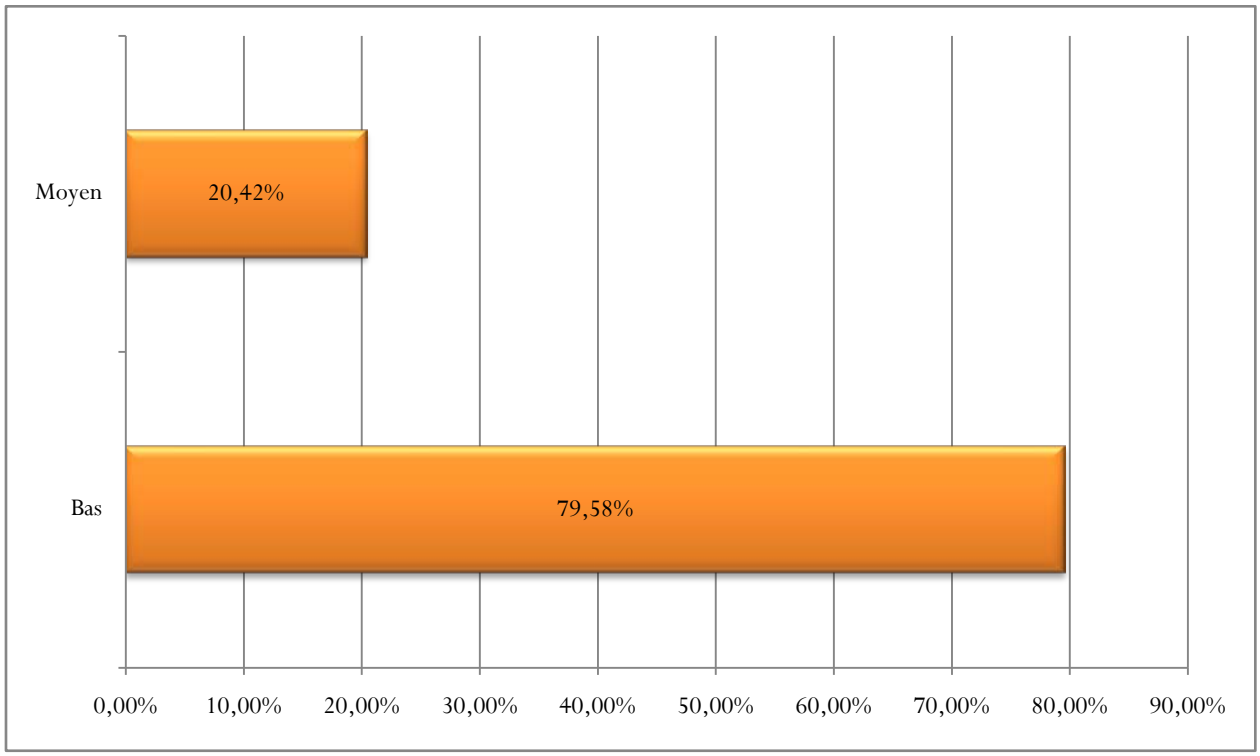
Graphique 4: Proportions des cas de leishmanioses selon les zonesrurales



Graphique 5: Proportions des cas de leishmanioses selon les zones urbains

I.4. Répartition selon le niveau socio-économique

L'épidémie est concentrée au niveau du milieu rural caractérisé par le niveau socio-économique bas. De ce fait, nous avons constaté que 79,58% des cas observés ont un niveau S-Eco bas tandis que 20,42% des cas ont un niveau moyen.



Graphique 6: Proportions des cas de leishmanioses selon le niveau socio-économique

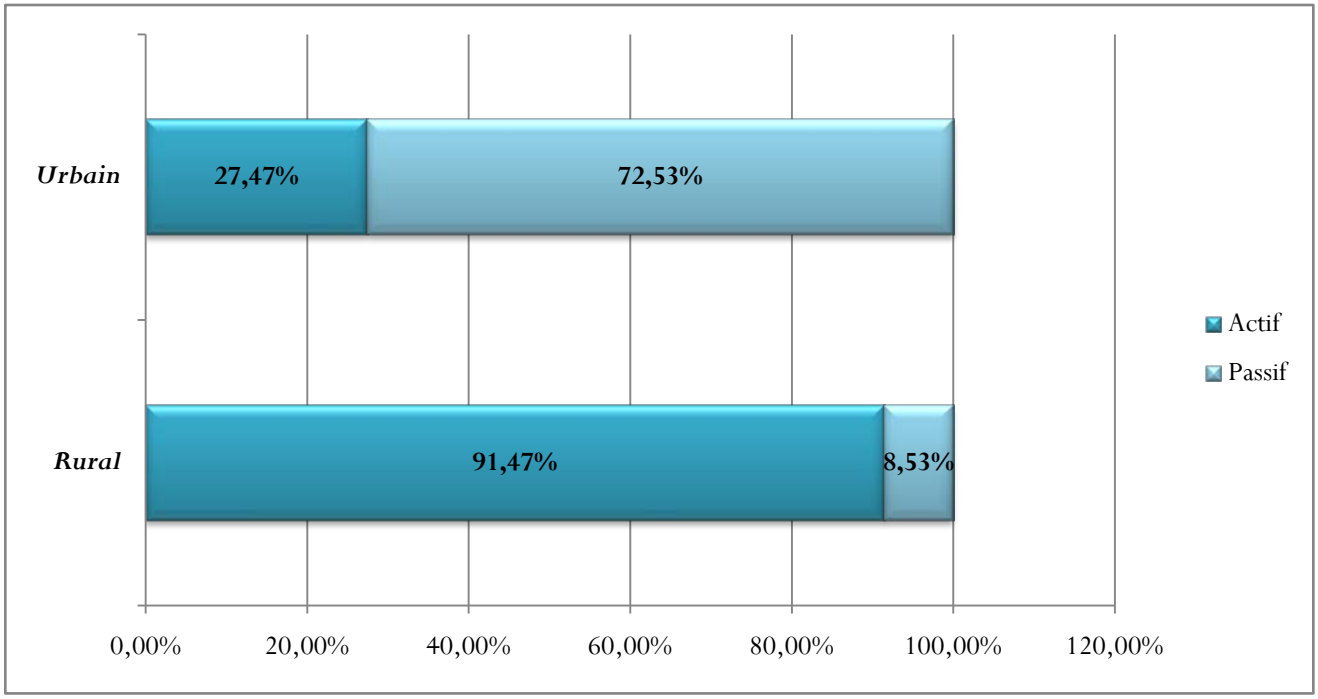
I.5. Répartition des cas par type de dépistage

Tableau 4: Répartition des cas de leishmanioses selon le type de dépistage

	Type de dépistage	Nombre	%
Milieu rural	Actif	311	91,47%
	Passif	29	8,53%
	Total rural	***340***	***100,00%***
Milieu urbain	Actif	25	27,47%
	Passif	66	72,53%
	Total urbain	***91***	***100,00%***

L'étude a révélé que le dépistage actif est le plus dominant au niveau du milieu rural, ce qui est expliqué par la fréquence des caravanes médicales organisées par la délégation.

Au niveau du milieu urbain, le dépistage passif est le plus dominat, ce qui est dû à la proximité des centres de santés et à la disponibilité des médecins.



Graphique 7: Proportions des cas de leishmanioses selon le type de dépistage

I.6. Répartition selon les délais de consultation

D'après l'étude, les délais de consultation sont compris entre 2 jours et 9 mois

Tableau 5: Répartition des cas de leishmanioses selon les délais de consultation

Délais	Nombre	%	Cumul
1 à 7 jours	103	23,90%	23,90%
8 à 15jours	162	37,59%	61,48%
16 à 21 jours	78	18,10%	79,58%
22 à 31 jours	46	10,67%	90,26%
32 à 45 jours	15	3,48%	93,74%
46 à 60 jours	12	2,78%	96,52%
2 à 3 mois	8	1,86%	98,38%
3 à 4 mois	5	1,16%	99,54%
5 à 9mois	2	0,46%	100,00%
Total	**431**	**100,00%**	

En moyenne, le délai de consultation est de 19,83 jours

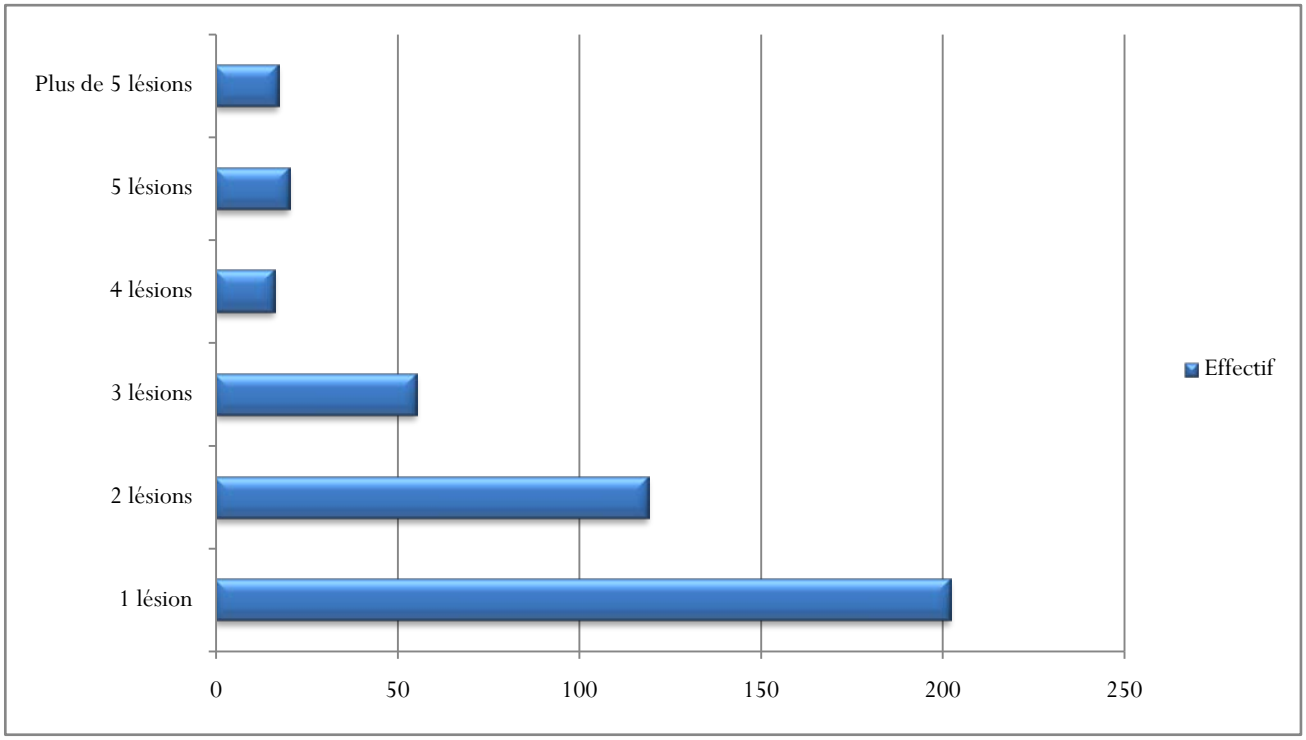
II. Aspect clinique et biologique des leishmanioses

II.1. Nombre de lésions

Tableau 6: Répartition des cas de LC selon le nombre de lésions

Nombre de lésions	Effectif
1 lésion	202
2 lésions	119
3 lésions	55
4 lésions	16
5 lésions	20
Plus de 5 lésions	17
Total	***429***

- Pour les cas observés, le nombre de lésions est compris entre 1 et 10 lésions ;
- Sur les 429 cas de leishmaniose cutanée, 46.86% des cas ont une seule lésion tandis que 53,14% des cas ont plusieurs lésions ;
- Le nombre moyen des lésions pour cette étude arrive à 2,10.



Graphique 8: Répartition des cas de LC selon le nombre de lésions

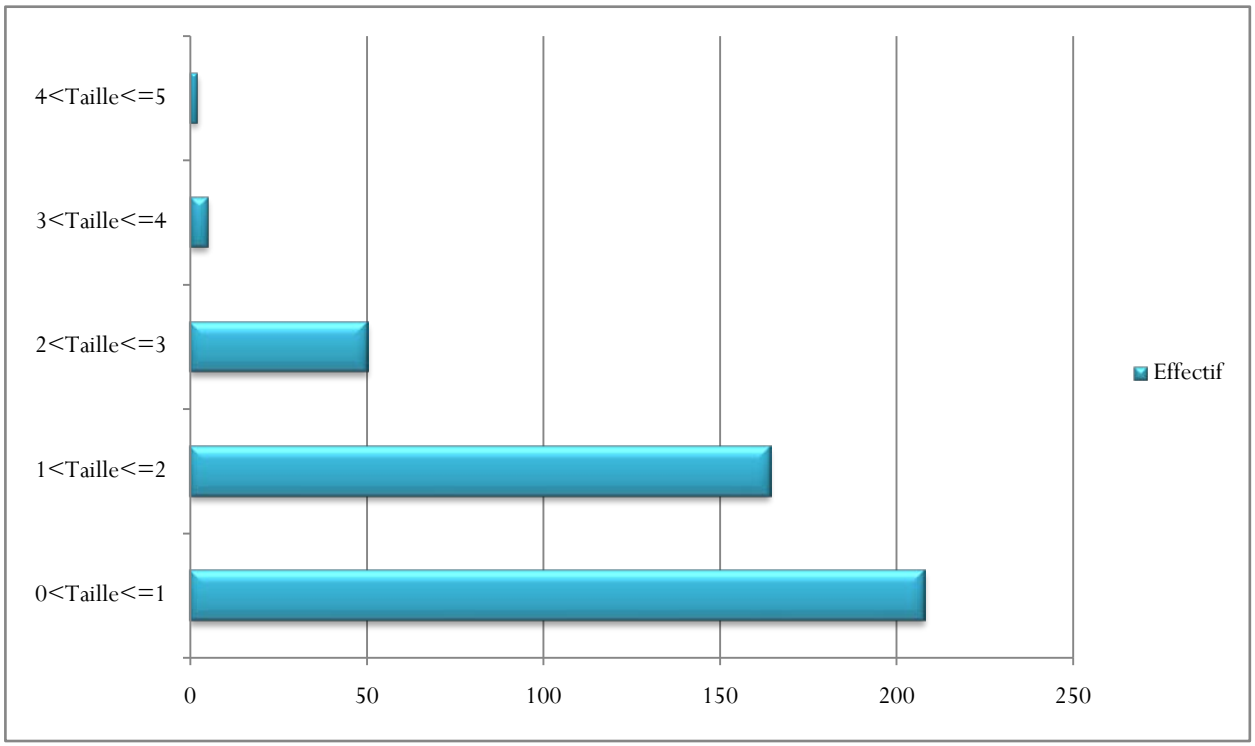
II.2. Taille des lésions

Pour les cas observés, la taille des lésions varie entre 0,1 cm et 5 centimes, réparties dans le tableau ci-dessous

Tableau 7: Répartition des cas de LC selon la taille de lésions

Taille (cm)	Effectif
0<Taille<=1	208
1<Taille<=2	164
2<Taille<=3	50
3<Taille<=4	5
4<Taille<=5	2
TOTAL	*429*

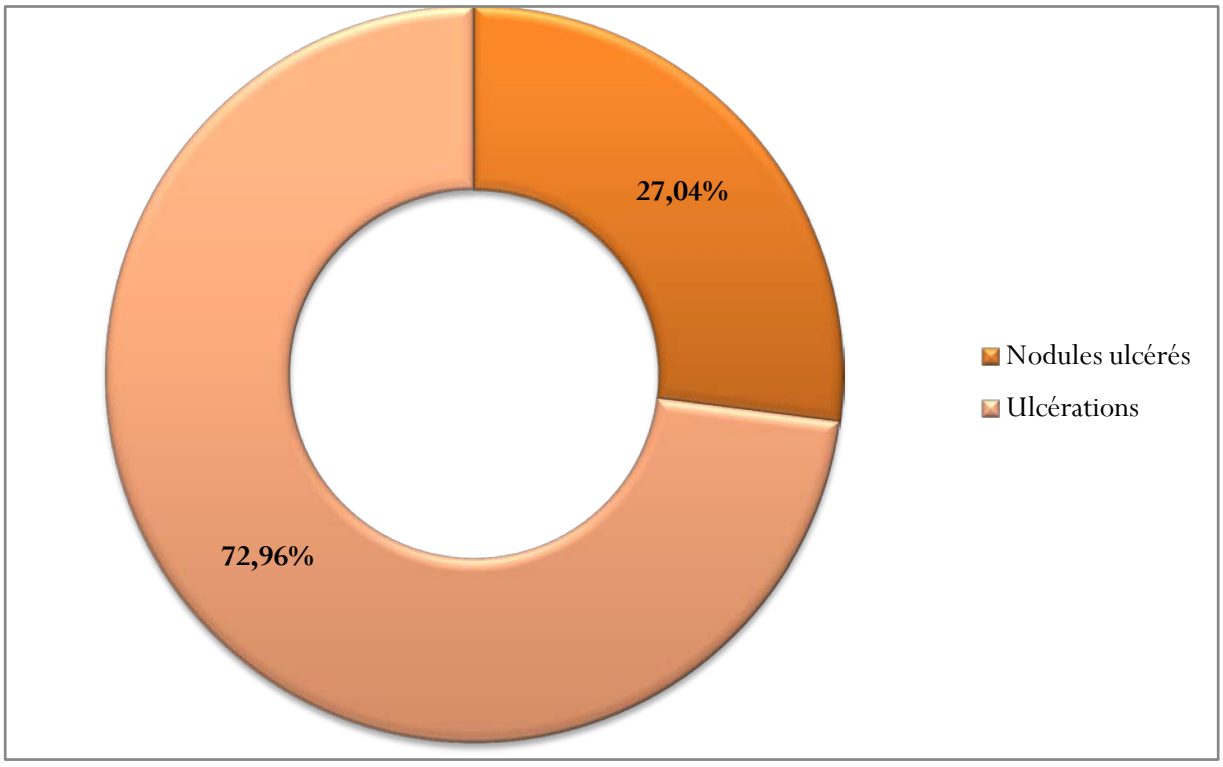
- Presque la moitié des lésions observées (48,48%) ont une taille inférieure à 1 cm.
- La taille des lésions indique l'intervention rapide de l'équipe médicale pour contourner l'épidémie.



Graphique 9: Répartition des cas de LC selon la taille des lésions

II.3. Forme clinique

Les deux formes constatées sont « nodules ulcérés » avec 116 cas soit 27,04% et « ulcérations » avec 313 cas soit 72,96%.



Graphique 10: Répartition des cas de LC selon la forme clinique

Nodules ulcérés

Ulcérations

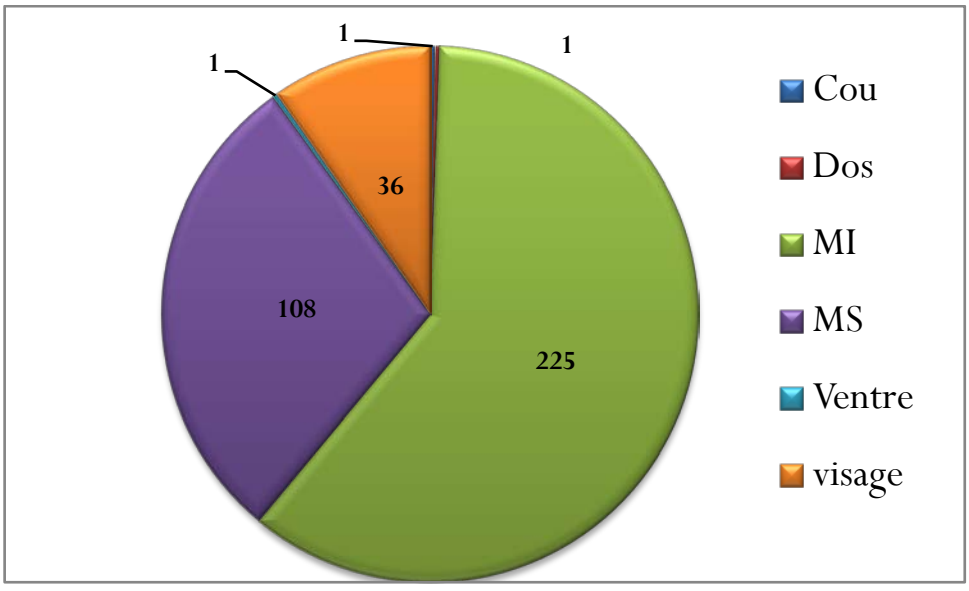
Figure 4 : Formes cliniques des lésions cutanées colligées dans notre étude

II.4. Siège des lésions

Pour 372 cas la lésion est unique, tandis que pour 57 cas les lésions sont multiples

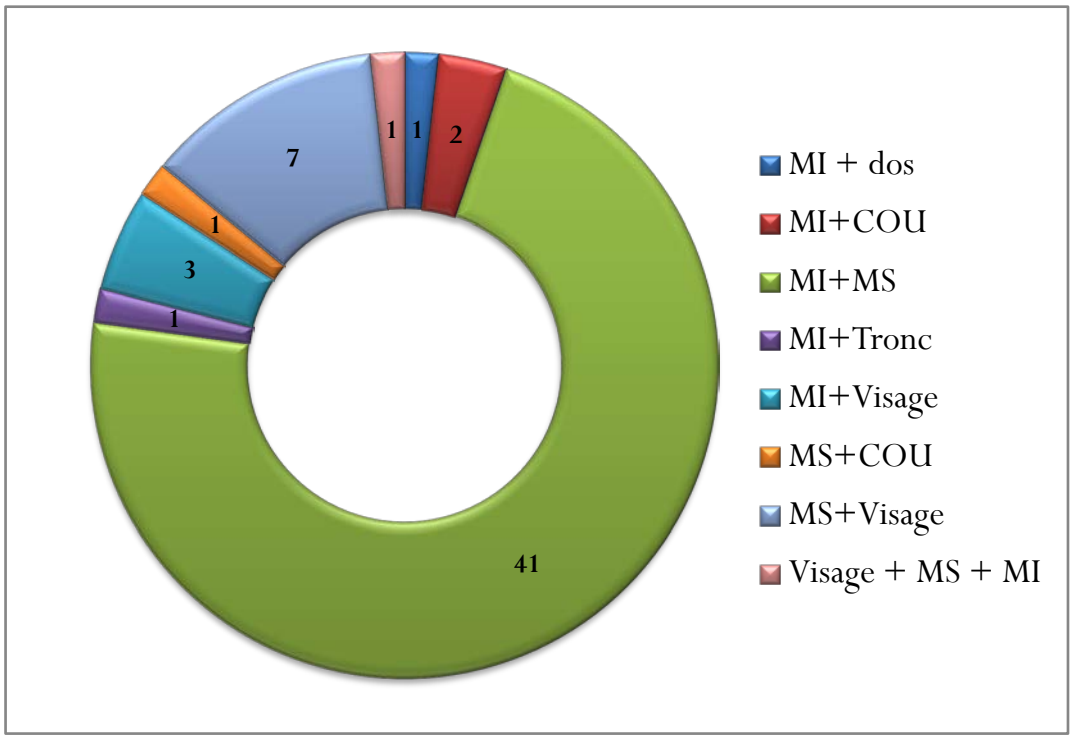
Tableau 8: Répartition des cas de LC selon le siège des lésions

Siège	Nombre
Cou	1
Dos	1
MI	225
MI + dos	1
MI+COU	2
MI+MS	41
MI+Tronc	1
MI+Visage	3
MS	108
MS+COU	1
MS+Visage	7
Ventre	1
visage	36
Visage + MS + MI	1
Total	***429***



Graphique 11: Répartition des cas de LC où la lésion est unique selon le siège

Pour le siège unique, les lésions sont concentrées au niveau des membres inférieurs.

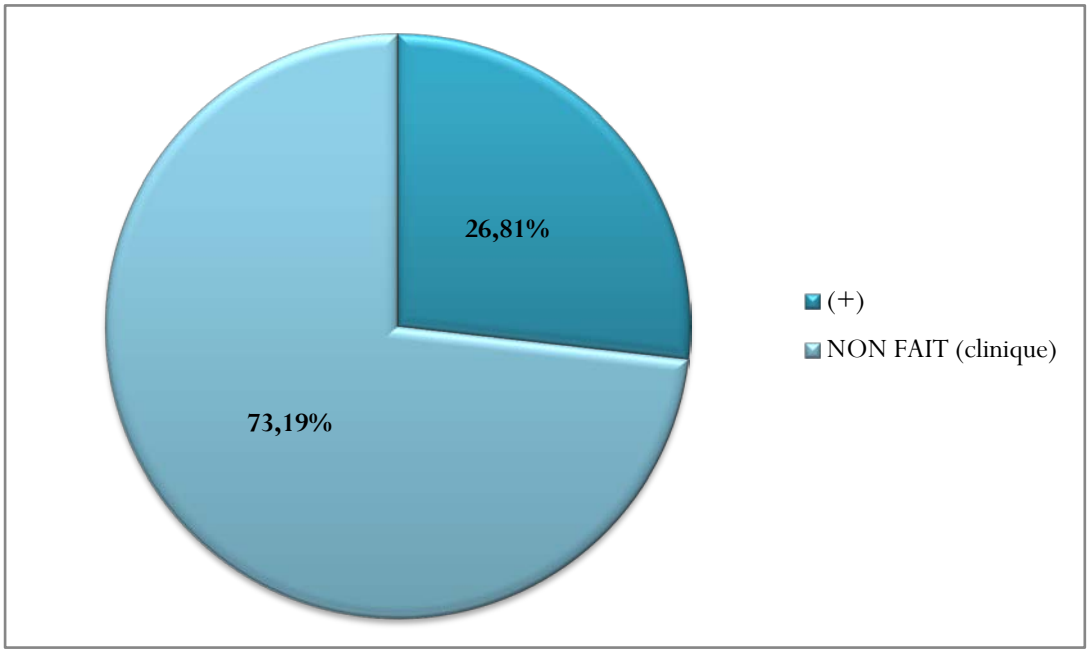


Graphique 12: Répartition des cas de LC où les lésions sont multiples selon le siège

Pour les sièges multiples, les lésions sont concentrées au niveau des membres supérieurs et inférieurs.

II.5. Frottis

314 cas La confirmation de la leishmaniose par l'examen parasitologique a été positif chez 115 cas, tandis que 199 cas, le diagnostic a été épidémiologique et clinique.



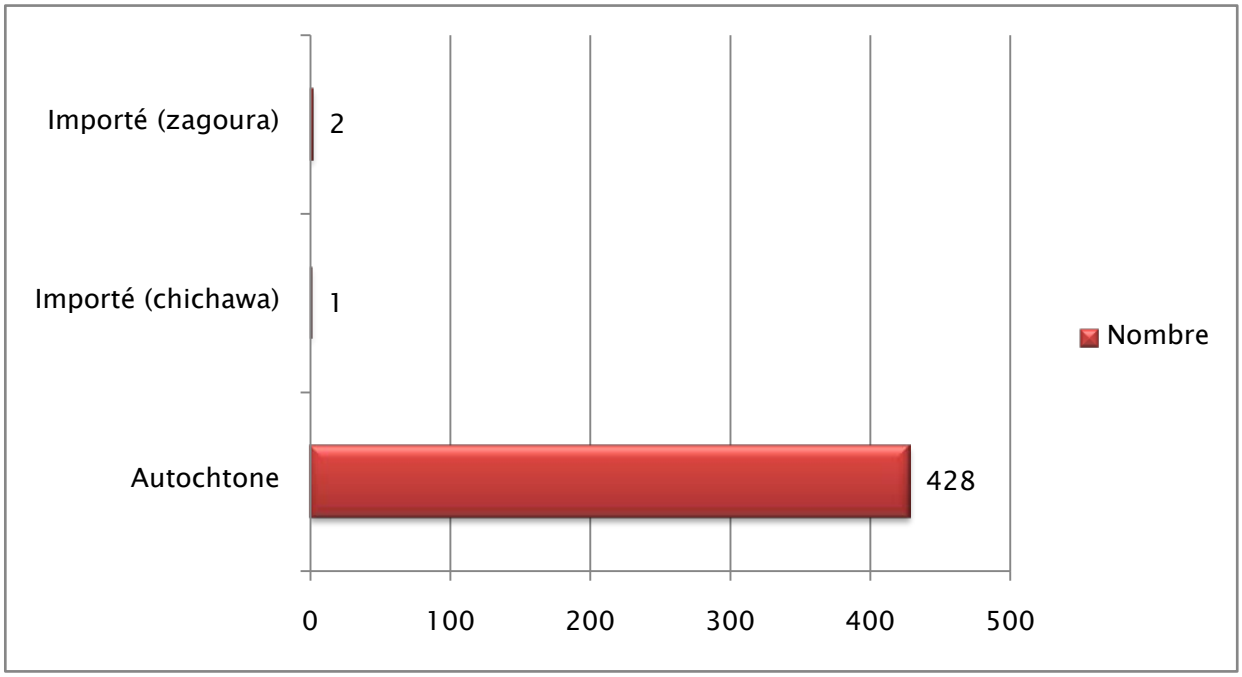
Graphique 13: Répartition des cas de LC selon le type de diagnostic

II.6. Origine d'infection

L'étude réalisée a révélé que la plupart des cas ont été d'origine Autochtone, et seulement 3cas qui ont été importé dont deux cas leishmaniose viscérale :

Tableau 9: Répartition des cas de LC selon l'origine d'infection

Origine d'infection	Nombre
Autochtone	428
Importé (chichawa)	1
Importé (zagoura)	2
Total	***431***



Graphique 14: Répartition des cas de LC selon l'origine d'infection

III. Traitement

III.1. Leishmaniose cutanée (LC)

328 patients ont été traités par des infiltrations intra lésionnelles du GLUCANTIME®, à raison de 2 ml du produit par séance comme dose moyenne. Le traitement a été complet à savoir deux injections de GLUCANTIME® par semaine pendant 4 semaines soit un total de 8 injections.

1 patient a été traité par voie générale en intramusculaire justifiée par son âge « 1 an ». Il avait reçu 60mg/kg/j GLUCANTIME® en intramusculaire pendant 3 semaines.

III.2. Leishmaniose viscérale (LV)

Les deux patients ont été traités par voie générale en intra musculaire : (une fille de 3 ans, avait reçu 60 mg/kg/j de GLUCANTIME® en intramusculaire pendant 3 semaines et l'autre un garçon de 2,5 ans avait reçu la même dose pendant 4 semaines)

IV. Evolution

Pour l'ensemble des cas traités, nous n'avons constaté aucune rechute ou résistance au traitement. La cicatrice inesthétique, atrophique ou hyperpigmentée était l'évolution habituelle chez tous les patients.

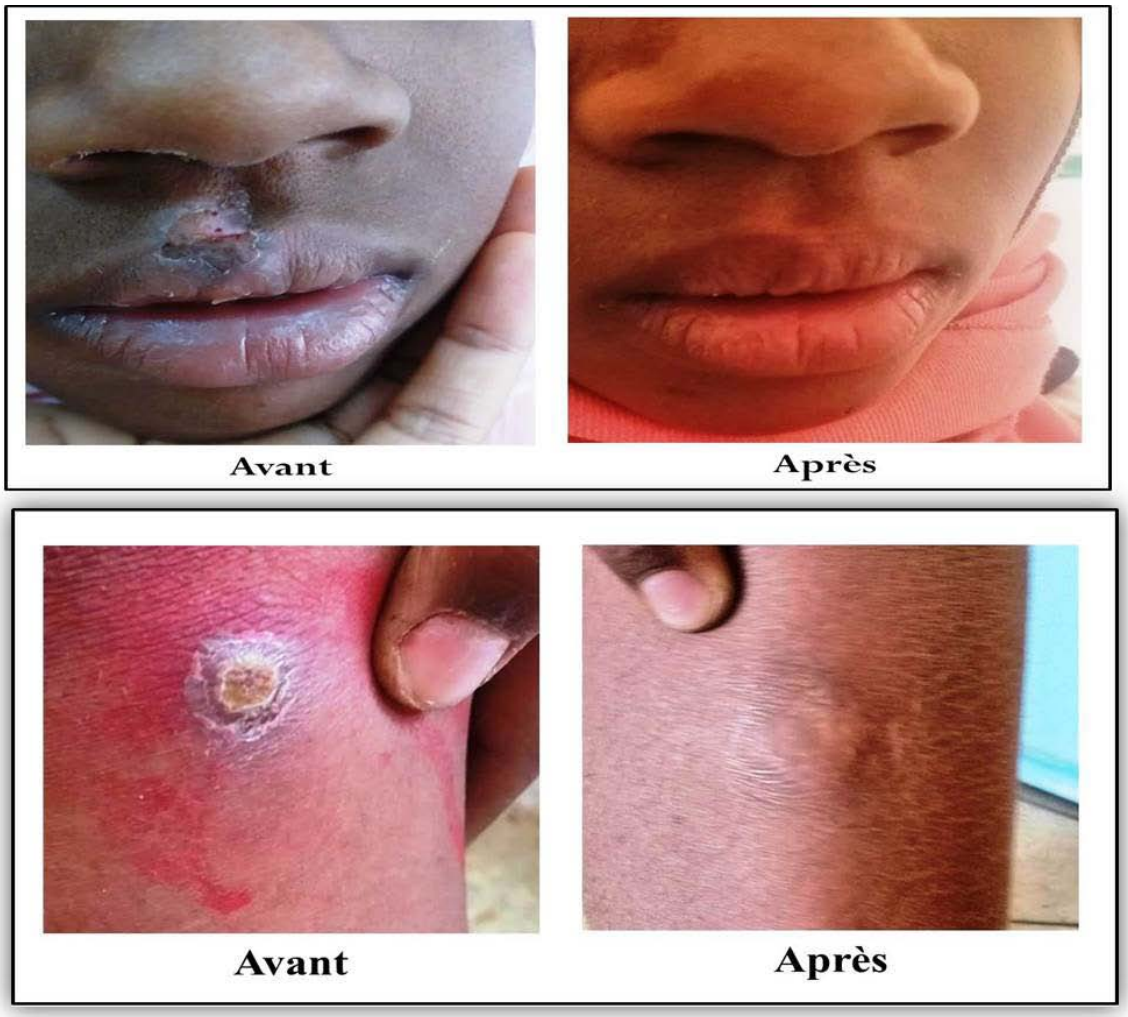


Figure 5 : Des cas de leishmaniose cutanée avant et après 4 séances de traitement (photos personnelles)

Discussion

I. Discussion des résultats

Les leishmanioses au Maroc ont connu une évolution de l'endémicité dans le temps, l'augmentation de l'incidence s'expliquerait, d'une part par l'amélioration de la déclaration obligatoire et de la prise en charge des malades et d'autre part par la recrudescence effective du nombre de cas, favorisée par le développement agricole et l'exploitation de nouvelles ressources hydrauliques (barrages, lacs collinaires, puits artésiens...) à l'origine de modifications écologiques créant des microclimats humides favorables aux développement des phlébotomes et donc aux cycles des leishmanioses.

Ces modifications écologiques seraient aussi à l'origine de l'extension géographique de la parasitose.

Dans notre étude les cas humains de leishmanioses ont été majoritairement des cas de LC et moins de LV. Nous avons relevé 429 cas de LC (99,41%) et 2 cas de LV (0,59%).

A travers cette étude, nous avons comme objectif de décrire pendant une année dans la région de TATA la situation épidémiologique de la leishmaniose qui pose un vrai problème de santé publique.

I.1. Répartition géographique des leishmanioses

I.1.1. Epidémiologie mondiale

La leishmaniose, dans toute ses formes, fait partie des maladies tropicales à transmission vectorielles négligées. Ces affections sont qualifiées de "négligées" parce qu'elles persistent principalement dans les communautés marginalisées et pauvres. Bien que principalement concentrée dans les pays pauvres d'Asie du Sud-Est, d'Afrique de l'Est et d'Amérique latine, la leishmaniose est également endémique dans plusieurs pays méditerranéens, faisant de cette parasitose un problème major de santé publique pour les habitants et les voyageurs. Sur la base de la répartition géographique, la maladie est divisée en leishmaniose de l'Ancien Monde et du Nouveau Monde [4, 5, 6].

La véritable charge de morbidité des leishmanioses reste toujours inconnue en raison du manque de déclaration, de l'absence de systèmes de surveillance épidémiologique ou de méthodes de diagnostic appropriées. La plupart des données d'incidence disponibles sont basées sur des estimations [7, 8].

Dans le cadre des efforts menés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour mettre à jour la base de données empiriques sur les leishmanioses, les experts nationaux ont fourni des données sur les cas enregistrés au cours de cinq années (2007-2012). Globalement, 98 pays et 3 territoires sur 5 continents ont signalé une transmission endémique de la maladie [9] Le nombre de cas officiels est de plus de 58 000 cas de LV et 220 000 cas de LC par année. Cependant, seulement environ les deux tiers des pays ont communiqué des données sur l'incidence de la maladie durant la période d'étude et les données étaient plus rares pour les foyers en Afrique [10] La morbidité de toutes les formes de leishmaniose à tous les âges a récemment été estimée à 3754202 DALYs (Distability Adjusted Life Years) [9, 10, 6].

La Leishmaniose Viscérale (LV), la forme la plus grave de la maladie, létale si elle n'est pas traitée est endémique dans plus de 60 pays. Le nombre de cas est estimé à 0,2-0,4 million de personnes par ans dont plus de 90% en Inde (principalement dans l'Etat de Bihar), au Bangladesh, au Soudan, en Ethiopie et au Brésil. La mortalité qui en résulte est estimée à 10-20%, en particulier dans les zones pauvres. De plus, et depuis le début de la pandémie de VIH dans les années 1990, une augmentation des cas de coïnfection Leishmania-VIH dans les zones endémiques a été observée comme une maladie opportuniste chez les personnes immunodéprimées (Fig. 6) [11].

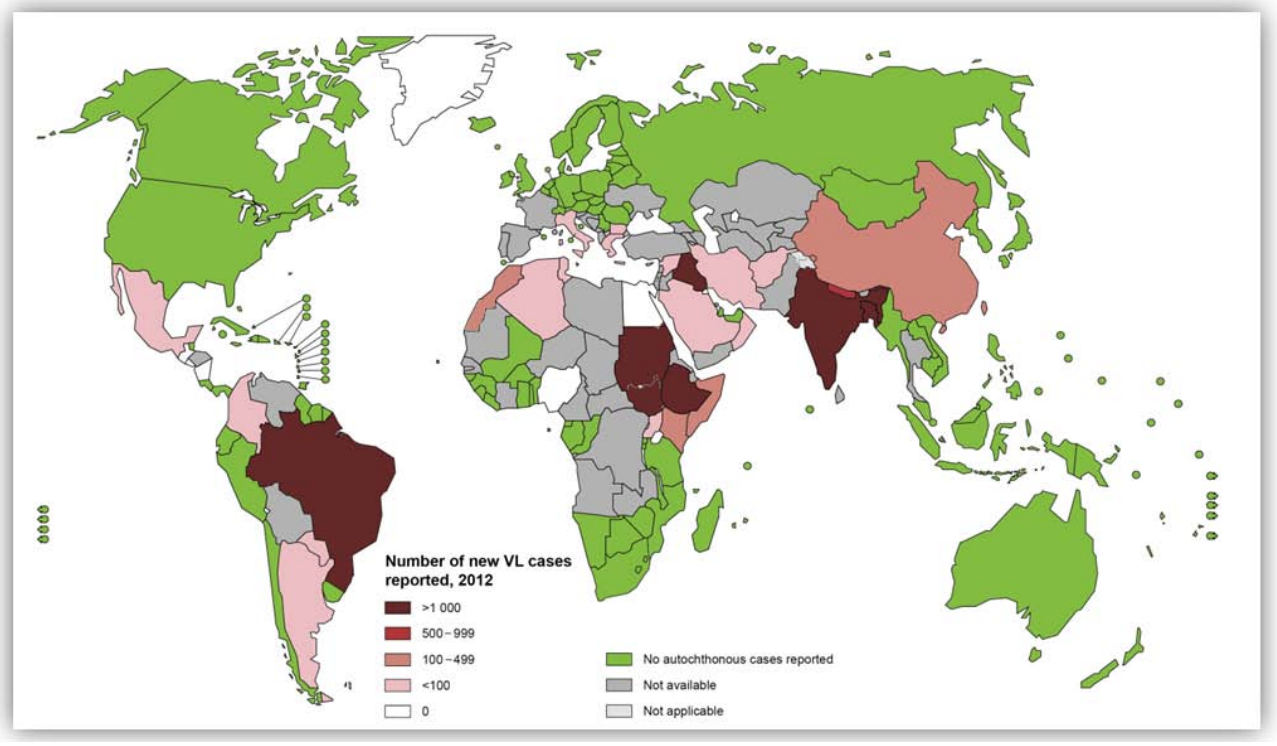


Figure 6 : Répartition de la leishmaniose viscérale dans le monde en 2012

Quant à la leishmaniose cutanée (LC), maladie potentiellement grave et défigurante, elle est endémique dans plus de 70 pays. On estime que 1 million de cas surviennent principalement en Afghanistan, en Algérie, en Arabie saoudite, au Brésil, en Colombie, au Pakistan, au Pérou, en République arabe syrienne, en République islamique d'Iran et en Tunisie. Environ 35 000 cas de leishmaniose cutanéomuqueuse surviennent chaque année principalement au Brésil, Pérou et Bolivie (Fig. 7) [11].

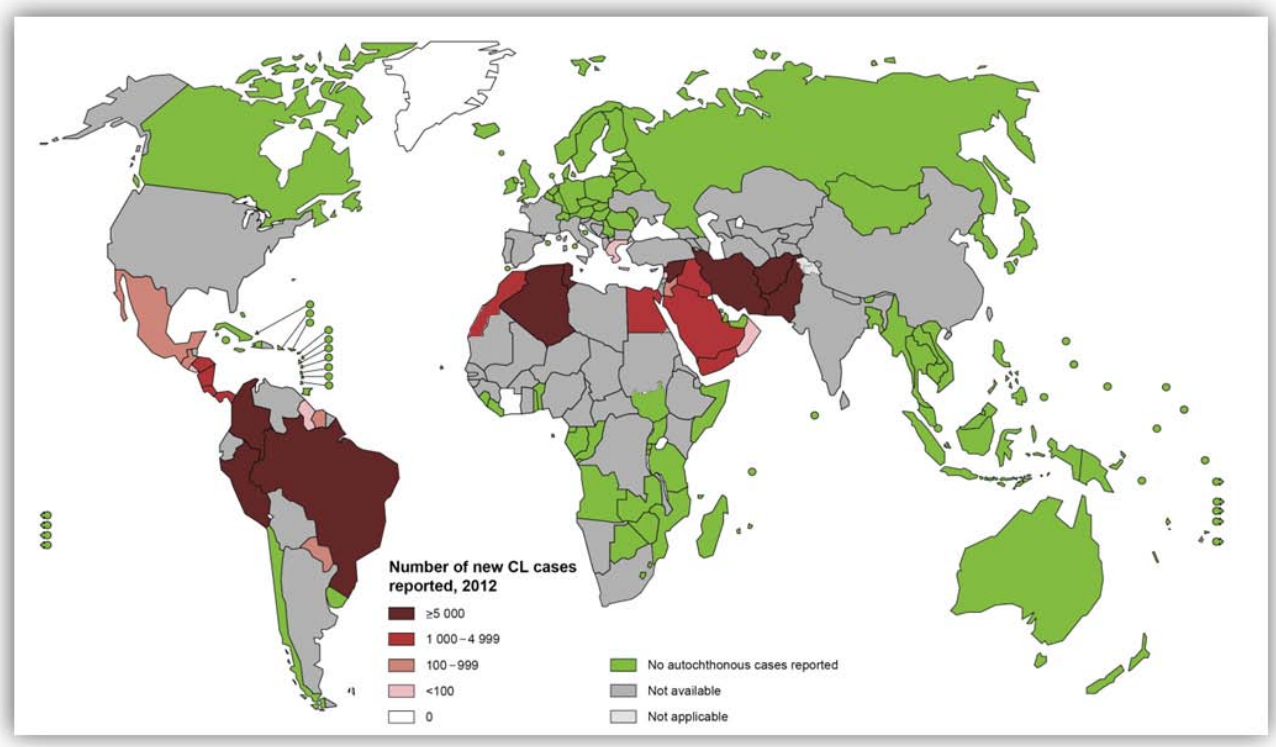


Figure 7 : Répartition de la leishmaniose cutanée dans le monde en 2012

I.1.2. Répartition géographique au grand Maghreb

Le Maghreb est depuis longtemps considéré comme zone endémique de leishmaniose cutanée mais également viscérale, la maladie est très répandue en Algérie, au Maroc, en Tunisie et en Libye, avec émergence de nouveaux foyers endémiques et une augmentation conséquente de l'incidence depuis les années 1980 (Fig.8) [12].

- Leishmaniose cutanée :

En Algérie : La LC est connue de longue date en Algérie sous le nom de *clou de Biskra* ou *Hab-es-sana* (bouton d'un an) décrit par Hamel en 1860 [13].

A la fin des années 1990, l'Algérie a connu une recrudescence alarmante de cette zoonose [14].

L'Algérie compte parmi les pays les plus touchés dans le monde avec 54 145 cas déclarés entre 2000-2005 et une extension géographique en tache d'huile avec apparition de nouveaux foyers [13].

En Algérie, sévit la Leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ) qui évolue sur un mode endémo-épidémique au centre et au sud du pays. Elle est due à *L. major zymodéme MON-25*. Ses réservoirs naturels sont *Psammomys obesus* et *Meriones shawi*. Elle est véhiculée principalement par *Phlebotomus papatasi*. Ses aires de répartition sont en extension et s'étendent vers l'ouest du pays et les régions indemnes. Les mêmes caractères épidémiologiques sont décrits au Maroc excepté le *Psammomys obesus* non identifié comme réservoir de L. major au Maroc [15].

La leishmaniose cutanée sporadique (LCS) est véhiculée par *Phlebotomus perfiliewi*. Son réservoir demeure inconnu. Le chien serait impliqué dans le cycle d'évolution parasitaire. En effet, *L. infantum MON-24* a été isolée une fois en Algérie chez le chien. Une telle parasitose est observée au Maroc, de rare cas de LCS due à *L. infantum* ont été décrits, ayant comme réservoir le chien mais ce transmet par le biais de *Phlebotomus ariasis* et *Phlebotomus perniciousis*[14, 15].

L'Algérie a connu une recrudescence alarmante de la LC ces dernières années. En 2005, l'incidence annuelle nationale avait atteint 78,5 pour cent mille habitants [14].

Durant cette même année, une explosion en nombre de cas avait été notée dans le foyer primaire de Biskra où l'incidence avoisinait 1 357,42 pour cent mille habitants. Par ailleurs et à l'instar de Biskra, d'autres wilayas telles que : Ghardaïa, Laghouat, M'sila, Djelfa, Naama et Batna avaient enregistré une incidence variant de 239,22 à 599,08 cas pour cent mille habitants, ce qui a fait de cette parasitose un véritable problème de santé publique [14].

LC est observée au cours des douze mois de l'année. Une élévation sensible de cette dernière durant la période allant de novembre à mars confirme ainsi le caractère saisonnier de la LC en Algérie. A l'instar du constat fait au Maroc où la maladie évolue selon le mode endémo-épidémique avec une recrudescence saisonnière marquée [14, 16].

Au nord, les wilayas pourvoyeuses citées sont celles bordant Alger : Boumerdes (11,9 %), Blida (6,2 %), Tipaza (3,8 %), Medea (3,6 %), Bouira (2,8 %), Tizi Ouzou (2,3 %), et Ain Defla (1,8 %). Elles représentent les foyers de la LCS du nord. D'autres wilayas éloignées avaient été également citées avec des fréquences faibles (0 à 1 %).

Au Sud, les wilayas de M'sila (15,2 %) et Biskra (13,7 %) sont les principales wilayas pourvoyeuses. Elles représentent les régions d'enzootie leishmanienne et foyers anciennement connus de la LCZ, en Algérie cependant, d'autres wilayas comme Batna (5,1 %), Djelfa (3,1%), Ghardaia (2 %) et Ouargla (1,5 %), sont également citées [14].

Toutes ces wilayas sont situées dans les régions steppiques à climat aride ou per-aride et sont le terrain propice au déroulement du cycle parasitaire de la LCZ, associant la présence du réservoir naturel et le vecteur transmetteur de la maladie. Dans ces régions, la LCZ évolue sur un mode endémo-épidémique lié au relais de ses deux cycles évolutifs, stable et instable, assurés respectivement par les réservoirs : *Psammomys obesus* et *Meriones shawi* [14].

L'Algérie est actuellement le pays le plus touché dans les pays du pourtour du bassin méditerranéen. Les 12 wilayas concernées, en 1997, sont passées à 40 sur 48 wilayas, avec un total de plus de 22 719 cas déclarés en 2005 (de 2000 à 2005 le nombre de cas a quintuplé de 4347 à 22 719 cas). C'est un problème de santé publique majeur de par la variété et les formes cliniques avec un risque d'exposition de la population estimée à sept millions [13].

En Tunisie : la LCZ est la plus fréquente. Elle est due à des protozoaires du genre *L. major*. Elle est endémo-épidémique et génère depuis quelque année environ trois à 4000 cas annuels. Elle touche essentiellement le centre et le sud du pays, surtout le gouvernorat de Kairaouan, Sidi Bouzid et Gafsa, où sont recensés environ 75% des cas nationaux.

Chez les personnes immunodéprimées, le plus souvent infectés par le VIH, la LC est plus fréquente. La maladie peut se développer en quelques semaines, voire des années après l'infestation, à l'occasion d'une diminution de l'immunité cellulaire.

En effet, à l'inverse des autres espèces de leishmanie, *L. major* ne traverse pas les membranes muqueuses et n'atteint pas les viscères. La taille des lésions est généralement inférieure à 3 cm de diamètre. La forme ulcérocroûteuse est la plus fréquente. Toutes ces

caractéristiques cliniques sont classiques et concordent avec celles déjà décrites au Maroc. Des formes cliniques atypiques et sévères de la maladie sont fréquentes et varies de 1,9 à 25% [17].

☞ **Leishmaniose viscérale :**

La LV humaine évolue à bas bruit dans la majorité des pays du Maghreb. Au Maroc l'incidence annuelle moyenne de la LV est restée stationnaire ses dernières années ; elle est estimée à 100 jusqu'à 150 cas par an, avec un maximum recensé en 2006 (170 cas). Cette incidence est comparable à celle enregistrée dans d'autres pays méditerranéens tels que l'Algérie qui a enregistré 112 cas de LV en 2007 [18].

En Tunisie, l'incidence de la LV est en recrudescence permanente, elle est aux alentours de 130 cas par an [19, 20].

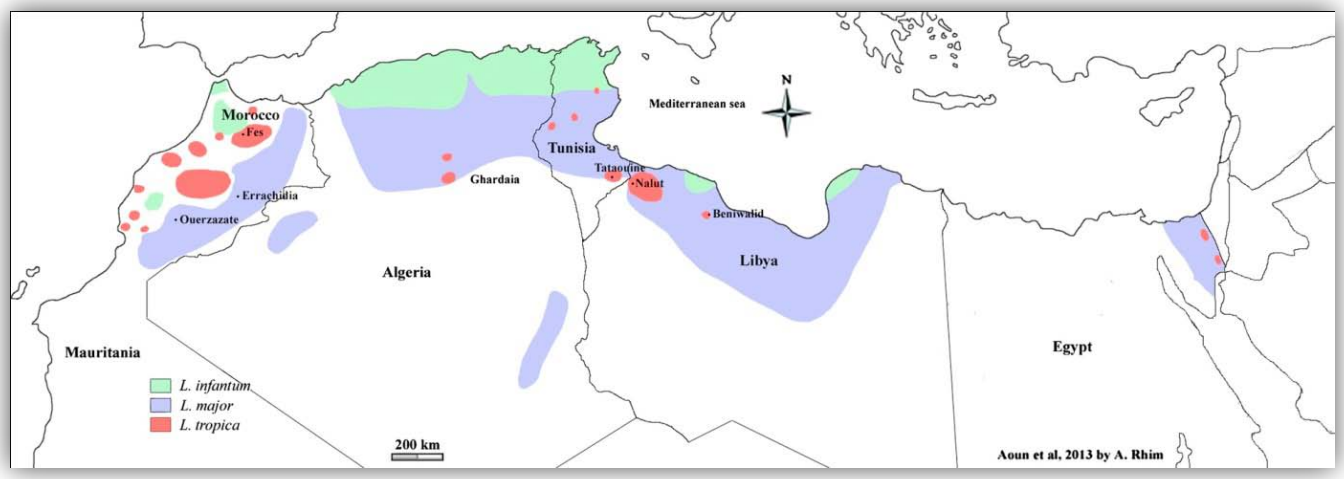


Figure 8 : Répartition géographique des cas de leishmaniose cutanée et viscérale dans les pays d'Afrique du Nord

I.1.3. Répartition géographique au Maroc

Au Maroc, comme dans la plupart des pays circumméditerranéens, les leishmanioses constituent un important problème de santé publique. Qu'elles soient zoonotique ou anthroponotique, cutanées ou viscérales, ces affections y sont largement représentées, depuis les montagnes du Rif jusqu'aux palmeraies per-arides des piémonts de l'Anti-Atlas.

En 2016, le Maroc a été classé par l'OMS parmi les pays à forte charge de morbidité de LC et LV avec un taux d'incidence de 5,62 pour la LC et 0,91 pour la LV avec une population à risque de 14% pour la LC et 10% pour la LV [21].

Pour cela le Ministère de la santé a déclaré cette maladie comme une zoonose majeure dans sa forme viscérale et un vrai problème de santé publique dans sa forme cutanée. Ces pathologies s'étendent de forme cutanée bénigne à la forme viscérale de pronostic grave : en moyen 150 nouveaux cas de la leishmaniose viscérale à Leishmania infantum sont identifiés annuellement dans les centres hospitaliers soit un taux de 3%, réparties principalement au Nord du Maroc (Fig. 9), et les leishmanioses cutanées qui sont marquées par une évolution endémo-épidémique représentent en moyen 4773 nouveaux cas déclarés chaque année avec un pourcentage de 97% observées dans le centre du pays, le Sud et le Sud-Est de la chaine de l'Atlas (Fig.9) [22, 23].

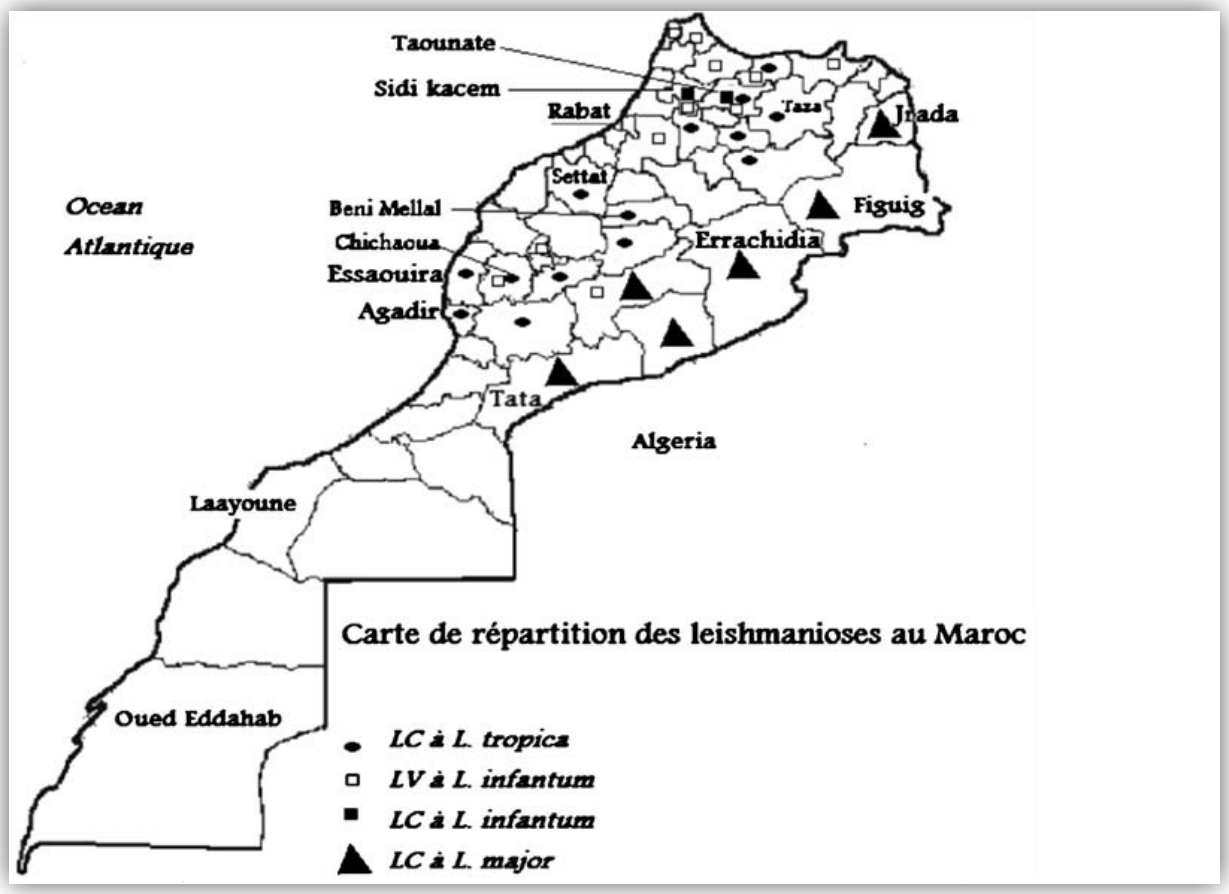


Figure 9 : Carte de répartition des leishmanioses au Maroc. (Rhajaoui M., 2011)

☞ Leishmaniose cutanée :

Au Maroc les leishmanioses cutanées humaines sont provoquées par 3 espèces de leishmanies : *L. major*, *L. tropica* et exceptionnellement *L. infantum*. [24]

Leishmaniose cutanée à Leishmania major

La LC humaine à *L. major* était connue au Maroc au début du XX siècle par quelques cas sporadiques. Après, cette maladie évoluait sous forme d'épidémies alternées dans le temps par des périodes d'accalmie, dans lesquelles les zones soumises à une puissante pression parasitaire sont vraisemblablement à l'abri de nouvelles vagues épidémiques. Le nombre de cas peut atteindre plus de 2000 cas par an [25, 26].

La LC à *L. major* est localisée dans un macro-foyer s'étendant de la côte atlantique au Sud de l'Anti-Atlas jusqu'à la région d'Oujda passant par les zones sahariennes au Sud du haut et de l'Anti-Atlas et à l'Est du moyen Atlas en particulier au niveau des provinces d'Errachidia (Ghriss), Figuig (Ghir, Zizi), Jerada, Ouarzazate, Tata et Zagora (vallée de draa). Il s'agit de palmeraies bien délimitées formées de douars ou de ksour de petite ou moyenne importance longeant des oasis ou des zones périurbaines formées d'habitat insalubre.

Dans ce biotope caractérisé par des conditions de transmission de la maladie, la leishmaniose évolue sous forme endémo-épidémique dont les cas sont dépistés entre la fin de l'automne et de l'hiver.

Le cycle épidémiologique de cette forme, s'appuie sur la présence dans ses sites de répartition, d'un rongeur commensal, *Mériones shawi*. Cette gerbille, inféodée au complexe douar palmeraie, joue le rôle de réservoir du parasite [27].

Leishmaniose cutanée à Leishmania tropica

Le premier cas de LC due à L. tropica a été identifié en France en 1987 chez un enfant marocain ayant séjourné à Tanant dans la province d'AZILAL. Depuis lors, les atteintes leishmaniennes dues à *L. tropica* ne cessent d'apparaitre. Un grand foyer, s'étend sur une superficie d'environ 400 km2 allant d'AZILAL au centre jusqu'à Essaouira à l'Ouest et Agadir-Guelmim au Sud [28, 29].

En 1995, le « foyer » de TAZA, a connu une flambée de LC due à *L. tropica* [30] En 2000, c'était le cas de la province de Chichaoua où une LC à *L. tropica* a touchée plus de 300 personnes [31]. En 2001, une épidémie à *L. tropica MON 102* est déclenchée dans la province de Zouagha Moulay Yacoub à la willaya de Fès. Récemment, en 2007, le cercle de Labrouj situé au sein de la

province de Settat a enregistré pour la première fois l'apparition des cas de LC. Le nombre de personnes infectées a atteint environ 200 cas durant la période avril à juillet. Dans la province de Sefrou, 213 cas ont été enregistré [32]. Toutes ces épidémies de *L. tropica* n'excluent pas la présence, à bas bruit, de cas sporadiques de LC sèche dans beaucoup de provinces au Maroc [30, 31, 32, 33].

Leishmaniose cutanée à Leishmania infantum

Cette forme a été signalée pour la première fois en France. Depuis, elle a été trouvée dans la plupart des foyers à LV canine et humaine du pourtour méditerranéen. Le premier cas marocain a été dépisté, dans le Rif central à Taounate. L'identification enzymatique du parasite a montré qu'il s'agit de *L. infantum MON 24* [34].

Des investigations moléculaires, montrent l'existence de formes cutanées causées par *L.infantum*. La majorité de ces cas ont été enregistrés au niveau de la province de Sidi Kacem [35].

- **Leishmaniose viscérale :**

La LV est une maladie évoluant sous forme sporadique avec une distribution très éparpillée, endémique dans les zones subhumides au front nord du pays et s'étalant sur les régions de Tétouan, Chefchaouen, Ouezzane, Al Hoceima, Nador, Taounate, Taza, Fès et Meknès, mais elle touche fréquemment les régions centrales du pays [36].

La LV au Maroc est vraisemblablement due à *L.infantum*, le réservoir de parasites est le chien et le vecteur le plus fortement soupçonné est *Phlebotomus longicuspis* [37].

Remlinger a rapporté la première observation de Kala-azar en 1913 et l'a publié en 1921, puis d'autres observations ont été rapportées à Meknès, Ouazzane, Rif et Erfoud.

En 1974, CADI SOUSSI, LAHRECH et BOURDILLON ont étudié la répartition géographique des deux formes cliniques de la leishmaniose. En 1991, AGOUMI et LAHRECH ont fait une analyse de la situation épidémiologique au Maroc sur un travail de 216 cas entre 1957 et 1989 et ils ont attiré l'attention sur le caractère extensif de la parasitose du Nord au Sud Marocain et l'atteinte inhabituelle de l'adulte et de l'enfant en bas âge [38, 39].

L'année 1956 correspond aux dernières publications de cas isolés. Avant 1957, plusieurs auteurs dont BLANC et GAUD ont remarqué l'extrême rareté du Kala-azar au Maroc [40].

L'incidence annuelle était de 30 cas jusqu'aux années 70. Actuellement elle atteint plus d'une centaine de cas par an [41].

A partir de 1999, une nette recrudescence est notée avec une centaine de cas par an. La fréquence moyenne de la LV ces dix dernières années est stationnaire estimée à 100 jusqu'à 150 cas par an, avec un maximum de cas recensés en 2006 (170 cas).

La leishmaniose viscérale au Maroc a connu une évolution de l'endémicité dans le temps, l'augmentation de l'incidence s'expliquerait, d'une part par l'amélioration de la déclaration et de la prise en charge des malades et d'autre part par la recrudescence effective du nombre de cas, favorisée par le développement agricole et l'exploitation de nouvelles ressources hydrauliques (barrages, lacs collinaires, puits artésiens...) à l'origine de modifications écologiques créant des microclimats humides favorables aux développement des phlébotomes et donc aux cycles des leishmanioses. Ces modifications écologiques seraient aussi à l'origine de l'extension géographique de la parasitose [42].

I.1.4. Profil épidémiologique de la leishmaniose cutanée dans la province de Tata

La leishmaniose cutanée rencontrée dans la province de Tata est due à la *Leishmania Major*. Selon le service des infrastructures et des activités ambulatoires provinciales (SIAAP), avant l'année 2016 La situation épidémiologique de la leishmaniose cutanée dans la province a connu une accalmie (18 cas en 2016). Néanmoins elle a connu une recrudescence au cours de cette année. Dans notre étude faite du 01/10/2018 au 01/10/2019 nous avons pu recenser 431 cas de leishmanioses humaines dont 429 cas de LC (99,41%) « Tous sont dû à la leishmania major » selon les données épidémiologiques et les types de lésions, et 2 cas de LV (0,59%).

I.2. Facteurs sociodémographiques

I.2.1. L'âge

☞ **Leishmaniose cutanée :**

D'après l'analyse de la répartition des cas de LC par tranches d'âges, on remarque que toutes les tranches d'âges sont touchées, dont la plus touchée est celle comprise entre 10-15 avec 156 cas (36,19%) soit une moyenne d'âge de 4 ans, tandis que celle qui dépasse les 70 ans est la moins atteinte. Ceci pourrait avoir comme explication, que les enfants (entre 10 ans et 15 ans) qui sont à l'âge scolaire sont des personnes en contact fréquent avec le milieu extérieur, donc les plus exposées au risque d'une piqûre des phlébotomes, par contre cette activité physique quotidienne diminuerait chez les personnes âgées ayant 70 ans et plus.

Cette tranche d'âge reste proche de celle trouvé par BEN TAYEB sur une étude faite entre 2012 et 2017 au niveau de la ville d'Er-Rachidia, dont la tranche d'âge dominante est entre 0 et 15 ans, alors que l'âge moyen de la même étude est loin de la moyenne de notre étude « 22 ans» [43].

D'autres des études menées à Ouarzazate, Taza, Imintanout et Meknès ont trouvé des âges moyens qui étaient respectivement 14.18, 19.93, 21.6 et 33.5 [44, 45, 46, 47].

Comparé aux études internationales, l'âge moyen trouvée dans la région de Tata reste différente des résultats observés en Algérie qui est de 33 ans, en Tunisie 37,8 ans, en Mali 30,5 ans , au Burkina Faso 26,7 ans, au Niger, au Sénégal et au Soudan, ou elle est de 24,6 ans et En Guyane française elle est de 29,4 ans [48, 49, 50, 51, 52, 53,54,55,56, 57].

D'après notre étude, 72,62% des cas observés sont des enfants (de 1 à 15 ans) contre 27,38% d'adultes (plus de 15 ans).

En Tunisie la LC de l'enfant représente 25% de tous les cas de LC [58].

En Algérie, tous les âges sont touchés avec un maximum chez les enfants âgés de moins de 10 ans : 3,33 cas pour 100 000 habitants pour les enfants âgés de 0-4 ans et 4,95 cas pour 100 000 habitants pour les enfants âgés 5-9 ans [59].

En Cévennes, 61,3% de cas adultes sont atteints contre 38,7% de cas infantiles [60].

☞ Leishmaniose viscérale :

Durant notre étude on n'a rencontré que 2 cas de LV, un âgé de 3 ans et l'autre de 2 ans et demi.

Cette donnée est concordante aux données de la littérature soulignant que la LV de l'enfant est majoritairement diagnostiquée chez de très jeunes individus, vu la fragilité et l'immaturation des moyens de défense immunitaire des jeunes enfants. Elle est également favorisée par les contacts fréquents du chien et de l'enfant en bas âge. Signalons de plus que certains auteurs décrivent une affinité plus marquée du phlébotome pour le jeune enfant, ce qui explique la rareté des formes chez le grand enfant [61].

Au Maroc, la LV apparaît comme une maladie de l'enfant dont l'âge est inférieur à 6 ans. Ce type de résultat n'est pas observé dans tous les pays méditerranéens sauf en Afrique du Nord en Tunisie par exemple .L'atteinte de l'enfant en bas âge, reste prédominante dans tous les foyers connus, elle représente près de 80 % des cas recensés, l'atteinte de l'adulte reste rare.

En Algérie la LV reste une affection du jeune enfant (92,7%) dont la tranche d'âge est comprise entre 0 et 5 ans [62, 63, 64].

Par contre en France métropolitaine, la forme de 1'adulte représente actuellement près de 50 % des cas observés contre 20% de cas observes chez les enfants de moins de 6 ans [57]. Les formes viscérales sont particulièrement observées chez l'immunodéprimé.

Dans les Alpes-Maritimes, la fréquence de LV est de 6 cas par an dont 2 sont pédiatriques. L'incidence élevée de la LV chez l'enfant serait en rapport avec l'immaturité des moyens de défense immunitaire par contre la recrudescence des formes adultes dans certains pays (France et d'autres pays du pourtour méditerranéen) est liée d'une part à la recrudescence de la forme animale et d'autre part à un terrain d'immunodépression [65, 66, 67].

I.2.2. Le sexe

☞ Leishmaniose cutanée

La LC touche les deux sexes. Cependant, dans notre étude, les cas les plus atteints étaient du sexe masculin avec 254 cas soit 59 % contre 175 cas de sexe féminin soit 41% de cas avec un sexe ratio de 1,45.

Cette prédominance masculine peut être expliquée par le fait que les garçons portent souvent des habits très peu couvrant, contrairement les filles, et qu'ils aient une activité intense extérieure, les exposant d'avantage à la piqûre du phlébotome vecteur.

Par contre une prédominance féminine est notée dans d'autres villes marocaines telles qu'Errachidia et Imintanout, avec un sexe ratio de 0,8. Ce résultat reste proche de celui trouvé par Abdellatifi au niveau de la ville de Taza avec un sexe ratio de 0,75, ainsi celui trouvé au niveau de la ville Ouarzazat en 2010 et qui présente 0 ,7 [43, 46, 45, 44].

A l'échelle internationale, le sexe ratio était très en faveur du sexe masculin en Mali (2,0) et en Guyane (5,7) [50, 56].

Alors qu'une prédominance féminine a été rapportée au Burkina-Faso avec un taux de 50,3%, en Cévennes un taux élevé est retrouvé chez le sexe féminin avec un sexe ratio de 0,63 [53, 60]

En Algérie, les deux sexes représentent 50 % et en Tunisie, une légère prédominance féminine (51 %) a été marquée[48, 49].

- Leishmaniose viscérale :

Le premier cas trouvé de LV est de sexe masculin tandis que l'autre est de sexe féminin, soit un sexe ratio de 1.

Par contre, Dans la plupart des régions du royaume, on note une prédominance masculine, comme Marrakech où 56,46% des cas trouvés (2009-2014) sont de sexe masculin. Ceci concorde avec les résultats d'Idrissi, Zougaghi et Tamimy [68, 69, 70, 71].

Cette prédominance masculine est notée dans d'autres pays maghrébins, tel que la Tunisie et l'Algérie avec un sexe ratio de 1,3. En Cévennes, le sexe masculin est fréquemment atteint (sexe ratio de 1,63) [62, 64, 60].

I.2.3. Origine géographique :

Nous avons essayé d'établir une corrélation entre la maladie et le type de lieu de résidence: urbain ou rural. Après analyse des données, nous avons trouvé que le lieu de résidence a une influence statistiquement significative sur la survenue de la maladie. Les résultats ont montré que 78,89% de nos malades sont d'un milieu rural caractérisé par le niveau socio-économique bas,

contre seulement 38,93% issues du milieu urbain, ce qui concorde avec les résultats des autres séries : Zougarghi (85,5%), Aissi (87,1%) et Balamhitou(78,57%) [70,72].

Le milieu rural réunit des conditions favorables à la transmission du parasite ; les chiens y sont nombreux et les phlébotomes y trouvent en abondance des animaux et des humains, sources de repas de sang pour les femelles, des matières organiques nécessaires au développement des larves et des lieux de ponte protégés du vent [7].

I.3. Diagnostic clinique

I.3.1. L'espèce en cause

Selon les données épidémiologiques, on peut dire que les cas de la leishmaniose cutanée observés dans la province de Tata durant notre étude sont causés par *L.major*.

Ceci peut être expliqué par la fait que la LC à *L. major* a pour réservoir le *Meriones shawi* qui est très répondu dans la région, et qui, à cause de ces fréquentes migrations, joue un rôle important dans la propagation de la maladie.

En Tunisie la LC à *L. major* est endémique au Sud tunisien avec plus de 1 000 cas par an, par contre l'incidence annuelle de LC à *L. tropica* est inférieure à 10 cas par an. En Algérie la quasi-totalité des LC algériennes sont dues à *L. major* [73, 74].

I.3.2. Nombre de lésions :

Notre étude a révélé que chez 46.86% des patients atteints (n=202), les lésions sont uniques. Pour les 53,14% restants (227 malades) les lésions sont multiples, au nombre de 2 ou plus, avec un maximum de dix. Elle siège inhabituellement au niveau des parties découvertes du corps (accessibles au phlébotome vecteur).

Ce résultat rejoint ceux, établis dans d'autres études selon lesquelles, les lésions de la LC à *L. major* seraient souvent multiples alors que celles de LC à *L. tropica* seraient plutôt uniques [75, 76].

Selon les écrits recueillis dans la littérature, la multiplicité des lésions au cours de la LC à *L.major* serait probablement liée à la force de transmission de cette forme, jugée plus importante, qui entrainerait un risque plus élevé de subir plusieurs piqûres infestantes, à des sites différents, sur une courte période, avant l'installation d'une réponse immunitaire protectrice [76, 77].

Une autre hypothèse soulèverait l'incapacité de *P. papatasi* à assurer un repas sanguin suffisant en une seule piqûre, ce qui expliquerait la répétition des piqûres, et donc la multiplicité des lésions.

I.3.3. siège des lésions

L'exploitation des résultats de notre étude, montre que, pour le siège unique, les lésions sont concentrées au niveau des membres inférieurs (n=225). Ce qui concerne le siège multiple, l'atteinte des membres supérieurs et inférieurs est le plus dominant (41 cas). Une certaine corrélation avec d'autres études effectuées est à relever. En effet, les lésions de la LC à *L. major*, contrairement à ceux de la LC à *L. tropica*, siègent au niveau des membres.

Ces résultats sont donc en parfaite concordance avec la littérature, où a été rapporté, que les lésions de la LC à *L. tropica* siègent principalement au niveau du visage en premier lieu et les membres supérieurs en deuxième lieu, alors que celles à *L. major*, se localisent préférentiellement au niveau des membres supérieurs et inférieurs [78, 76].

II. Revue bibliographique sur les leishmanioses

II.1. Historique

Parmi les historiques de toutes les parasitoses, celui des leishmanioses est un de ceux qui remonte au plus loin et se trouve des plus fertiles en événements.

Il a été supposé que la leishmaniose pourrait avoir été établie il y a 50 millions d'années, pendant le Paléogène. La preuve directe que des personnes ont souffert de cette maladie provient d'échantillons âgés de 4 000 ans : l'ADN de *L. donovani* a été détecté chez des momies égyptiennes provenant d'une tombe du Moyen Empire [80]. La présence de Leishmania a également été détectée dans des lésions faciales sur d'anciens crânes du désert d'Atacama au Chili [79, 81].

Les premières descriptions de ces pathologies remontent au Xème siècle. Le médecin arabe Al Boukhari, décrivit des affections dermatologiques qui présentent des leishmanioses tégumentaires de l'ancien monde et Avicenne a fait le lien entre ces affections cutanées et la piqûre d'insecte [82].

En 1882, la découverte de parasites à l'intérieur des macrophages d'une lésion cutanée a été faite par Mac-Naught, et par Cunningham en 1885. En 1898, en Ouzbékistan, le médecin militaire Borovsky mentionna un protozoaire dans un prélèvement d'ulcère, sans toutefois déterminer son statut taxonomique. Ce même parasite fut étudié par Wright, chez un enfant vivant à Boston développant une lésion cutanée, en 1903 [83].

En 1901, Sir William Leishman observa des petites cellules de 2-3µm dans le foie d'un soldat atteint de *kala azar*. Il publia sa découverte en 1903. Il s'agissait des formes amastigotes de *Leishmania donovani*. La même année, Sir Charles Donovan envoya un extrait de foie d'un patient souffrant de fièvre et un grossissement du foie à Ronald Ross. Ce dernier réalisa qu'il s'agissait du même parasite que celui isolé par Leishman. Ross créa alors le genre Leishmania en son honneur. Ces parasites furent parfois appelés des corps de « Leishman-Donovan » [10].

En 1908, Nicolle et Sicre réalisèrent la première culture du parasite, en comparant les organismes de la peau avec ceux de la rate découverts en 1903. Ils conclurent : « la presque identité au point de vue morphologique du parasite de Leishman-Donovan et de celui de Wright n'est pas contestable » [84].

En 1912, les frères Sergent notifient le premier cas de leishmaniose canine à Alger. Deux ans plus tard ils rapportent la présence de l'infection chez un chien et un chat vivant avec un enfant atteint de la leishmaniose viscérale. En 1921, avec leurs collaborateurs, ils établissent le rôle des vecteurs phlébotomes en réussissant la transmission du « bouton d'Orient » par application de broyat de ces insectes sur des scarifications cutanées [85]. Et en 1946, Sarrouy et al rapportent le premier cas de *Kala-azar* infantile en Kabylie [86].

D'après une publication de l'OMS en 1982, la caractérisation des souches de leishmanies est devenue courante à partir de 1970 et les premiers cas de coïnfections VIH-leishmanies sont signalés en 1985 [84].

II.2. Les protagonistes des leishmanioses

Les leishmanioses sont causées par des protozoaires flagellés appartenant au genre Leishmania (*Kinetoplastida : Trypanosomatidae*) et transmises aux mammifères, y compris l'homme, par piqûre d'insecte phlébotome (*Diptera : Psychodidae*), communément appelé

«mouche de sable». Les Leishmania ont un cycle de vie dimorphique, alternant entre les mammifères hôtes et les phlébotomes femelles hématophages qui les transmettent [87, 88].

II.2.1. Le parasite

a. Taxonomie

Le parasite du genre *Leishmania,* un eucaryote unicellulaire appartenant au sous-règne des protozoaires, fait partie de l'ordre *Kinetoplastida*, une des branches les plus anciennes des eucaryotes, et plus spécifiquement de la famille *Trypanosomatidae*, qui a émergé il y a environ 500 millions d'années. Environ 30 espèces de ce genre sont recensées, dont plus des deux tiers sont des pathogènes pour l'homme. Elles sont regroupées dans deux sous-genres selon leur développement autour du pylore de l'intestin de vecteur : le sous-genre *Leishmania* a un développement supra-pylorique et le sous-genre *Viannia* a un développement péri-pylorique [89, 90, 91].

Depuis la description du genre *Leishmania* par Ross en 1903, différentes classifications taxonomiques ont été proposées en s'appuyant sur divers critères extrinsèques tels que les données cliniques et épidémiologiques, la répartition géographique, les caractéristiques biologiques, le comportement du parasite dans le vecteur, le pouvoir pathogène expérimental, les caractères culturaux et les critères immunologiques [92].

Des techniques biochimiques et moléculaires ont ensuite remplacé ces facteurs extrinsèques par des critères intrinsèques afin d'affiner la classification des leishmanies. L'électrophorèse iso-enzymatique reste la méthode de référence du typage de souches permettant de définir les zymodemes (ensemble des souches présentant le même profil enzymatique) ; mais il y a aussi des techniques moléculaires plus précises et innovantes dont la PCR-séquençage (Polymerase Chain Reaction), le RFLP (Restriction Fragments Length Polymorphisms), la PFGE (Pulsed Field Gel Electrophoresis) qui ont contribuées à la classification de ces parasites. L'utilisation de ces techniques a donc conduit à la publication d'un schéma taxonomique général des Leishmania par l'Organisation Mondiale de la Santé (Fig. 10) [82, 83].

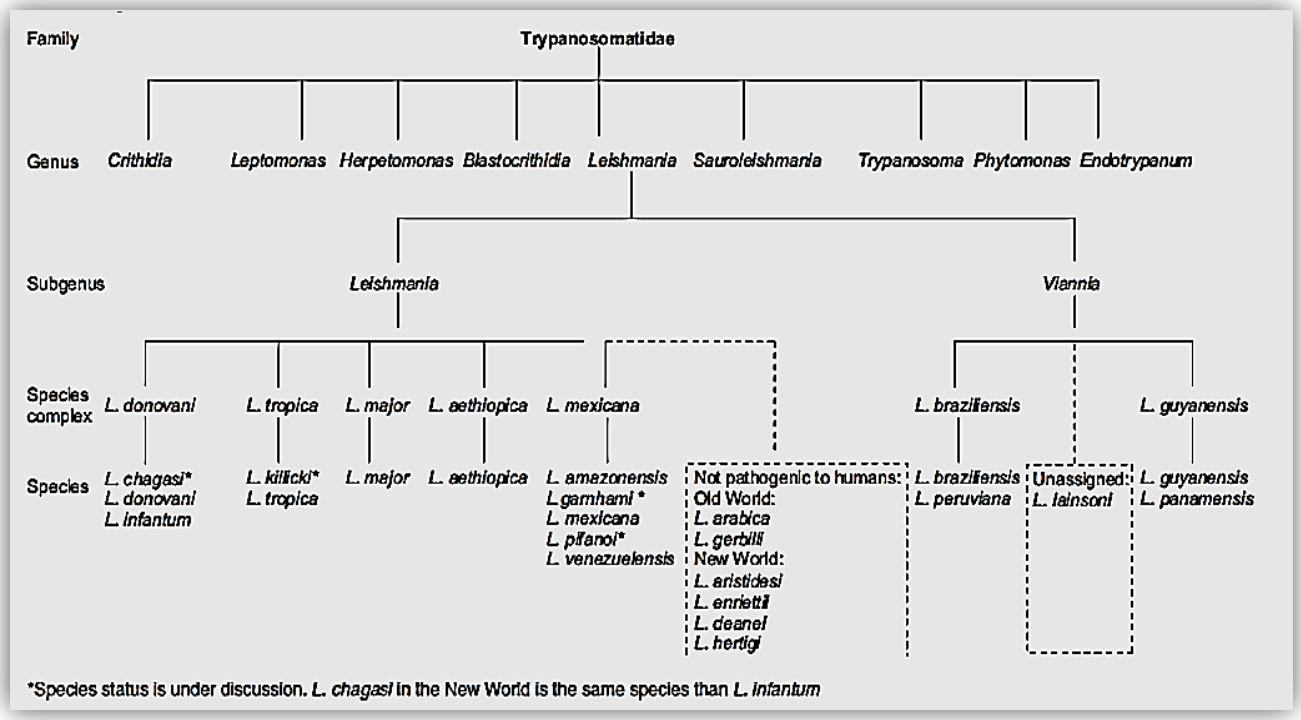


Figure 10. Taxonomie de Leishmania

b. Morphologie

Le parasite eucaryote unicellulaire Leishmania est pourvu d'un organite spécifique aux Kinetoplastidae, le kinétoplaste, situé en position antérieure. Il contient deux types de molécules d'ADN, les maxi-cercles et les mini-cercles. La composition cellulaire des leishmanies inclut des organites plus classiques tels que le noyau, le flagelle et sa poche flagellaire ou encore l'appareil de Golgi. Il présente au cours de son cycle évolutif deux stades successifs distincts : le stade amastigote et le stade promastigote [93].

Le stade amastigote, représente un petit corpuscule ovalaire ou arrondi de 2 à 6 µm de diamètre, présentant un noyau arrondi, un kinétoplaste, et une ébauche de flagelle ne faisant pas saillie à l'extérieur. C'est le stade du parasite chez les mammifères, où les formes amastigotes multipliées sont localisées à l'intérieur d'une vacuole parasitophore dans les cellules du système phagocyte mononuclée (macrophages, monocytes, histiocytes), libérées ensuite par lyse de ces dernières (Fig. 11).

Le stade promastigote, se présente sous la forme d'un organisme allongé fusiforme et très mobile, d'environ 10 à 25 µm de longueur. Le noyau est approximativement central, le kinétoplaste situé en position antérieure. Le flagelle libre est inséré sur le kinétoplaste par le blépharoblaste. C'est la forme que présente le parasite dans le tube digestif du phlébotome et en

culture (Fig. 11) . Les promastigotes sont recouverts d'un glycocalyx alors que les amastigotes en sont presque complètement dépourvus. La molécule de surface la plus abondante est le lipophosphoglycan (LPG), sa structure varie d'une espèce de Leishmania à l'autre. La deuxième molécule importante chez le promastigote est la glycoprotéine gp63. Il existe également d'autres protéines de surface du parasite telles : le phospholipide de glycosylinositol (GIPL), le complexe gp46/PSA-2, qui semblent tous, jouer un rôle dans la protection, la résistance du parasite à son hôte de même que dans sa pathogénicité et sa nutrition [94, 95].

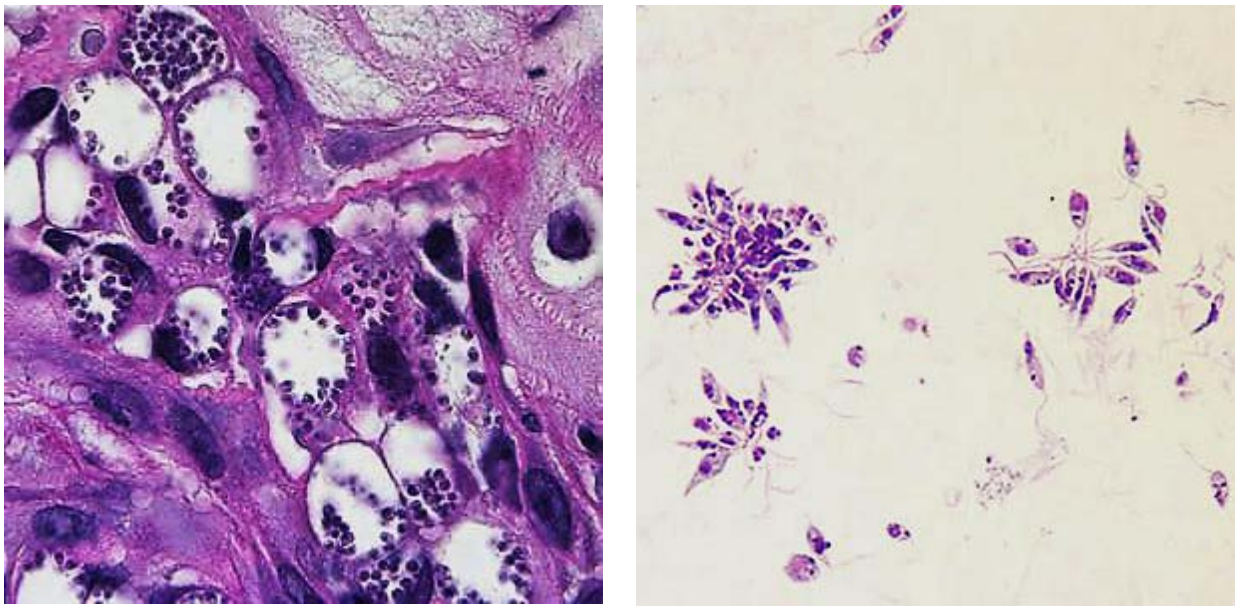


Figure 11. Aspects morphologiques du parasite Leishmania spp. sous microscopie optique. A gauche : Formes amastigotes à partir d'une biopsie provenant d'une lésion cutanée, coloré à l'hématoxyline et à l'éosine ; A droite : Formes promastigotes dans la culture.

c. Biologie

Les besoins énergétiques des amastigotes sont satisfaits par glycolyse. En cas de carence glucidique, les leishmanies exacerbent leur métabolisme protéique et deviennent protéolytiques. Elles effectuent un processus de néoglucogenèse à partir des acides aminés par transamination. L'équipement enzymatique glycolytique des leishmanies est très important et variable selon les espèces et les souches, d'où la notion de zymodemes, qui est très importante en taxonomie et en épidémiologie [96].

La morphologie de ces parasites, notamment celle de leur stade promastigote, et leur métabolisme, semblent être étroitement liée à leur biologie. Les paramètres environnementaux

(température, pH, osmolarité du milieu, la pression en O2 et en CO2) et leurs variations ont été décrits comme influençant la forme parasitaire et les métabolismes du glucose et de certains acides aminés. Deux paramètres subissent de grandes variations au cours du cycle, à savoir le pH et la température. Lorsque les Leishmania passent de l'insecte vecteur à leurs hôtes mammaliens, elles subissent tout d'abord une augmentation de température d'environ 10°C puis, après internalisation par les macrophages, une chute du pH externe d'environ 2 unités. Ces paramètres semblent être plus particulièrement importants et pourraient commander la mise en route du programme de différenciation [97].

Principalement, c'est par division binaire simple que se propagent les Leishmania durant les deux stades de leur vie [96].

Toutefois, Lanotte et Rioux en 1990 ont enregistré, par vidéo-cinématographie, un phénomène de cytogamie chez des promastigotes de *L.infantum* et *L.tropica*. La cytogamie commence par l'accolement des extrémités postérieures de deux promastigotes. La fusion cellulaire est marquée par la lyse des parois en contact, la fusion des cytoplasmes et le quasi disparition des flagelles. La cellule unique formée, est désignée par les auteurs sous l'appellation de zygomastigote [98].

Plus récemment, des échanges génétiques rares ont été observés et semblent participer de façon significative à la structuration de population par l'apparition de nouveaux hybrides. Cette hypothèse a été ensuite étayée par DE MEEUS et ses collaborateurs en 2010 grâce à leurs travaux sur des souches américaines de Leishmania en montrant que pour les différentes espèces étudiées, le génome des leishmanies porte la signature d'une reproduction sexuée assez importante (au moins 60% dont 28% par autofécondation pour *L. guyanensis*) [99, 100].

d. Cycle de vie de Leishmania

Le parasite Leishmania a un cycle de vie hétéroxène qui implique son passage de l'insecte vecteur à l'hôte mammifère (Fig. 12) [101].

En tant que tel, le parasite développe de nouvelles adaptations pour survivre dans le vecteur. La phase vectorielle du cycle commence lorsque les leishmanies sont ingérées au moment du repas sanguin des phlébotomes sous leurs forme amastigote (forme intracellulaire du système réticulo-histiocytaire du sang et de la peau des vertébrés). Rapidement se forme autour du repas sanguin une enveloppe chitineuse : la membrane péritrophique, à l'intérieur de laquelle au bout de

24 à 48 h les amastigotes se multiplient une ou deux fois, puis se différencient en petites cellules mobiles avec des flagelles courts «promastigotes procycliques». Ces dernières s'allongent pour former «les nectomonades», qui au bout de 3 à 4 jours, décomposent la matrice péritrophique pour atteindre la région thoracique du vecteur. Une fois-là, les nectomonades se différencient en «promastigotes leptomonades» en diminuant leurs tailles et en changeant la localisation de leurs flagelles, qui est suivie d'un second cycle de réplication. Ce processus produit une infection massive dans la partie antérieure de l'intestin moyen aboutissant à la différenciation de promastigotes métacycliques infectantes pour le vertébré, qui migrent enfin vers la partie antérieure du tube digestif pour atteindre la trompe, où elles sont prêtes à être inoculées à la faveur d'un nouveau repas sanguin [102, 103].

En entrant dans l'hôte, le parasite rencontre d'abord une réaction immunitaire après l'activation du système du complément à laquelle il peut échapper en inhibant la lyse médiée par le complément, qui se produit dans les phagolysosomes des macrophages. Cet effet protecteur lui est conféré par la protéase membranaire gp63, qui inhibe les attaques contre la membrane cellulaire parasitaire en adhérant aux composants du complément. Les parasites au stade promastigote se différencient en amastigotes. Enfin, lorsque la multiplication des parasites dépasse la capacité de rétention de la cellule phagocytaire, une lyse cellulaire se produit, libérant les parasites pour infecter de nouvelles cellules [104, 105].

Selon certaines estimations conservatrices, un vecteur pourrait libérer entre 1 et 1 000 promastigotes métacycliques dans l'hôte pendant l'alimentation. Cependant, d'autres estimations basées sur des techniques de biologie moléculaire indiquent qu'un vecteur pourrait libérer jusqu'à 600 à 100 000 promastigotes métacycliques pendant une période d'alimentation et que ce nombre varie en fonction du temps d'alimentation [106, 107, 108].

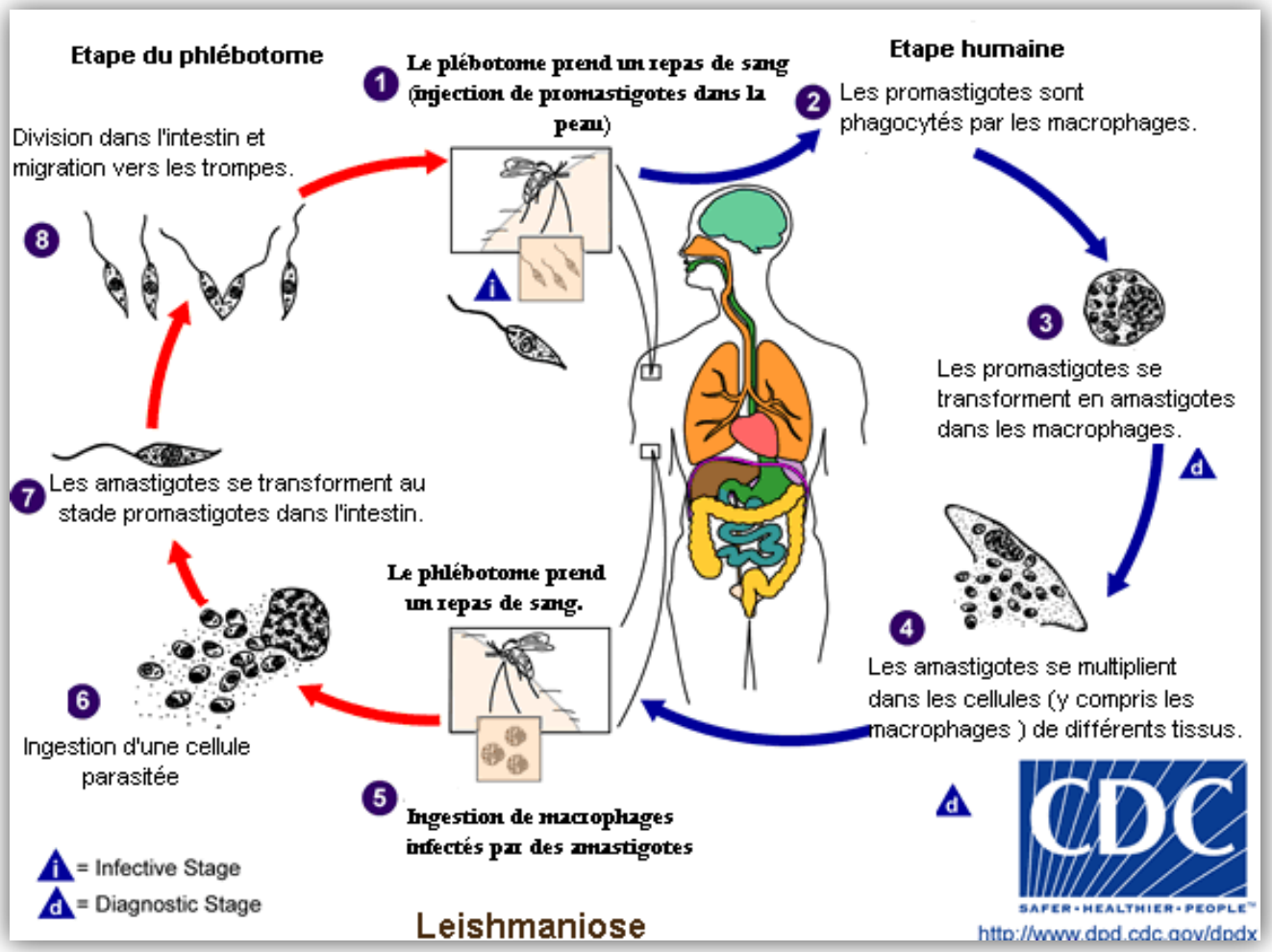


Figure 12 : cycle de vie du parasite leishmania.

e. Multiplication

Les amastigotes, sans flagelle extériorisé, sont intra-macrophagiques et localisés dans une vacuole parasitophore où ils échappent à la digestion cellulaire et à la présentation antigénique ce qui leur permet de survivre et de se multiplier par division binaire. Après multiplication intracellulaire et éclatement de la cellule hôte, les leishmanies sont phagocytées et évoluent dans d'autres macrophages.

Le stade promastigote, libre et mobile grâce à son flagelle, est retrouvé dans l'intestin du phlébotome et dans les milieux de culture. En culture entre 24 à 28°C, sur milieu NNN (Novy, McNeal, Nicolle) ou d'autres, les amastigotes se transforment en promastigotes comme dans l'intestin du vecteur. Pendant la phase de culture exponentielle les promastigotes dits procycliques se multiplient par scissiparité longitudinale. Quand la culture atteint son plateau la majorité a évolué en promastigotes métacyliques qui sont seuls infectieux pour les macrophages mais qui ne se multiplient plus à moins qu'ils ne soient phagocytés et n'évoluent en amastigotes.

f. Pathogénèse

Les diverses manifestations cliniques de Leishmania résultent de l'interaction entre l'espèce infectante et la réponse immunitaire de l'hôte. En bref, les modèles murins de LV et LC ont montré que les cellules T auxiliaires CD4 jouent un rôle critique dans le contrôle de l'infection par une interaction avec des cellules présentatrices d'antigène exposées aux protozoaires de Leishmania qui entraîne la libération d'IFN-gamma. L'IFN-gamma stimule les macrophages activés pour produire de l'oxyde nitrique entraînant la destruction intracellulaire des amastigotes de Leishmania, dont l'efficacité dépend de la quantité d'oxyde nitrique libérée et de l'amplitude des effets suppresseurs de l'IL-10 produite par les cellules régulatrices. Le parasitisme entraîne une baisse des capacités de production de ces dérivés oxygénés et nitrogénés, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des leishmanies à la digestion cellulaires.

La capacité de l'hôte à construire une réponse immunitaire innée et adaptative efficace, une interaction complexe et incomplètement élucidée, est largement déterminée par des facteurs génétiques aussi bien que par des facteurs acquis. Les polymorphismes dans les gènes impliqués dans de telles interactions immunitaires peuvent jouer un rôle dans le pléomorphisme clinique démontré par la leishmaniose [81, 109, 109, 110, 111, 112, 113].

En outre, les conditions immunosuppressives acquises peuvent moduler l'expression de la leishmaniose. En effet, les patients infectés par le VIH ont une susceptibilité accrue à la LV, même avec des espèces qui causent principalement la LC dont l'expression manque parfois de manifestations classiques et qui à son tour aggrave également l'immunosuppression chronique sous-jacente, et favorise la progression vers le SIDA [114].

Bien que le mécanisme soit encore mal compris, les types de macrophages ciblés par les espèces de Leishmania qui causent les formes cutanées et viscérales diffèrent, possiblement en fonction de l'affinité préférentielle du parasite aux récepteurs spécifiques de la surface des macrophages [115, 116].

Certaines espèces comme *L. major* ne causent que la forme cutanée de la maladie, *L. donovani* entraîne une viscéralisation tandis que *L. infantum* peut provoquer les deux. Comme montré dans les modèles murins, cette variabilité est aussi probablement due aux différences génomiques acquises lors de l'évolution de Leishmania, rendant certaines espèces plus adaptées pour cibler la peau et d'autres pour envahir les organes viscéraux [117].

g. Manifestations cliniques

Il est très important de parler de leishmanioses en pluriel, tant la diversité clinique, épidémiologique et immunologique de ces parasitoses est grande et déroutante pour les pathologistes et les épidémiologistes. Les manifestations protéiformes de la leishmaniose, si elles sont exprimées, peuvent varier des formes localisés sur la peau, qui entrainent des cicatrices défigurantes associées à une stigmatisation sociale ; à des infections disséminées, plus sérieuses et potentiellement létales en absence de traitement [81, 118].

La leishmaniose viscérale (LV). C'est la forme la plus grave de leishmaniose. Lors d'une infection initiale par des espèces viscérotropes de Leishmania, la maladie peut être asymptomatique ou bénigne suivie d'une résolution spontanée. Les facteurs prédisposant au déclanchement de la LV typique comprennent le jeune âge, la malnutrition, la pauvreté, l'immunodéficience et une forte charge leishmaniale. Un seul des 30 à 100 cas infectés développe une LV typique. Généralement le taux de morbidité due aux LV en Europe du Sud, en Afrique du Nord et en Asie occidentale et centrale est principalement élevé chez les enfants âgés de 1 à 4 ans. Cependant, avec l'augmentation du nombre des personnes immunodéprimées, l'incidence de LV chez l'adulte a augmenté [119, 120].

La progression de la maladie prend habituellement de 2 à 8 mois ou parfois plus longtemps, mais des cas aussi courts que 2 semaines après l'infection ont été rapportées. Le patient présente généralement de la fièvre, de la faiblesse, de l'anorexie, une perte de poids au cours des semaines aux mois suivant l'infection. La dissémination des parasites Leishmania induit l'accumulation de cellules phagocytaires mononucléaires dans les organes envahis et l'hyperplasie secondaire des cellules réticulo-endothéliales se manifestant cliniquement comme hépatosplénomégalie (habituellement prédominé par la splénomégalie) et une pâleur. Une lymphadénopathie et une détérioration progressive est aussi observée [123]. Les enfants peuvent également présenter un retard de croissance. Les découvertes tardives comprennent aussi une épistaxis, une hémorragie gingivale, une distension abdominale, un oedème et une ascite [119, 82,121, 122, 123].

Malgré un traitement approprié, une rechute peut survenir dans 6 à 12 mois plus tard. Une LV symptomatique non traitée évoluera vers une atrophie sévère, une maladie multi-organique, une diathèse hémorragique secondaire à une faible numération plaquettaire, des infections secondaires et plus souvent vers la mort dans les 2-3 ans [124].

Dans le contexte de la coïnfection par le VIH, la LV est généralement le résultat d'une rechute après des années de latence ou représente une infection nouvellement acquise. Les patients infectés par le VIH ont habituellement des charges parasitaires plus élevées et des symptômes atypiques (par exemple, gastro-intestinaux), en particulier avec un faible nombre de cellules CD4. Ce groupe de patients infectés par le VIH réagit mal au traitement et les taux de rechute sont élevés, quel que soit le traitement utilisé (Fig. 13 A) [125].

La leishmaniose cutanée (LC). Si elle est symptomatique, l'aspect et l'étendue des lésions cutanées à la suite d'une infection par Leishmania varient en fonction de l'espèce ainsi que des facteurs génétiques de l'hôte et de l'ampleur de l'activation immunitaire. la LC peut se manifester avec une ou plusieurs lésions cutanées sur les parties découvertes du corps (visage, les membres supérieurs et les membres inférieurs) dans les semaines ou les mois et parfois même les années qui suivent la piqûre du phlébotome [81, 126, 127, 128].

La LC de l'ancien monde se caractérise habituellement par une lésion initiale sous forme d'une papule, qui évolue ensuite vers un nodule puis vers un ulcère au cours des 1-3 prochains mois. Ces ulcères sont généralement indolores et se développent lentement avec une base granulomateuse ou en croûte et des bords surélevés. Des lésions douloureuses peuvent survenir dans le contexte d'une surinfection bactérienne. Des manifestations peu fréquentes comprennent les formes lupoïdes, sporotrichoïdes, psoriasiformes, mycétomorphes et érysipéloïdes peuvent survenir. Occasionnellement, la LC du nouveau monde peut se manifester sous la forme d'une lymphadénopathie isolée ou progresser vers une LC disséminée qui est moins susceptible de guérir spontanément. Les lésions cutanées peuvent persister pendant des mois voire des années entrainant des cicatrices et des altérations permanentes de la pigmentation de la peau (Fig. 13 B) [129, 119, 130, 131, 81].

Malgré le fait que la LC n'est pas une maladie létale et que de nombreuses lésions (notamment dues aux espèces de l'Ancien Monde) guérissent spontanément au fil des mois, elle est souvent associée à une morbidité importante et peut affecter les activités quotidiennes et sociales [81].

Leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM). La propagation de la leishmaniose aux surfaces muqueuses du nez ou de la bouche peut provoquer la forme cutanéomuqueuse qui pourrait ne pas être détectée avant des années après la guérison des lésions cutanées initiales La LCM survient dans 1 à 10% des cas de LC un à 5 ans après la cicatrisation. Les facteurs de risque de progression

vers cette forme comprennent le sexe masculin, les lésions volumineuses ou multiples et les lésions au-dessus de la taille [132, 119, 133].

Les manifestations cliniques comprennent une congestion nasale chronique et des saignements, des ulcérations et des granulomes septaux. La LCM ne guérit pas elle-même et peut progresser et causer des complications permanentes ou potentiellement mortelles telles que la destruction ulcéreuse du nez, de la bouche, du pharynx et du larynx, la perforation du septum nasal et la défiguration faciale, entraînant une stigmatisation sociale. La LCM est presque exclusivement concentré au Nouveau Monde et *L. braziliensis* est l'espèce la plus souvent impliquée (Fig. 13 C) [134, 135].

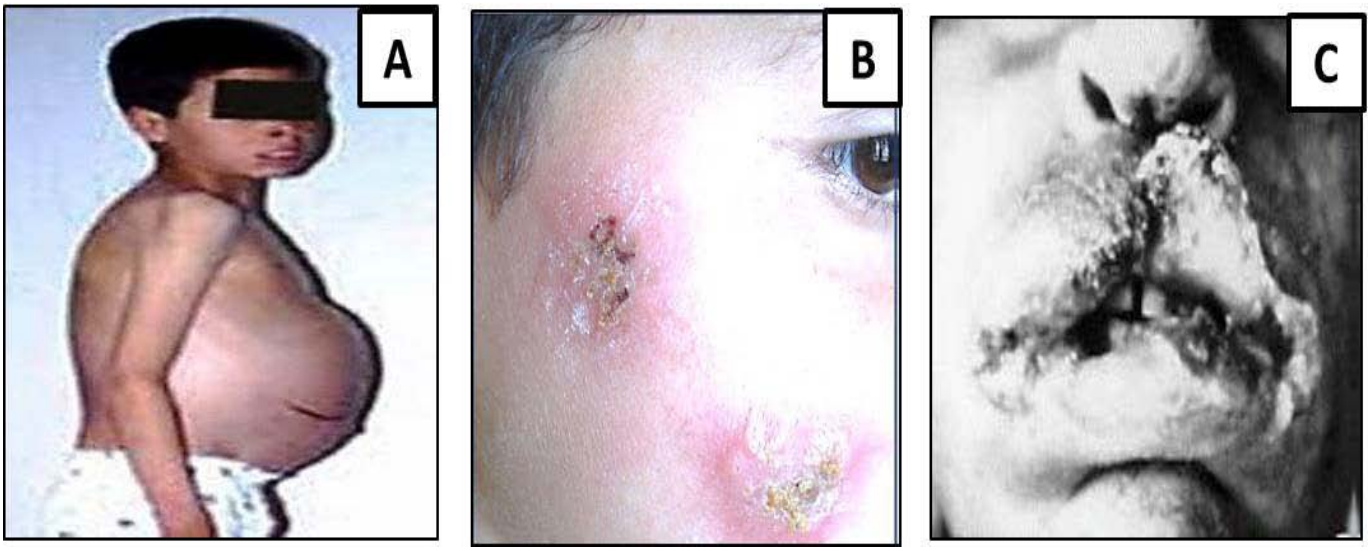


Figure 13 : Les différentes manifestations cliniques des leishmanioses humaines : LV (A), LC (B) et LCM (C)

II.2.2. Le vecteur

Les phlébotomes, communément appelés mouches de sable ou «*phlebotomine sand flies*», « *sand flies* » ou « *sandflies*» par les auteurs anglo-saxons forment un groupe monophylétique et très homogène de diptères hématophage considérés actuellement comme vecteurs exclusifs des leishmanioses. Il y a environ 230 ans, le premier phlébotome a était décrit d'Italie (*Scopoli*, 1783) et, aujourd'hui on en compte près de 1000 espèces et sous espèces dont environ 10% ont un rôle suspecté ou prouvé dans la transmission des leishmanioses principalement ainsi que d'autres pathogènes (Virus et bactéries) [118].

a. Taxonomie

Les phlébotomes appartiennent à l'embranchement des Arthropodes, classe des Insectes, ordre des Diptères, sous-ordre des Nématocères. A l'heure actuelle, ils constituent la sous-famille des Phlebotominae, où ils se trouvent inclus avec trois autres sous-familles (*Bruchomyiinae, Trichomyiinae* et *psychodinae*) dans la famille des *Psychodidae* [136, 137, 138].

Longtemps, la tentation d'adopter une classification minimaliste employant une nomenclature simplifiées accessible aux utilisateurs non systématiciens a prévalue. La classification des phlébotomes a toujours évolué différemment selon les continents [139].

Dans l'ancien monde, une classification minimaliste qui repose essentiellement sur une vision biogéographique persiste. La création pour des espèces nouvelles aberrantes d'un genre nouveau et de sous genres nouveaux, d'une part, et l'élévation de certaines sous genres au rang de genres a conduit au regroupement au sein de la sous famille de Phlebotominea cinq genres : *Phlebotomus* et *Sergentomyia* pour l'ancien monde et *Lutzumyia, Warileya* et *Brumptomyia* pour le nouveau monde. Postérieurement, le nouveau genre Chinius est décrit [140, 141, 142].

En revanche, pour les phlébotomes américains deux classification se côtoient. La première, inspirée de Young et Duncan, retient trois genres : *Warileya, Brumptomyia* et *Lutzomyia*, ce dernier comptant plus de 500 espèces incluant tous les vecteurs de pathogènes La seconde, est basée sur des arguments phylogénétiques morphologiques [143, 144].

Au cours des dernières années, de nombreuses publications ont été consacrées à la systématique moléculaire des phlébotomes, mais peu s'intéressent aux relations phylogénétiques existant entre les différents genres, préférant l'étude des espèces génétiquement proches et impliquées dans la transmission de leishmanies [145].

Sauf dans quelques travaux récents, toutes les espèces intéressant la santé humaine appartiennent au genre *Phlebotomus* dans l'ancien monde. Les autres appartiennent à plusieurs genres. Parmi eux, le genre *Sergentomyia*, le plus important du point de vue du nombre d'espèces qu'il contient ainsi que la suspicion de l'implication de certaines espèces lui appartenant dans la transmission des leishmanies (*L. infantum* au Sénégal ; *L. martiniquensis* et *L. siamensis* en Thaïlande). Dans le nouveau monde, la diagnose générique des phlébotomes est très complexe, mais c'est essentiellement les espèces appartenant au genre *Lutzomyia* qui présentent un intérêt médical [118].

Actuellement, on estime qu'il y a 988 espèces et sous-espèces de phlébotomes valides de tous les continents sauf l'Antarctique, dont 29 fossiles, avec 512 taxons existants et 17 fossiles trouvés dans les Amériques [146].

Au Maroc, la liste des phlébotomes contient 22 espèces, réparties en 13 espèces du genre *Phlebotomus* et 09 espèces du genre *Sergentomyia*.

Tableau10: Les phlébotomes du Maroc (Anon, 1997)

Genre Phlebotomus	*Genre Sergentomyia*
1.Phlebotomus (Phlebotomus) papatasi (Scopoli, 1786) 2.Phlebotomus (Phlebotomus) bergeroti (Parrot, 1934) 3.Phlebotomus (Paraphlebotomus) sergenti (Parrot, 1917) 4.Phlebotomus (Paraphlebotomus) alexandri (Sinton,1928) 5.Phlebotomus (Paraphlebotomus) chabaudi (Croset, Abonnenc et Rioux, 1970) 6.Phlebotomus (Paraphlebotomus) kazeruni (Theodor et Mesghali, 1964) 7.Phlebotomus (Larroussius) ariasi (Tonnoir, 1921) 8.Phlebotomus (Larroussius) chadlii (Rioux, Juminer et Gibily 1966) 9.Phlebotomus (Larroussius) perniciosus (Newstead, 1911) 10.Phlebotomus (Larroussius) longicuspis (Nitzulescu, 1911) 11.Phlebotomus (Larroussius) langeroni (Nitzulescu, 1930) 12.Phlebotomus (Larroussius) perfiliewi (Parrot, 1930) 13.Phlebotomus (Larroussius) mariae (Rioux, Croset, Léger et BaillyChoumara 1974)	1.Sergentomyia (Sergentomyia) minuta parroti (Adler et Theodor, 1927) 2.Sergentomyia (Sergentomyia) fallax (Parrot, 1921) 3.Sergentomyia (Sergentomyia) antennata (Newstead, 1912) 4.Sergentomyia (Sergentomyia) schwetzi (Adler, Theodor et Parrot, 1929) 5.Sergentomyia (Parrotomyia) africana (Newstead, 1912) 6.Sergentomyia (Grassomyia) dreyfussi (Parrot, 1933) 7.Sergentomyia (Sintonius) clydei (Sinton, 1928) 8.Sergentomyia (Sintonius) christophersi (Sinton, 1927) 9.Sergentomyia (Parrotomyia) lewisi (Parrot, 1948) Dans

b. Morphologie

Les phlébotomes sont, à l'état adulte, des moucherons piqueurs de petite taille (longueur du corps : 1,5 à 4 mm). De couleur claire, en général jaune paille, leur corps est couvert de soies. Ils ont un thorax bossu et possèdent 2 antennes à 16 segments, velues tout comme les ailes qui sont lancéolées et dressées. La tête fait un angle de 45° avec le thorax. La trompe est assez longue et renferme les pièces buccales. L'abdomen compte 10 segments, dont les 3 derniers, modifiés, constituent les organes génitaux externes

Seule la femelle est hématophage, elle se nourrit sur les mammifères, les oiseaux, les reptiles, ou les batraciens. Les espèces qui piquent l'Homme sont également zoophiles, ce qui explique le rôle du phlébotome dans la transmission de ces zoonoses que sont les leishmanioses [147].

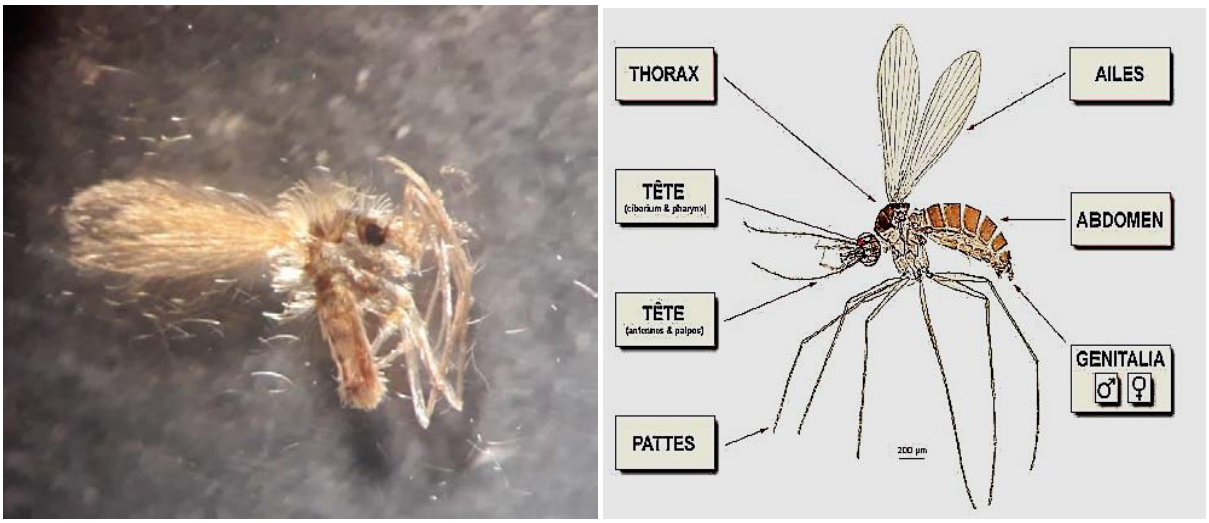


Figure14 : Morphologie générale de phlébotome adulte [148].

c. Bio-Ecologie

Les phlébotomes sont des insectes à activité nocturne. Ils commencent à s'agiter au crépuscule à condition que la température soit suffisamment élevée (19-20C°) et qu'il n'y ait pas de vent (vitesse limite : 1m/sec.). Une température basse ou trop élevée constitue autant de facteurs limitant l'activité des phlébotomes. Les phlébotomes sont très sensibles aux courants d'air, ils ne se déplacent que par temps absolument calmes, par des vols courts et silencieux avec des arrêts fréquents. Le vol s'effectue par des bonds rapides sur des parois verticales de bas en haut lorsqu'ils sont dérangés. Leur rayon maximum de déplacement est variable selon les espèces, soit à peu près un kilomètre [149, 150, 118].

Certaines espèces sont attirées par la lumière, le plus souvent de faible intensité, certaines sont endophiles et pénètrent volontiers dans les maisons ou les abris d'animaux tandis que d'autre sont exophiles. Durant la journée, ils se cachent dans des endroits retirés, calmes, sombres et relativement humides (terriers, étables, clapiers, niches et même dans les maisons) [151].

C'est dans ces gites de repos que sont déposés les oeufs (80 à 100 oeufs) qui, au bout de quelques jours, donnent naissance à des larves qui muent 3 fois (4 stades larvaires) avant de se transformer en nymphes fixées au substrat. Sept à dix jours plus tard, l'adulte émerge, complétant ainsi un cycle de vie holométabole (Fig. 15), qui dure généralement entre 35 à 60 jours en l'absence de phénomènes de diapause qui peuvent intervenir lorsque les conditions sont défavorables (période hivernale pour les phlébotomes des régions tempérées) [152, 139].

La copulation intervient selon les espèces, juste avant ou aussitôt après le premier repas sanguin qui dure généralement de 30 secondes à 5 minutes. Seules les femelles sont hématophages. Elles puisent le sang dans une mare de sang et de lymphe obtenue par dilacération de la peau à l'aide des mâchoires et des mandibules, et maintenue liquide grâce à l'injection d'une salive anticoagulante dont la composition est très complexe [118].

Elles se nourrissent sur divers vertébrés homéothermes (cas de la majorité des *Phlebotomus* et de beaucoup de phlébotomes américains) ou poïkilotherme (cas de nombreux *Sergentomyiad*e l'ancien monde). Si ces dernières sont exclusivement herpétophiles, elles ne jouent donc aucun rôle dans la transmission des leishmanioses. En ce qui concerne les espèces mammalophiles, leurs spectres d'hôtes sont intéressants à connaître, car la plupart des leishmanioses se présentent comme des zoonoses, maladies commune à l'homme et aux animaux sauvages et domestiques. Leurs attraction pour l'être humain semble dépendre de la production de gaz carbonique (CO2) mais également de l'odeur [153]. Concernant les mâles, ils se nourrissent exclusivement de sucs végétaux et de jus sucré [153, 118].

La durée de vie des adultes dépend de la température (plus celle-ci est basse, plus la durée de vie est élevée) et de l'humidité (plus l'hygrométrie est élevée, plus la durée de vie est élevée). En moyenne, les femelles vivent deux semaines à deux mois et prennent généralement plusieurs repas sanguins (ce qui est indispensable à la transmission des leishmanies) alors que les mâles ont une durée de vie plus brève [118].

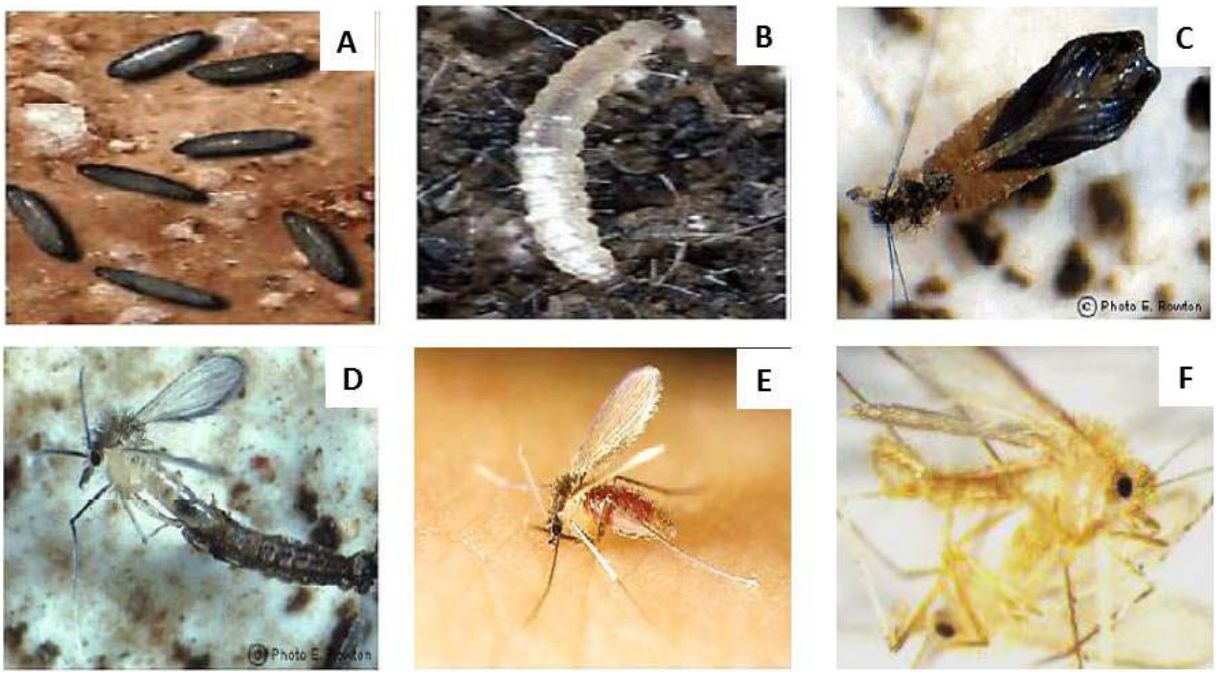


Figure 15. Le cycle de vie holométabole de phlébotome avec les différents stades de son développement [85]. Oeuf (A) ; larve (B) ; nymphe (C) ; émergence de l'imago (D) ; phlébotome femelle gorgée (E) ; phlébotome male (F).

La distribution géographique des phlébotomes englobe tous les continents mais leur apparition, leur densité, leur période d'activité et leur disparition varient suivant la latitude, l'altitude, la saison et l'espèce. Ils sont présents dans toutes les régions intertropicales, et bien au-delà dans beaucoup de régions (Fig. 16). Ils ont su s'adapter à des climats très différents : méditerranéens, désertiques, tropicaux ou équatoriaux [118].

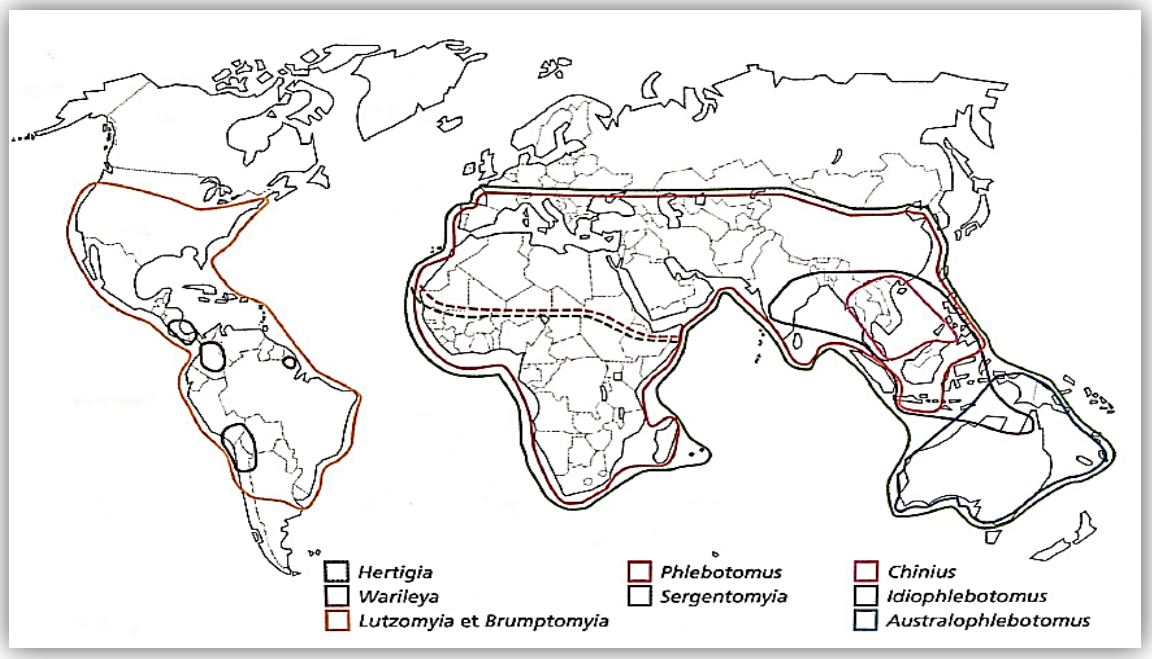


Figure 16. Distribution géographique des principaux genres de phlébotomes [55].

II.2.3. Le réservoir

Tout hôte mammifère responsable de l'entretien à long terme d'une population d'agents infectieux est appelé un hôte réservoir. Habituellement, il y a un seul principal hôte réservoir pour une espèce *Leishmania* donnée, par contre d'autres mammifères dans la même zone peuvent être infectés, et ce sont les hôtes accidentels (Hôtes réservoirs mineurs) qui peuvent jouer un certain rôle dans l'entretien des systèmes [154].

L'homme n'est pas concerné sauf s'il fait intrusion dans ces foyers. Certaines sont anthroponotiques, strictement humaine tandis que d'autres sont anthropozoonotiques faisant intervenir, selon les complexes épidémiologiques, des réservoirs très variés [155].

La première catégorie est le cas de leishmaniose cutanée zoonotique due à *L.major* où l'homme s'infecte accidentellement à partir de rongeurs sauvages : *Gerbilles, Mériones*, *Psammomys*, et par l'intermédiaire de phlébotomes vecteur très anthropophile, *P. papatasi* (Fig. 17). Le parasite passe donc du rongeur à l'homme, ce qui explique l'habituelle localisation des foyers à la périphérie des villes, dans les villages et les endroits désertiques. Ce cycle se domestique dans ces parties du monde, mais il reste strictement selvatique dans de nombreux foyers américains [118].

Quant à la leishmaniose anthroponotique, c'est le cas de la leishmaniose cutanée due à *L.tropica*, avec *P. sergenti* comme vecteur, phlébotome fortement anthropophile et endophiles, très abondant dans les villes où l'affection est endémiques, notamment lors de l'arrivée de nouvelles populations humaines (Fig. 17). Dans ces foyers, la transmission à l'homme ne nécessite pas l'intervention d'un réservoir animal, à l'exception de certains foyers zoonotiques d'Afrique de l'Est ou du Proche-Orient dans lesquels les damans jouent un rôle de réservoir. Sinon, l'homme reste donc l'unique réservoir de parasite [118].

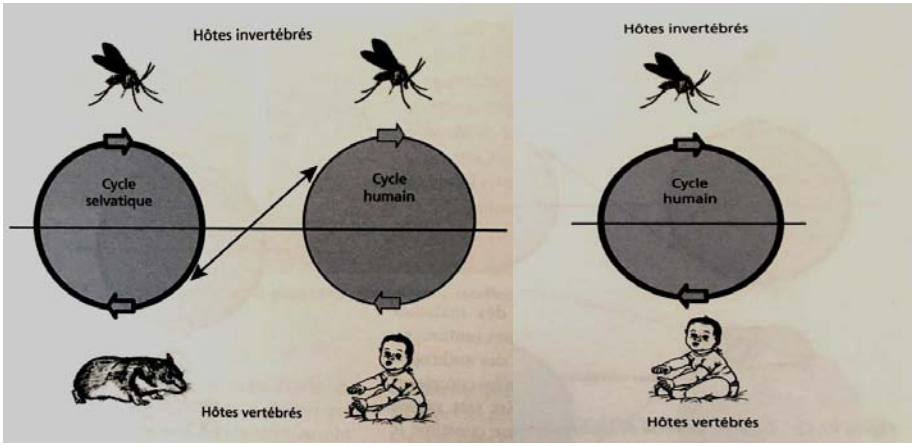


Figure 17. Cycles de transmission de leishmaniose. A gauche : example de cycle de leishmaniose selvatique et humaine (ex. foyers a *L. major*) ; A droite : cycle de leishmaniose anthroponotique stricte (ex. foyers classiques a *L. tropica*). [55]

La leishmaniose à *L. infantum* reste l'exemple type de leishmaniose anthropozoonotique (Fig. 18). Il s'agit essentiellement d'une maladie canine (généralement chiens domestiques) transmissible à l'homme grâce à l'intervention de vecteurs polyhématophages tels ceux appartenant au sous-genre *Laroussius* de l'Ancien Monde et *Lu. longipalpis* du Nouveau Monde. D'autres réservoirs sauvages qui fonctionnent à bas bruit du cycle selvatique (Renard, Loup), peuvent être impliqués dans le maintien du parasite [118].

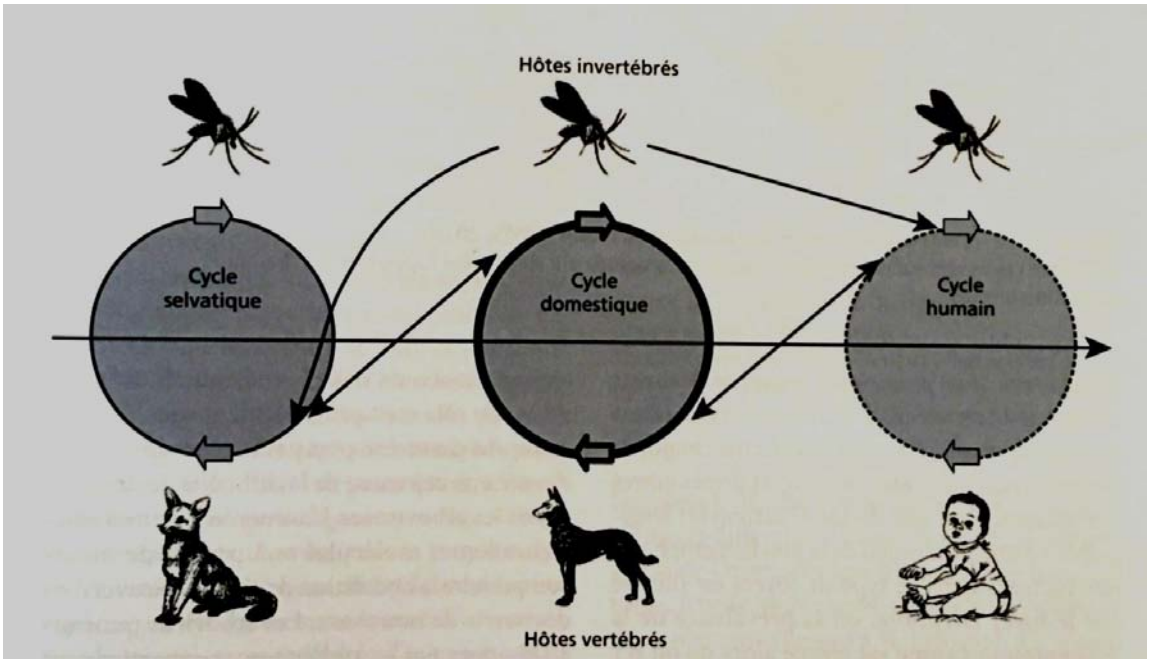


Figure 18. Cycle de transmission de leishmaniose domestique, humaine et selvatique *(ex. foyers à L. infantum)* [55].

La faune marocaine est très riche en rongeurs. Les établissements d'enseignement et de recherche ont rapporté l'existence de plusieurs espèces appartenant à différentes familles.Parmi

plusieurs espèces de rongeurs identifiés, deux familles peuvent être retenues comme ayant une importance médicale: les *Muridae* et les *Gerbillidae*. Les *Gerbillidae* sont représentés par deux genres incriminés dans la transmission de la leishmaniose :

- Genre *Meriones* [*M. shawi, M. libycus, M. crassus*].
- Genre *Psammomys (cretzschmar),* [*P. obesus*].

Au Maroc, et à l'heure actuelle, l'infestation humaine se fait à partir d'un seul réservoir: *Meriones shawi*, très répandu dans le royaume, en particulier dans les régions pré-sahariennes et chez qui l'infestation dure toute la vie (1 à 3 ans).

Figure 19 : *Meriones shawi (*photos de Service des maladies parasitaires au SIAP)

Figure 20 : Terrier Meriones shawi (photos de Service des maladies parasitaires au SIAP)

II.3. Diagnostic

Le large spectre clinique des leishmanioses rend difficile leur diagnostic. Cependant, un diagnostic différentiel de la leishmaniose est très important et peut varier selon la forme clinique et la zone d'acquisition de l'infection. D'autres maladies avec un spectre clinique similaire sont souvent présentes dans les zones d'endémicité et peuvent êtres confondues avec les leishmanioses[156].

Le diagnostic différentiel de la LV comprend des malignités hématologiques telles que la leucémie et la lymphohistiocytose hémophagocytaire, et des infections. Les infections peuvent varier d'infections virales secondaires à Cytomégalovirus (CMV), Virus Epstein-Barr (EBV) à d'autres qui sont plus pertinentes selon l'endémicité ou les antécédents de voyage, comme le typhus, la brucellose et l'histoplasmose disséminée, ou la fonction immunitaire de l'enfant comme le VIH, la tuberculose disséminée et la toxoplasmose. Les lésions cutanées causées par la leishmaniose peuvent être confondues avec les piqures d'insectes infectées, les infections dermatophytiques, les infections mycobactériennes cutanées, l'impétigo, la lèpre, la sporotrichose (surtout s'il existe une lymphadénopathie locale) et chez les adultes avec les malignités cutanées [157, 119, 6].

Comme pour toute maladie infectieuse, la propagation et la charge de l'agent pathogène pendant la leishmaniose constituent un paramètre majeur. De plus, il a été prouvé que la caractérisation précise de l'espèce voire même de la souche de *Leishmania* en cause peut influencer directement la réponse thérapeutique chez l'hôte. Jusqu'à récemment, cette tâche était une complication importante pour les médecins et les chercheurs praticiens. Les méthodes optimales devraient être rapides, simples et de prix abordable. De plus, des techniques rapides, faciles à utiliser pour les tests pilotes pendant l'application sur le terrain en l'absence du laboratoire équipé sont également nécessaires. Les principales approches pour la détection des parasites comprennent les tests de microscopie, les cultures cellulaires, les techniques moléculaires basées sur l'ADN et l'immuno-détection [159, 160].

II.3.1. Diagnostic parasitologique

Le diagnostic parasitologique reste « The Gold-Standard » du diagnostic de la leishmaniose en raison de sa grande spécificité. Cela est typiquement réalisé par la mise en évidence du parasite par examen microscopique et/ou culture cellulaire à partir de différents types d'échantillons

(frottis de biopsie de lésion pour LC ; ponction de ganglions lymphatiques, moelle osseuse et rate pour LV) [161].

a. Examen microscopique

La microscopie a été parmi les premières méthodes de détection et de quantification d'un large éventail de pathogènes, y compris les parasites *Leishmania*. Elle est efficace à la fois pour des études indépendantes et pour la validation des nouvelles méthodes. Cette méthode reste probablement l'approche diagnostique standard au niveau de santé tertiaire, secondaire ou même primaire dans les zones d'endémicité, car des techniques plus sophistiquées sont actuellement coûteuses et rarement disponibles [5, 156].

Ce type de méthodes permet de visualiser directement les formes amastigotes du parasite qui sont soit extracellulaires (formes libres), soit intracellulaires (contenues dans les monocytes, les macrophages et les neutrophiles). L'examen histologique des biopsies peut aussi fournir des informations sur la charge parasitaire, l'infiltration de différents types de cellules, la formation de granulomes et d'autres changements dans les tissus envahis par le parasite Leishmania, reflétant sa pathogenèse [5].

La coloration par May Grünwald Giemsa (MGG) ou à L'hématoxyline et l'éosine (H&E) ainsi que divers marqueurs fluorescents sont largement utilisés pour les frottis tissulaires et les biopsies . Des Kits commercialisés peuvent être aussi utiles pour une coloration rapide et efficace (ex : le Kit RAL555). On y reconnaîtra le parasite par sa forme ovoïde avec un noyau de couleur pourpre et un kinétoplaste juxta nucléaire plus foncé [5, 162, 163].

Malgré la grande spécificité conférée à l'examen microscopique, sa sensibilité tend à être faible et très variable. Plusieurs facteurs peuvent influencer cette dernière: la quantification des parasites qui sont inégalement distribués dans les tissus ; la procédure d'échantillonnage et de réalisation des frottis colorés surtout à partir de ponction de la moelle osseuse, du ganglion lymphatique ou de la rate des patients, qui nécessite des procédures invasives et surtout qui exigent des compétences techniques du personnel. De plus, L'analyse microscopique d'un grand nombre d'échantillons prend généralement beaucoup de temps. [164]

Figure 21 : Prélèvement cutané d'une lésion chez un enfant (photos de Service des maladies parasitaires au SIAP)

b. Les cultures cellulaires

Les cultures cellulaires comprennent l'isolement et la culture de Leishmania à partir de cellules et de tissus. Les parasites viables se multiplient et leur nombre est évalué après plusieurs jours d'incubation dans la solution nutritive. Ce groupe de méthodes combinées aux tests de microscopie, rendent plus sensible le diagnostic parasitologique. De plus, La culture en combinaison avec l'électrophorèse enzymatique multi-locus (MLEE) permet l'identification et la caractérisation des espèces, voire même des souches de parasite, ce qui est indispensable pour des fins thérapeutiques, éventuellement pour tester la sensibilité des souches isolées aux médicaments disponibles [156].

Classiquement, Les échantillons de différents types sont ensemencés en culture sur milieu Novy Mac-Neal Nicolle (NNN). C'est un milieu diphasique avec une phase solide à base d'un culot de gélose salée avec 10% de sans de lapin défibriné et une phase liquide constitué de l'exsudat produit à partir de la gélose au sang ; c'est dans cette phase liquide que se développent les formes promastigotes. La nature et le volume de cette phase liquide peuvent être supplémentés (milieu RPMI, sérum de veau foetal). D'autres milieux plus riches (milieu Schneider, milieu d'Evans) sont utilisés pour l'isolement de souches de Leishmania, réputées comme étant plus sensibles et difficile à cultiver (*L .braziliensis*) [165].

L'incubation se fait à 24-27 °C. Des températures supérieures peuvent être inhibitrices, c'est la raison pour laquelle il est indispensable de disposer d'étuves réfrigérées, notamment dans

les pays chauds. La vérification est faite une fois par semaine, et la culture n'est déclarée négative qu'à partir de la quatrième semaine après repiquage successifs sur un milieu frais. En cas de positivité, les formes promastigotes flagellées mobiles sont observées sous microscopie [166].

Une méthode de culture micro-capillaire (MCM) a été développée pour le diagnostic de la leishmaniose cutanée. Contrairement à la méthode de culture traditionnelle, MCM est plus rapide, utilise un plus petit échantillon, et a une sensibilité plus élevée pour la détection des promastigotes. Dans les études comparatives, la période moyenne d'incubation nécessaire pour détecter les promastigotes était beaucoup plus courte avec les micro-cultures que pour la culture conventionnelle et nécessitait 2 à 7 jours contre 2 à 30 jours. La haute sensibilité du MCM peut être expliquée par l'utilisation de tubes capillaires, qui concentrent le volume de l'échantillon et fournissent des conditions micro-aérophiles avec un taux de CO2 élevé qui est favorable à la transformation des amastigotes en promastigotes [167].

La méthode de mini-culture, dans laquelle les parasites sont cultivés à l'intérieur des tubes Eppendorf, a également montré de meilleurs résultats que les méthodes de culture conventionnelles [168].

La détection de parasites viables est le principal avantage de la culture. Cependant, elle reste une technique très laborieuse, qui prend beaucoup de temps et exige d'être effectuées immédiatement après l'isolement des tissus. La culture nécessitent aussi des conditions stériles ce qui peut la confronté aux problèmes de contamination diminuant ainsi sa sensibilité [5].

II.3.2. Diagnostic moléculaire

Bien que différentes méthodes moléculaires aient été successivement évaluées pour le diagnostic des leishmanioses (ex : électrophorèse en champ pulsé et électrophorèse enzymatique multilocus), ce sont les techniques basées sur la PCR (Polymerase Chain Reaction) qui constituent actuellement les principales approches de diagnostic moléculaire des chercheurs et des professionnels de la santé [169].

La PCR est considérée comme la technique la plus sensible et la plus spécifique parmi toutes les méthodes appliquées jusqu'à présent pour la détection et l'identification de l'agent causal. Son principe repose sur la détection puis la multiplication de différentes régions d'ADN ou d'ARN du parasite dans une variété d'échantillons expérimentaux ou cliniques en utilisant des amorces et des sondes qui se lient spécifiquement à la région d'intérêt. Son efficacité dépend de la

cible choisie pour l'amplification (région cible : conservée ou variable), du nombre de copies cibles, de la technique d'extraction utilisée, de l'échantillon biologique testé et du protocole de PCR adapté ou développé [170, 171].

Les techniques de ce type servent pour deux objectifs principaux : la détection et la mesure de la charge parasitaire dans les cellules et les tissus (détectent des parasitémies inférieures à un parasite par microlitre) et l'identification des espèces et des sous-espèces afin d'établir un diagnostic précis, ce qui est important dans le choix du bon traitement [5].

a. Détection de Leishmania

Il existe plusieurs variantes de PCR distinctes qu'on peut classifier selon leurs approches comme : «Mid-Tech», «High-Tech» et «Low-Tech» [156].

- **La PCR conventionnelle** :

Les approches « Mid-Tech » sont probablement les plus utilisées et comprennent la PCR classique qui utilise un couple d'amorces ciblant une région spécifique de l'ADN leishmanien. Les amplicons sont résolus par électrophorèse puis visualisés après coloration au bromure d'éthidium sous UV. La technique est effectuée avec plusieurs équipements de laboratoire (un thermocycleur, un réservoir d'électrophorèse, un transilluminateur UV et une caméra) disponibles dans n'importe quel laboratoire de biologie moléculaire standard mais prend généralement beaucoup de temps [159, 156].

La PCR nichée, qui est une modification de la PCR classique, est basée sur l'application de deux paires d'amorces et comprend deux tours. Un ensemble d'amorces internes supplémentaires, spécifique des séquences particulières des premiers amplicons, peut augmenter significativement la sensibilité de la technique. Pour différencier les espèces de Leishmania, la PCR du premier cycle utilisant des amorces universelles (pour les séquences conservées dans toutes les souches testées) devrait être suivie par la PCR du second cycle avec des amorces spécifiques qui amplifient les séquences uniques pour chaque souche testée [172, 173].

- **La PCR en temps réel (RT-PCR) :**

Les approches « high-tech » comprennent la PCR en temps réel (ou PCR quantitative [qPCR]). Cette technique moléculaire qui a révolutionné le diagnostic des pathogènes est considérée comme la future méthode de référence pour le diagnostic moléculaire. Ces dernières années, des tests qPCR basés sur la chimie de SYBR Green ou sur l'hybridation avec des sondes fluorogènes (ex : TaqMan ; transfert d'énergie par résonance de fluorescence [FRET]) ont été

développés et évalués pour la détection, la quantification et même la différenciation des espèces de Leishmania spp. dans divers échantillons cliniques présentant une sensibilité et une reproductibilité élevées [174, 175].

La qPCR est considérée comme un outil utile pour le diagnostic de Leishmania, la surveillance pendant le traitement, le développement de nouveaux médicaments, la comparaison de l'efficacité des médicaments ou des schémas prophylactiques, et pour des études épidémiologiques. En ce qui concerne le diagnostic de la leishmaniose, l'étude cinétique de la parasitémie chez les hôtes immunodéprimés, le diagnostic des rechutes et la quantification de la faible charge parasitaire chez les patients asymptomatiques sont aussi d'un grand intérêt.

Les applications mentionnées ci-dessus font de qPCR une alternative intéressante à la PCR conventionnelle dans le diagnostic de routine [176].

Les produits de RT-PCR sont analysés pendant leur amplification (d'où PCR en temps réel). Dans ce cas, la réaction est effectuée dans un seul Mix contenant tous les réactifs en une seule étape (tout-en-un) et la détection de la fluorescence se fait dans un tube fermé, ce qui diminue le risque de contamination en laboratoire par les amplicons. La technique est rapide et très performante, mais les équipements sont relativement chers et les coûts de fonctionnement restent élevés [156].

- **Les approches moléculaires simplifiées (alternatives de la PCR)** :

Étant donné que la PCR est restreinte à des laboratoires bien équipés et qu'il y a un besoin de simplification, de standardisation et d'optimisation du test PCR. Les outils décrits ci-dessous peuvent constituer une bonne alternative pour le diagnostic rapide et simple ainsi que pour les études épidémiologiques de la leishmaniose dans les zones endémiques. Ces approches qualifiées de « low-tech » se réfèrent à des méthodes PCR simplifiées pour une utilisation en laboratoire avec un équipement minimal. La simplification peut potentiellement être réalisée aux deux étapes principales du protocole PCR : amplification de la cible et détection des produits PCR [177, 178, 156].

- **L'amplification isotherme à médiation en boucle (LAMP),** nouvelle méthode d'amplification de l'ADN sous isotherme, représente une voie prometteuse. Pour les deux étapes, elle ne nécessite qu'un simple bain-marie pour l'amplification. La détection des amplicons peut se faire visuellement en utilisant le colorant SYBR-green I qui devient vert en présence de produits amplifiés et reste orange en son absence. Le test a été développé principalement pour détecter

Trypanosoma spp, *Plasmodium spp*, *Mycobacterium spp* et *Filaria spp*. Les résultats obtenus à partir de plusieurs études pour la détection de Leishmania sont encourageants. Cette méthode, beaucoup plus rapide que la PCR conventionnelle ou nichée, peut être appliquée dans des conditions de terrain et montre une haute spécificité et sensibilité [179, 180, 181].

- **La simplification de la détection de *Leishmania* par PCR-ELISA**. C'est une méthode d'hybridation inverse basée sur la capture des amplicons de PCR par des sondes spécifiques immobilisées dans des puits de microtitrage ELISA et une visualisation colorimétrique. Dans une étude, la PCR-ELISA dans des échantillons de sang de patients de LV séronégatifs a été évaluée. Elle présente une sensibilité et une spécificité plus élevées que la PCR conventionnelle. D'autres chercheurs ont également évalué l'utilisation de la technique dans des échantillons sanguins de patients atteints de LV et co-infectés par le VIH où la PCR-ELISA a été jugée hautement sensibles [182, 183].

- **L'oligochromatographie-PCR (OC-PCR)**, une méthode plus récente, représente une alternative plus prometteuse. Cette technique nécessite un cycleur PCR et un bain-marie, et les produits de PCR sont visualisés en 5 min sur une bandelette réactive par hybridation avec une sonde conjuguée à l'or. La PCR-OC s'est avérée très sensible pour le diagnostic de *Leishmania* sur des échantillons de sang de patients de LV (sensibilité 96,4% et spécificité 88,8%) [184].

- **L'amplification quantitative des séquences d'acides nucléiques (QT-NASBA)** s'est avérée être un test très sensible et spécifique en microbiologie. Plusieurs tests QT-NASBA ont été développés pour la détection de Leishmania dont ils sont combinés à l'électro-chimiluminescence (ECL) et à l'oligochromatographie (OC) pour la détection des produits de NASBA. Ce test est basé sur l'amplification des séquences d'ARN ribosomique 18S simple brin. Cette cible est très efficace pour le diagnostic de la leishmaniose car chaque parasite contient un grand nombre de copies du gène 18SrRNA et le cytoplasme est supposé contenir environ 104 copies d'ARNr. De plus, la cible est présente chez toutes les espèces de *Leishmania* et ne varie pas entre les différentes espèces, ce qui permet une sensibilité et une quantification élevées de toutes les espèces d'une manière similaire. Cependant, cette cible présente une forte similitude avec la séquence du gène de l'ARNr 18S des organismes *Endotrypanum, Crithidia, Wallaceina et Leptomonas*, ce qui peut entraîner des résultats faussement positifs, en particulier chez les patients immunodéprimés. Le fait que la NASBA détecte l'ARN en fait un outil moléculaire d'une grande importance pour la mesure des parasites viables. En conséquence, son application rend possible l'évaluation de l'efficacité des

traitements médicamenteux, la prédiction des résultats du traitement et le suivi de l'émergence de la pharmacorésistance [185, 186, 187, 188, 177].

b. Identification de l'espèce de Leishmania

Les outils disponibles pour l'identification des espèces et l'analyse phylogénétique comprennent principalement : le séquençage d'ADN, l'analyse RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism), et les techniques nouvelles telles que MLST (Multilocus Sequence Typing) et le typage MLMT (Multilocus Microsatellite Typing). La technique MLST est considérée comme l'approche phylogénétique la plus puissante et sera une meilleure alternative à l'électrophorèse enzymatique multilocus (MLEE), qui représente l'étalon-or pour l'identification des parasites Leishmania aux niveaux spécifique et sub-spécifiques ainsi pour les études de la diversité génétique. Cependant, cette dernière présente plusieurs inconvénients, y compris la nécessité d'une culture de masse des parasites *Leishmania* et une grande quantité de protéines. Elle prend beaucoup de temps, est laborieuse, coûteuse et techniquement exigeante [189].

II.3.3. Diagnostic sérologique

Plusieurs approches sérologiques sont couramment utilisées dans le diagnostic des leishmanioses. Elles sont basées sur la mise en évidence indirecte des parasite Leishmania par la détection des anticorps circulants suite à une réponse immunitaire humorale spécifique. Une large gamme de tests différents au point de vue de la sensibilité et la spécificité est disponible pour le diagnostic de la LV. Cependant, ces tests sont rarement utilisés pour le diagnostic de la LC car le nombre d'anticorps circulant contre les parasites causant la forme cutanée tend à être faible, ce qui peut influencer la sensibilité et la spécificité, en particulier dans les zones où les réactions croisées sont répandues [190, 156].

a. ELISA (Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay)

Cette technique immunologique, largement utilisée dans le sérodiagnostic de la LV, est basée sur la détection chez l'hôte, soit d'antigènes de Leishmania par l'utilisation d'anticorps anti-Leishmania ou bien la détection des anticorps anti-Leishmania par l'antigène total de promastigotes lysés conjugués à une enzyme (phosphate ou peroxydase). Cependant, la réaction immunologique croisée de Leishmania avec *Trypanosoma cruzi* pose un sérieux problème mais l'utilisation des anticorps monoclonaux spécifiques dirigés contre *Leishmania* pourraient résoudre ce problème. En outre, la production et l'identification d'antigènes recombinants, plus

précisément, l'antigène rK39 (protéine recombinante ressemble à une partie d'une protéine de 230 kDa de la famille des kinésines, codée par l'ADN kinétoplastique de Leishmania) montre des résultats prometteurs. La réactivité avec les autres trypanosomatides est négative et la présence de l'anticorps, anti-rK39, indique une infection active [128, 129, 130, 194].

b. Western blot (WB) ou l'immunoempreinte

C'est une technique de choix en matière de sensibilité et de spécificité. Elle détecte des anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques des différentes espèces de *Leishmania.* Elle s'est avérée plus adaptée au sérodiagnostic de la leishmaniose cutanée anthroponotique que le test ELISA. Elle est proposée non seulement comme méthode de confirmation, mais également pour le suivi sérologique des patients sous traitement. La possibilité qu'elle offre de détecter les infections asymptomatiques lui confère un intérêt épidémiologique certain [195, 196].

c. Les tests rapides

Des tests immunologiques sont disponibles dans le commerce et deviennent de plus en plus des tests de référence pour un diagnostic rapide et non invasif. Ils ont une sensibilité et une spécificité élevées, ils sont faciles à utiliser et requièrent une expertise technologique minimale. Ils détectent la présence d'anticorps anti-*Leishmania* dans le sang, le sérum ou l'urine [156].

Le test d'agglutination directe (DAT) peut être effectué sur du sang ou du sérum, en mesurant le titre des complexes immuns. Le titre de seuil choisi pour définir un test positif est crucial pour une analyse correcte. En termes de rapidité, un test basé sur la jauge d'antigène recombinante K39 a été aussi utilisé avec succès sur le terrain ; deux gouttes de sang suivies de deux gouttes de tampon placées sur le tampon de la jauge sont incubées pendant environ 5 minutes. Le test est positif lorsque les deux bandes, une bande de contrôle et une bande de test, sont apparues dans les 5 minutes. Un test d'agglutination au latex (LAT) basé sur la détection d'un antigène leishmanien dans l'urine chez les patients atteints de LV s'est avéré aussi utile dans le suivi du traitement [197, 198].

Le test cutané de Monténégro (MST ; Monténégro Skin Test) pour le diagnostic LC est parfois utilisé en raison de sa simplicité d'utilisation, de sa grande sensibilité et de sa spécificité. Les principaux inconvénients du MST sont la nécessité d'installations de culture pour produire l'antigène MST ; l'impact des préparations d'antigènes différentes sur la sensibilité des tests et la non distinction entre les infections actives et antérieures. Le MST n'est pas utilisé pour le

diagnostic LV, puisque les patients développent une forte immunité à médiation cellulaire spécifique de *Leishmania* seulement lorsqu'ils sont guéris [199].

L'estimation de la présence d'antigènes de *Leishmania* et les taux d'anticorps anti-*Leishmania* circulants chez l'hôte ne reflètent pas la charge parasitaire réelle, car, la présence d'anticorps contre les parasites dépend fortement de la réponse individuelle et de l'état de santé général de l'hôte. En raison de ce fait, le diagnostic, obtenu avec des tests basés sur l'immunodétection, devrait être confirmé par d'autres méthodes.

II.4. Traitement

Un agent anti-leishmanien idéal devrait être efficace, sûr, facilement administré et abordable. En pratique, cependant, aucun agent de ce type n'est disponible. Le choix du traitement est influencé par la disponibilité de médicament particulier dans le pays affecté et les patients doivent être orientés vers des centres spécialisés ayant de l'expérience [158].

Les médicaments qui ont été développés pour traiter la leishmaniose peuvent être divisés en plusieurs groupes (Tab. 11). Les médicaments de première ligne sont dérivés de l'antimoine pentavalent (stibogluconate de sodium et de l'antimoniate de méglumine). Ils sont utilisés dans le traitement de toutes les formes cliniques de leishmaniose à la fois dans l'Ancien et dans le Nouveau Monde et ils constituaient le traitement standard de la LV depuis les années 1940 en raison de leur faible cout. L'expérience thérapeutique par les antimoniés depuis près de 70 ans a indiquée des taux d'efficacité de > 90-95% et de faibles taux de mortalité et de rechute. Cette efficacité, cependant, diffère significativement selon la forme clinique de la leishmaniose, les espèces de *Leishmania* et la région géographique. Les principaux inconvénients des antimoniés comprennent : la voie d'administration intramusculaire avec des calendriers prolongés (20 mg / kg pendant 21-30 jours) ; leur toxicité potentielle exprimée par des effets secondaires transitoires mais parfois mortels (ex : les arythmies cardiaques, l'augmentation des transaminases hépatiques sériques, la pancréatite et la pneumonie) ; ainsi que les taux croissants de résistance observés au cours des deux dernières décennies en Europe, en Asie et en Amérique du Sud. Cela a conduit à leurs remplacement par des médicaments alternatifs tels que l'amphotéricine B et ses dérivés liposomaux, et le pentamidine [119, 6, 200].

L'amphotéricine B a été introduite au début des années 1960. Le médicament induit la formation de pores aqueux dans la membrane parasitaire et possède une excellente activité

leishmanicide. Les inconvénients de l'amphotéricine B sont : sa faible solubilité dans l'eau ; sa biodisponibilité médiocre et sa toxicité qui peut être grave occasionnellement. Ces effets toxiques de l'amphotéricine B ont été largement améliorés avec l'avènement des formulations lipidiques de ce médicament. De plus, suite à la tarification progressive des formulations lipidiques de l'amphotéricine B, celles-ci sont maintenant les mieux préférées en raison de la réduction drastique du séjour hospitalier et d'un profil de sécurité plus favorable [201, 202].

La pentamidine est utilisée dans le traitement de la leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse dans le Nouveau Monde. Une gamme de médicaments alternatifs comprenant la miltéfosine, la paromomycine, les azoles, l'azithromycine, l'allopurinol, la dapsone et la rifampicine ont été récemment introduits [203].

Les régimes combinés peuvent être préférés dans les zones de forte résistance et chez les individus infectés par le VIH. Pour la LC le traitement est habituellement offert pour les lésions multiples ou grandes ou potentiellement défigurantes qui ont peu de chance de guérir spontanément. La thermothérapie, la cryothérapie, les injections intralésionnelles d'antimoniaux ou l'application topique de crème paromomycine sont des options thérapeutiques alternatives dont l'efficacité varie entre les différentes espèces de *Leishmania* [204].

Cependant, l'efficacité des substances diffère radicalement en fonction de la forme clinique de la leishmaniose, de l'espèce *Leishmania* et de la région géographique. Ainsi, il existe toujours un besoin continu de nouvelles substances chimiques avec un effet leishmanicide et pour des systèmes d'administration optimisés [203].

En Afrique du Nord, les composés antimonaux pentavalents restent le traitement de première intention contre les formes à la fois cutanées et viscérales de la leishmaniose. Cependant, leur efficacité est actuellement menacée par l'émergence d'une résistance à l'antimoine [205].

Au Maroc, le protocole de traitement du LC recommandé par le ministère de la Santé est de 20 mg de sb5+/kg/j, sans jamais dépasser 850 mg par jour (2 ampoules) pendant 15 jours par injection intramusculaire en cas de lésions multiples, dépassant 4 cm de diamètre ou si la lésion est localisée au visage. Pour les lésions simples (nombre de lésions est inférieur à 5 et le diamètre est inferieur à 4 cm), le ministère de la Santé recommande l'administration intradermique (intralésionnelle) de 1 à 3 ml de Glucantime deux fois par jusqu'à guérison complète, obtenue généralement en 3 à 4 semaines. La quantité à injecter dépend de la taille de la lésion.

L'infiltration doit être réalisée sur les bords, dans les zones inflammatoires périphériques, de façon à couvrir tout le pourtour de la lésion et en évitant de diriger l'aiguille vers le centre. Pour la LV, le schéma thérapeutique appliqué est celui recommandé par l'Organisation mondiale de la santé. Il consiste en une injection intramusculaire de 20 mg de Sb (V) / kg / jour pendant 28 jours [206].

Tableau11. Médicaments utilisés pour traiter les différentes formes de leishmaniose [6]

Traitement	Voie d'administration	Mode d'action sur le parasite Leishmania	Effets indésirables	Avantages et inconvénients
Antimonials pentavalents : **- Stibogluconate de sodium** **- Antimoniate de méglumine**	Im/Iv: LV, LC, LMC. Il: CL	Inhibition de la glycolyse et de l'oxydation des acides gras. Inhibition dose dépendante de la formation d'ATP et de GTP.	Pancréatite Leucopénie Thrombocytopénie Arythmie cardiaque	Moins chers ; Induction de résistance.
Amphotéricine B et formulations lipidiques	Iv: LV, LC, LMC,	Formation de pores dans la membrane cellulaire et inhibition de sa synthèse	Fièvre, frissons, douleur osseuse, néphrotoxicité	Moins toxique ; Plus cher ; Efficacité variable
Paromomycin	Im : LV, LC	Interférence possible avec la synthèse de l'ARN et la perméabilité de la membrane	Douleur, érythème, hépatotoxicité, cloques	Combinaison avec les antimoniaux très efficace pour LV en Inde
Allopurinol	Orale: LV, LC	Interférence avec la synthèse des protéines	Eruption	Inefficace en monothérapie
Dérivées d'Azole: - **Fluconazole** - **Ketoconazol** - **Itraconazole**	Orale : LC	Inhibition de la 14a-lanostérol déméthylase nécessaire à la biosynthèse de l'ergostérol	Hépatotoxicité	Efficacité incohérente entre les espèces.
Analogues d'alkylphosphocoline: Miltefosine	Orale : LV, LC	Altération de la synthèse de l'ancre glycosylphosphatidylinositol, du métabolisme des lipides de l'éther, de la transduction du signal et de l'acyl-coenzyme A acyl-transférase spécifique d'alkyle	Troubles gastro-intestinaux, toxicité hépatorénale, tératogénique: contre-indiquée pendant la grossesse	Emergence de résistance ; Taux de guérison élevés en combinaison avec la paromomycine ou après l'amphotéricine B liposomale.

Im : Intramusculaire ; Iv : Intraveineuse, Il : Intralésionnelle

II.5. PROPHYLAXIE

La prophylaxie contre les leishmanioses comprend :

II.5.1. Prophylaxie individuelle

Les mesures prophylactiques individuelles aspirant à l'éviction de la piqûre des phlébotomes et ce, au moyen d'installation de moustiquaires.

- Utilisation de moustiquaires à mailles fines pour protéger les pièces et les lits.
- Utilisation de produits répulsifs tels que le DEET (N.N-diethyl-m-toluamide) et l'hexaméthylène benzamide. Ces deux mesures sont particulièrement utiles pour la protection personnelle des gens qui visitent les zones d'endémie.
- L'élimination ; autour des habitations ; des déchets ; ordures et matières organiques ainsi que des briques ; bois de chauffage ou autres matériaux sur lesquels les phlébotomes peuvent se poser.

II.5.2. Prophylaxie collective

La prophylaxie collective se base sur trois actions :

☞ *Action sur le réservoir du parasite*

La lutte contre le réservoir qui repose sur :

-Le diagnostique et le traitement des malades

-Le dépistage de la leishmaniose canine, l'abatage des chiens errants et infestés est la méthode de choix de lutte contre le réservoir canin.

-La neutralisation du rongeur au niveau de son biotope assurant la collecte, le conditionnement et l'élimination des déchets et des ordures solides et liquides, soit par la destruction des terriers qui sont des microsites d'infestation du phlébotome et l'utilisation de rodonticide.

Figure 22 : Photos des actions de lutte contre les rongeurs (SIAP)

Action sur le phlébotome vecteur

Elle est basée sur :

L'élimination des gîtes larvaires effectifs ou potentiels de phlébotomes.

La lutte imagocide qui peut être menée par des opérations d'aspersions intra-domicilaires d'un insecticide à effet rémanent couvrant la période de transmission.Ces actions ont pour objectifs la réduction de la densité du phlébotome vecteur et l'arrêt de la transmission de la maladie [206].

II.5.3. Vaccination

Il n'y a pas de vaccin efficace disponible pour l'immunisation prophylactique contre les leishmanioses. Jusqu'à présent, la seule vaccination fiable contre les leishmanies était limitée à la protection de l'Homme contre *L.tropica* et *L.major*, par infection préalablement provoquée à la seringue. Les promastigotes sont injectés dans le bras ou une autre partie du corps.

L'infection suit un cours naturel et après guérison, l'individu est solidement immunisé contre une infection postérieure avec les deux leishmanies. Ce type d'immunisation a été pratiqué sur une échelle limitée dans des régions hyper-endémiques de LC ; elle doit être seulement utilisée pour l'Homme se déplaçant dans des zones à haut risque. Il faut approximativement 3 mois avant que l'immunité soit acquise.

Les vaccins de première génération consistent en organismes leishmaniens tués mélangés avec une faible concentration de BCG comme adjuvant. Différentes préparations utilisant des

promastigotes soit entiers (autoclavés) soit détruits par les ultrasons sont actuellement soumises à des essais pour l'immunisation contre les leishmanies de la LC chez l'Homme et contre la LV chez l'Homme et le chien. Des sous-unités thérapeutiques, candidates pour un vaccin, consistant en plusieurs antigènes clonés, l'un étant un puissant adjuvant, ont récemment été utilisées chez l'Homme au Brésil pour traiter *L.braziliensis* mucosal résistant au médicament.

Les vaccins de seconde génération, qui sont actuellement au stade de pré-développement, consistent en une leishmanie génétiquement modifiée incapable de produire la maladie, en molécules recombinantes ou leurs ADN correspondant, ou en organismes recombinants portant des gènes de leishmanie et exprimant les antigènes du parasite [207].

III. Recommandations proposées

A l'issu de notre étude nous jugeons nécessaires de proposer quelques recommandations par rapport à la leishmaniose :

- Accentuer les efforts sur les facteurs physiques de lutte contre les leishmanioses (élimination des dépôts de fumier, drainage des eaux stagnants,…) ;
- Lutter contre la pullulation de *M. shawi* dans les cultures céréalières en collaboration avec les services d'agriculture par des compagnes organisés de Mars à Juin de chaque année ;
- Exiger une étude d'impact sanitaire des projets de mise en valeur agraires afin de prévenir de nouvelles extensions des LCM ;
- Lutter contre la pullulation de *P. Papatasi* en éliminant les sources d'infestation de proximité (dépôts de fumiers, ordures, Oued…) ;
- Assurer des opérations systématiques de salubrité publique et d'hygiène du milieu ;
- Organiser d'avantage de compagne de dépistage actif des cas de leishmanioses notamment dans les régions rurales ;
- Mettre en place un site sentinelle de surveillance épidémiologique des leishmanioses au sein des centres de santé ;
- Sensibiliser les populations exposées en matière d'épidémiologie pour une meilleure connaissance de la maladie, de sa transmission et des moyens de prévention.

Conclusion

La région de Tata continue à enregistrer des chiffres élevés de leishmanioses surtout la LC, et ce malgré la lutte déployéepar le ministère de la Sante depuis le début de l'épidémie.

L'homme joue le rôle principal dans la transmission de cette parasitose par la fréquence de ses déplacements, par le manque d'hygiène ainsi que la pauvreté et l'insalubrité de ses habitations.

Par ailleurs, les dernières données appuient fortement l'hypothèse de l'existence d'un réservoir animal qui maintiendrait active la transmission du parasite notamment dans les zones rurales à faible densité humaine.

Ainsi, il est recommandé de mener des enquêtes sur le terrain autour de ce foyer épidémique, de s'intéresser de prés au réservoir de cette parasitose et aux modalités de lutte anti-leishmanienne et l'adapter au mode de vie des habitants de la région.

Résumé

Résumé

Les leishmanioses sont un groupe de maladies parasitaires dues à des protozoaires flagellés appartenant au genre Leishmania. Ces parasites affectent de nombreuses espèces de mammifères, dont l'Homme, auxquelles ils sont transmis par la piqûre d'un insecte vecteur, le phlébotome.

Elles sont endémiques dans plusieurs pays de la région méditerranéenne. Au Maroc, elle constitue un problème de santé publique persistant malgré l'élaboration et l'exécution d'un programme de lutte contre cette maladie.

Notre travail est une étude prospective, portant sur les cas de leishmanioses observés dans la province de TATA d'une période de 1 an (du 01/10/2018 au 01/10/2019). Cette étude a comme objectif la mise au point sur le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique de cette affection avec une comparaison analytique avec d'autres travaux et recherches.

431 cas de leishmaniose humaine ont été colligés dont 429 cas de leishmaniose cutanée (LC) et 2 cas de leishmaniose viscérale (LV).

La tranche d'âge la plus touchée par la leishmaniose la plus touchée est celle comprise entre 10-15 avec 156 cas (36,19%) soit une moyenne d'âge de 4 ans. De même qu'une prédominance du sexe masculin a été constatée avec 59% d'hommes contre 41% de femmes.

La majorité des cas a été enregistrée dans le milieu rural. La commune la plus touchée est KASBAT SAM avec un total de 278 cas, soit 64,5% de total des cas observés.

Le nombre de cas de la leishmaniose dans le sud-est du Maroc continue de susciter l'inquiétude du ministère de la santé. Les autorités concernées ont instauré un programme de surveillance et de lutte visant la baisse du nombre et la limitation de la propagation géographique de la LC. Les mesures entreprises dans le cadre de ce programme ont été évaluées de façon permanente afin de les développer et de les adapter au caractère évolutif de la leishmaniose dans la province.

Abstract

Leishmaniasis is a group of parasitic diseases caused by Flagellate protozoa belonging to the genus Leishmania. These parasites affect many mammal species, including humans, to which they are transmitted by the bite of a vector insect, the sandfly.

They are endemic in several countries of the Mediterranean region. In Morocco, it constitutes a persistent public health problem despite the development and implementation of a program to control this disease.

Our work is a prospective study, dealing with cases of leishmaniasis observed in the province of TATA for a period of 1 year (from 01/10/2018 to 1.10.2019).

This study aims to focus on the profile epidemiological, clinical and therapeutic aspects of this condition with analytical comparison with other works and researches.

431 cases of human leishmaniasis were collected including 429 cases of cutaneous leishmaniasis (LC) and 2 cases of visceral leishmaniasis (LV).

The age group most affected by leishmaniasis is between 10-15 and 156 cases (36.19%), an average age of 4 years . as well as predominance of the male sex was found with 59% of men against 41 % of women .

The majority of cases have been recorded in rural areas. The most affected municipality is KASBAT SAM with a total of 278 cases, (64,5%) .

The number of leishmaniasis cases in southeastern morocco continues to be a source of concern for the ministry of health .the authorities concerned have instituted a monitoring and control program aimed at reducing the number and limiting the gepgraphical spread of the LC. Measures under this program have been permanently evaluated in order to develop and adapt them to the changing nature of leishmaniasis in the province

ملخص

داء الليشمانيات هو مجموعة من الأمراض الطفيلية التي تسببها البروتوزوا المغطى بالجلد والتي تنتمي إلى جنس الليشمانيا. تؤثر هذه الطفيليات على العديد من أنواع الثدييات ، بما في ذلك البشر ، والتي تنتقل إليها بواسطة لدغة ناقلات الحشرات ، الذبابة الرملية.

وهي مستوطنة في العديد من بلدان منطقة البحر الأبيض المتوسط. في المغرب ، تشكل مشكلة صحية عامة مستمرة على الرغم من تطوير وتنفيذ برنامج لمكافحة هذا المرض.

عملنا هو دراسة مستقبلية ، تتناول حالات داء الليشمانيات التي لوحظت في مدينة طاطا لمدة سنة واحدة (من 2018/10/01 إلى 2019/10/01). الغرض من هذه الدراسة هو التركيز على البيانات الوبائية والسريرية والعلاجية لهذه الحالة مع مقارنة تحليلية مع الدراسات والبحوث الأخرى.

تم جمع 431 حالة من داء الليشمانيات البشري بما في ذلك 429 حالة من داء الليشمانيات الجلدي وحالتين من داء الليشمانيات الحشوي

تتراوح الفئة العمرية الأكثر تضررا من داء الليشمانيات بين 10-15 وذلك بتسجيل 156 حالة (36.19 ٪) ، بمتوسط عمر 4 سنوات. وكذلك لوحظ هيمنة الجنس الذكوري مع 59 ٪ من الذكورمقابل 41 ٪ من الإناث.

تم تسجيل غالبية الحالات في المناطق القروية،حيث أن الجماعةالأكثر تضررا هي "قصبة سيدي عبد الله بن مبارك" مع ما مجموعه 278 حالة ، أو 64.5 ٪ من إجمالي الحالات التي لوحظت.

عدد حالات داء الليشمانيات في جنوب شرق المغرب مستمرلإثارة قلق وزارة الصحة. وضعت السلطات المعنية برنامجًا للرصد والمراقبة يهدف إلى تقليل عدد وقيود الانتشار الجغرافي لـالليشمانيا الجلدية.
تم تقييم التدابير في إطار هذا البرنامج بشكل مستمر لتطوير والتكيف مع الطبيعة المتطورة لداء الليشمانيا.

Bibliographie

1. **World Health Organization (WHO).**
Control of the leishmaniases. WHO Technical Report No. 949. 2010. 186 p.
2. **Iguermia S, Harmoucheb T, Mikou O, Amarti A, Mernissi F Z.**
Leishmaniosecutanéomuqueuse au Maroc, témoin d'un changement dans l'écologie du parasite ?Médecine et maladies infectieuses 2011 ; 41 : 47-52.
3. **Dedet J-P, Carme B, Desbois N, Bourdoiseau G, Lachaud L, Pratlong F .**
Épidémiologie des leishmanioses autochtones en France métropolitaine et d'outre-mer, Presse Med (2013), http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2013.03.010.
4. **Savoia D.**
Recent updates and perspectives on leishmaniasis. J Infect Dev Ctries, 2015 ; 9(6):588-596.
5. **Kobets T, Grekov I and Lipoldová M.**
Leishmaniasis: Prevention, Parasite Detection and Treatment. Current Medicinal Chemistry, 2012; 19(10): 1443-1474.
6. **Pace D.**
Leishmaniasis. Journal of Infection, 2014 ; 69: 10-18.
7. **World Health Organization (WHO).**
First WHO report on neglected tropical diseases.Working to overcome the global impact of neglected tropical diseases, 2010.
8. **World Health Organization.**
Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva. WHO technical report series, March 2010; 949: 22-26.
9. **Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P.**
Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence.PLoS ONE, 2012; 7(5).
10. **Hamilton Bailey and. Bishop W.J.**
Leishman-Donovan Bodies and Donovaniasis: Sir William Boog Leishman, 1865-1926 & CHARLES DONOVAN, 1863-1951. Brit. J. vener.Dis. 1959; 35: 8-9.
11. **Organisation Mondiale de la Santé.**
Investir pour réduire l'impact mondial des Maladies Tropicales Négligées. Troisième rapport de l'OMS sur les maladies tropicales négligées, 2015 : 118-126.
12. **Aoun K & Bouratbine A.**
Cutaneous Leishmaniasis in North Africa.Parasite, 2014; 21(14).
13. **Achour Barchiche N, Madiou M.**
Recrudescence des leishmanioses cutanées : à propos de 213 cas dans la wilaya de Tizi-Ouzou. Pathologie Biologie **2008** ; xxx : 1-6.
14. **J Zait H, Hamrioui B.**
Leishmanioses cutanées en Algérie Bilan de 386 cas diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger de 1998 à 2007. Revue francophone deslaboratoires MAI 2009 ; (412) : 33 – 39.
15. **Rhajaoui M.**
Les leishmanioses humaines au Maroc : une diversité nosogéographique**.** Pathologie biologie **2011;** 59: 226 – 229.

16. Laamrani El Idrissi A, Lyacoubi M, Ayoujil M, Mouki B, Barkia A, Lhayati M.
Lutte contre les leishmanioses. Guide des activités 2010.

17. Hachicha L, Sellami M, Fourati H, Akrout R, Hdiji N, Baklouti S.
Leishmaniose cutanée au cours de la polyarthrite rhumatoïde. Revue de médecine interne 2009 ; 30 : 609-612.

18. HARRAT Z, ADDADI K, Belkaid M, Tabet-Derraz O ;
La leishmaniose viscérale en Algérie : Recensement des de leishmaniose viscérale (Période 1985-1990). Bulletin de la société de pathologie exotique 1992 ; 85 : 296-301.

19. BOURATBINE A, AOUN K, Chahed M.K, Ben Ismail R.
Données épidémiologiques sur la leishmaniose viscérale infantile en Tunisie en 1993. Méd. Mal infect.1998 ; 28 : 446-7.

20. MAHJOUB M, JRAD T, Handous A, Romdhane S.
Leishmaniose viscérale infantile. Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 : 1036.

21. OMS. (2011).
La Lutte Contre Les Leishmanioses Rapport De La Reunion Du Comtie OMS D'experts De La Lutte Contre Les Leishmanioses. Organisation Mondiale de la santé. (2016, juin 3).Relevé épidémiologique hebdomadaire. OMS. Consulté à l'adresseISSN 0049-8114.

22. Ministère de la santé Marocaine. (2014).
Résumé Stratégie sectorielle 2012-2016.pdf. Established by AMFYMAZ Corporation in Rabat 20.08.2014

23. Ministère de la santé Marocaine. (2018).
Bulletin d'épidémiologie et de santé publique (Juillet 2018). Volume 56. N° 76-1.pdf. Consulté à l'adresse ISSN: 08518238

24. Rhajaoui M .
Les leishmanioses humaines au Maroc : une diversité nosogéographique. Pathologie Biologie.2011; 59 : 226-229.

25. Guessous-Idrissi N,Berrag B, Riyad M, Sahibi H, Bichichi M, Rhalem A.
Leishmania tropica: etiologic agent of a case of visceralizing canine leishmaniasis in north Morocco. Am J Trop Med & Hyg.1997; 57:172-3.

26. Rioux JA, Lanotte G, Petter F, Derreure J, Akalay O, Pratlong F,et al.
Les leishmanioses cutanées du bassin méditerranéen occidental. Leishmania. Taxonomie et phyllogenèse. Application éco-épidémiologiques. Coll. Int. CNRS/Inserm 1986 p:365-95.

27. Rioux Ja, Petter F, Akalay O, Lanotte G, Ouazzani A, Seguignes M, et al.
meriones shawi, réservoir de leishmania major dans le sud marocain. C R seances acad sci paris.1982; 294:515-7.

28. Marty P, Pratlong F, Lanotte G, Rioux JA, Lacour JP.
Cutaneous leishmaniasis due to Leishmania tropica in young Moroccan child observed in Nice France. Trans Roy Soc Trop Med Hyg.1987; 83:510.

29. Guilvard E, Rioux JA, Gallego M, Pratlong F, Mahjour J, Martinez-Ortega E, et al.
Leishmania tropica au Maroc. Ann Para Hum Comp.1999; 66(3): 96-9.

30. **Bichichi M, Guessouss-Idrissi N.**
Isoenzyme characterization of Leishmania tropica in the emerging epidemic focus of Taza (North Morocco): epidemiological corollaires. Trans Roy Soc Trop Med & Hyg.1999; 92: 660-3.

31. **Rhajaoui M.**
*Leishmaniases in Morocco: Leish-Med metting on Molecular epidemiology of leishmaniases. Irbid, Amman, **2005.***

32. **Laamrani El Idrissi A, Ayoujil M, Mouki B.**
Lutte contre les leishmanioses Guide des activités. Ministre de la santé. Royaume du Maroc. 1997.

33. **Rhajaoui M.**
Les déterminants éco-épidémiologiques des foyers des leishmanioses cutanées au Maroc. Premières journées sur l'impact des changements climatiques sur l'écologie des espèces animales, la sante´ et la population maghrébine, 2003. Rabat.

34. **Rioux JA, Mahjoub J, Gallego M, J Dereure, J Periere.**
Leishmaniose cutanée humaine à Leishmania infantum Mon 24 au Maroc. Bull Soc Fran Parasito.1996; 14(2).

35. **Rhajaoui M, Abedelmajeed N, Fellah H, Azmi K, Amrir F, Al-jawabreh A, et al.**
Molecular typing reveals emergence of a new clinic-epidemiologic profile of cutaneous leishmanisis in Morocco. Em Infec Dis. 2007.3(9):1358-60.

36. **El Alami S.**
85 années de leishmaniose au Maroc. Thèse de Medecine n°25/09.Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.

37. **Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies.**
Etat d'Avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires 1997 :47-53.

38. **Agoumi A., Rouichi A., Lahrech T.**
Mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale humaine au Maroc (1957-1989). Maroc Med 1991,13; 5-10

39. **Aroui S.**
Profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale dans la région du Gharb-Chrarda-Beni hssen. Thèse de médecine 2006 n°76 Rabat.

40. **Meyruey M., Mallecourt J, et Chaoui R.M.**
Les leishmanioses au Maroc. Bulletin de la société de pathologie exotique1974 ; 67:617-623.

41. **Ministère de santé,Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies.**
Rapport annuel d'activité, Etat d'Avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires 2000 : 47-57.

42. **El Baroudi H.**
Ecoépidémiologie de la leishmaniose viscérale au maroc. Thèse de Médecine n°26/14.Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.

43.

44. Ben Tayeb R, Er-rami M.
Etude épidémiologique de la leishmaniose cutanée dans la province d'Errachidia entre 2012 et 2017. Thèse méd Fes.2019.

45. Sadqi M, Lmimouni B.
Profil épidémiologique des leishmanioses cutanées dans la province de Ouarzazate. Thèse méd Rabat 2013.

46. ABDELLATIFI L, LMIMOUNI B.
Profil épidémiologique de la leishmaniose cutanée dans la province de Taza. Thèse méd Rabat 2015.

47. Ezzaki A, Lmimouni B.
Profil épidémiologique des leishmanioses cutanées dans la ville d'imintanout. Thèse méd Rabat 2014.

48. Jebbouri Y, El haouri M.
Profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif de la leishmaniose cutanée (à propos de 52 cas) Expérience du service de Dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail-Meknès. Thèse méd Fes 2013.

49. MANSOURI D.
La leishmaniose cutanée dans la région d'Annaba. www.facmedannaba.com/communications.

50. MASMOUDI A, AYADI N, et BOUDAYA S.
La leishmaniose cutanée de la face dans la région de Gafsa. Bulletin de la société de pathologie exotique 2005; 98(5): 374-379.

51. KEITA F.
Thèse de pharmacie 2005 La leishmaniose cutanée chez les patients reçus à l'unité biologie du CNAM de janvier 2002 à Octobre 2004. Thèse 2005, Bamako.

52. KEITA S, FAYE O.
Epidémiologie et polymorphisme clinique de la leishmaniose cutanée observée au CNAM. Mali médical 2003; 1: 29-31.

53. KAMBOU S.
Thèse de médecine 1989. Leishmanioses cutanées au Burkina Faso: Analyse Bibliographique à partir de deux cas. Thèse de médecine, n°2, p217.

54. TRAORE K.S, SAWADOGO N.O, TRAORE A, Ouedraogo J.B, Traoré K.L, Guiguemdé T.R et al.
Etude préliminaire de la leishmaniose cutanée dans la ville d'Ouagadougou de 1996- 1998. Bulletin de la société de pathologie exotique 2001; 24(1): 52-55.

55. DEVELOUX M, BLANC L, GARBA S, Mamoudou H, Ravisse P, Cenac A.
Etude clinique et épidémiologique de la leishmaniose cutanée au Niger. Cahiers Santé 1991 ; 1 : 130-134.

56. DEDET J.P, DESJEUX P, et DEROUIN F.
Ecologie d'un foyer de leishmaniose cutanée dans la région de Thiès (Sénégal). Bulletin de la société de pathologie exotique1982; 75: 588-598.

57. EL-SAFI S.H, et PETERS W.
Studies on the leishmaniasis in the Sudan: Epidemic of cutaneous leishmaniasis in Khartoum. Trans R Soc. Trop. Med. Hyg.1991; 85: 44-47.

58. BASSET D, PRATLONG F, Ravel C, Puechberty J, Dereure J, Dedet J.
Les leishmanioses en France : synthèse des données recueillies de 2001 à 2003 au Centre national de référence des Leishmania. Autres zoonoses et encéphalopathies subaiguës spongiformes. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003:p1-4.

59. FENNICHE S, SOUISSI A, BENMOUSLY R, BEN JANNET S, MARRAK H, MOKHTAR I.
La leishmaniose cutanée de l'enfant en Tunisie : Étude rétrospective de 60 cas. Médecine tropicale ; 66 : 456-460.

60. Situation épidémiologique de l'année 2005 sur la base des cas déclarés à l'I.N.S.P.
Relevé épidémiologique mensuel 2005 ; 16 : 11.

61. BASSENNE I, PRATLONG F, Dereure J, Balard Y, Dedet J.P.
La leishmaniose humaine en Cévennes: étude rétrospective 1933-1994. Méd Mal Infect 1997; 27: 591

62. Dedet J-P.
Leishmanies, leishmanioses biologie clinique et thérapeutique. EMC 2001.Maladies Infectieuses 8-506-A-10 :11.

63. SKOURI H, BEN SAID M, El Omri H, Khelif A, Korbi S, Ennabli S.
Kala-azar méditerranéen de l'adulte : A propos de quatre observations tunisiennes. Méd Mad Infect. 1994; 24:1165-1168

64. KHALDI F, ACHOURI E, Gharbi A, Debbabi A, Ben Naceur B.
Leishmaniose viscérale de l'enfant : Etude des cas hospitalisés de 1974 à 1988 à l'hôpital d'enfants de Tunis. Méd.Trop.1991 ; 51 : 143-148.

65. HARRAT Z, BERROUANE Y, Ben Abdesslam S.
La Leishmaniose viscérale en Algérie : évolution de la leishmaniose viscérale dans le foyer de Grande Kabylie. Arch.Inst.Pasteur, Algérie 1992 ; 58.

66. DELAUNAY P, PRATLONG F.
La leishmaniose viscérale de l'enfant dans les Alpes-Maritimes, 1975-2004. Bulletin épidémiologique hebdomadaire 2006 ; 17 :115-117.

67. FERNANDEZ-MIRANDA C, COLINA F, Delgado J.M, Lopez-Carreira M.
Diffuse nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with human immunodeficiency virus and visceral leishmaniasis. The American Journal of Gastroenterology 1993; 88:433-435.

68. SENDINO A, BARBADO F.J, MOSTAZA J, FERNANDEZ-MARTIN J, LARRAURI J, VAZQUEZ-RODRIQUEZ J.
Visceral leishmaniasis with malabsorption syndrome in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. The American Journal of Medecine1990; 89:673-675.

69. ABOUDOURIB M, BOURREHOUAT A.
La leishmaniose viscérale infantile ,Thèse méd Marrakech 2016.

70. Lakhdar Idrissi M, EL Ouardi M, Atmani S, Elarqam L,Bouharrou A, Hida M.
La leishmaniose viscérale infantile : à propos de 209 cas. Journal de pédiatrie et de puériculture 2007, 20 ; 136-141. 22. Balhamitou

71. Zougaghi L, Moutaj R, Chabaa L, Agoumi A.
Leishmaniose viscérale infantile : profil épidémiologique, clinique et biologique. À propos d 93 cas. Arch pediatr 2009 ;16:1513-1518.

72. Tamimy H.
La leishmaniose viscérale infantile (à propos de 73 cas). Thèse de médecine n°89/11.Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.

73. Balhamitou A.
La leishmaniose viscérale infantile à l'hopital provencial de tétouan (à propos de 42 cas). Thèse de Médecine n°46/13. Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

74. BEN-ISMAIL R, BENRACHID M.S.
Epidémiologie des leishmanioses en Tunisie. Maladies tropicales transmissibles. John Libbery Eurotext.Paris.1989 : 73-80.

75. ACHOUR BARCHICHE N, MADIOU M.
Recrudescence des leishmanioses cutanées : à propos de 213 cas dans la wilaya de Tizi-Ouzou. Pathologie Biologie 2009 ; 57 : 65-70.

76. Ben Ismail R et al.
La leishmaniose cutanée zoonotique en Tunisie.Etude du réservoir dans le foyer de Douara. Ann Soc Belg Med Trop.1987; 67: 335-343.

77. Chaara D, Haouas N, Dedet JP, Babba H, Pratlong F.
Leishmaniases in Maghreb: An endemic neglected disease. Acta Tropica.2014. 132:80-93.

78. Calvopina M, Gomez E, Uezato H, Kato H, Nonaka S, Hashiguchi Y.
Atypical clinical variants in new world cutaneous leishmaiasis: disseminated, erysipeloid, and recidivants due to Leishmania panamensis. Am. J. trop. Med. Hyg.2005.73 (2):281-284.

79. Ben Abda I, Aoun K, Ben Alaya N.
Données épidémiologiques, cliniques et parasitologiques actualisées de la leishmaniose cutanée en Tunisie. Revue Tunisienne d'Infectiologie. Oct. 2009; 2: 31-36.

80. Tuon F.F, Neto V.A & Amato V.S.
Leishmania: origin, evolution and future since the Precambrian. FEMS Immunol Med Microbiol, 2008; 54:158-166.

81. Zink A.R, Spigelman M, Schraut B, Greenblatt C.L, Nerlich A.G, Donoghue H.D.
Leishmaniasis in ancient Egypt and Upper Nubia.Emerg. Infect. Dis, 2006; 12(10):1616-1617.

82. Costa M.A, Matheson C, Iachetta L, Llagostera A, Appenzeller O.
Ancient leishmaniasis in a highland desert of Northern Chile.PLoS One, 2009; 4(9):e6983.

83. Manson-Bahr & P. E. C.
Old world leishmaniasis. In F. E. G. Cox (ed.), "The Wellcome Trust illustrated history of tropical diseases". The Wellcome Trust, London, United Kingdom. 1996: 206-217.

84. Cox F. E. G.

History of human parasitology. Clinical Microbiology Reviews, 2002; 15(4): 595-612.

85. Jarry D.M.

Historique des leishmanioses et leurs complexes pathogènes, in DEDET J-P, « Les leishmanioses », Edition Ellipses, Paris, 1999 ; 253 : 13-20.

86. Théodoridès J.

Note historique sur la découverte de la transmission de la leishmaniose cutanée par les phlébotomes. Histoire, 1997 ; 1(1863) : 16-17.

87. Sarrouy C.H., Combe P, Claude R.

Un cas de kala-azar infantile traité par la diamidine. Algérie Médical, 1946 ; 447-448.

88. Nzelu CO, Kato H, Puplampu N, Desewu K, Odoom S, Wilson MD, et al.

First Detection of Leishmania tropica DNA and Trypanosoma Species in Sergentomyia Sand Flies (Diptera: Psychodidae) from an Outbreak Area of Cutaneous Leishmaniasis in Ghana. PLoS Negl Trop Dis, 2014 ; 8(2).

89. Baum M, de Castro EA, Pinto MC, Goulart TM, Baura W, Klisiowicz D do R, et al.

Molecular detection of the blood meal source of sand flies (Diptera: Psychodidae) in a transmission area of American cutaneous leishmaniasis, Paraná State, Brazil. Acta Trop. Elsevier B.V, 2015 ; 143: 8-12.

90. Sogin, M.L.

Early evolution and the origin of eukaryotes. Curr Opin Genêt Dev, 1991; 1(4): 457-63.

91. Stevens J.R. and Gibson W.

The molecular evolution of trypanosomes. Parasitol Today, 1999; 15(11): 432-7.

92. Lainson R & Shaw J.J.

Evolution, classification and geographique distribution.The leishmaniases in Biology and medicine. W. Peters and R. Killick Kendrick, Academic press, London, 1987. Vol 1: 1-120.

93. HIDE M.

Variabilité pathogénique du complexe Leishmania donovani, agent de la leishmaniose viscérale : Etude comparatives des caractères biologiques, génétiques et d'expression génique. Thèse Doctorat en Parasitologie, Université de Montpellier II, France, 2004.

94. Schwenkenbecher JM, Wirth T, Schnur LF, Jaffe CL, Schallig H, Al-Jawabreh A, et al.

Microsatellite analysis reveals genetic structure of Leishmania tropica. Int J Parasitol, 2006; 36: 237-246.

95. Estevez Y.

Activité leishmanicide de plantes issues de la pharmacopée traditionnelle Péruvienne et de molécules de synthèse ; étude relation structure activité. Thèse doctorat en Innovation Pharmaceutique, Université de Toulouse, France, 2009.

96. Paulo PFP, Saraiva EMB et Sacks DL.

The Comparative Fine Structure and Surface Glycoconjugate Expression of Three Life Stages of Leishmania major.Experimental Parasitology, 1991; 72: 191-204.

97. Euzeby J.

Leishmanioses : histoire naturelle. *Médecine et armées*, 1994 ; 22(1) :11-14.

98. Antoine J.C., Lang T., Prina E., Courret N. & Hellio R.
H-2M molecules, like MHC class II molecules, are targeted to parasitophorous vacuoles of Leishmania-infected macrophages and internalize by amastigotes of L. amazonensis and L. mexicana. J Cell Sci, 1999; 112: 2559-70.

99. Lanotte G &Rioux J A.
Fusion cellulaire chez les Leishmania [Kinetoplastida : Trypanosomatidae]. C. R. Acad. Sc. Paris, Ser. III, 1990; 310 : 285-288.

100. Akopyants NS, Kimblin N, Secundino N, Patrick R, Lawyer P, Dobson E.D, Beverley S M and Sacks D.L.
Demonstration of genetic exchange during cyclical development of Leishmania in the sand fly vector.Science, 2009; 324(5924): 265-268.

101. De Meeûs T.
Fonctionnement des foyers de leishmanioses tel que révélé par analyses génétiques. UMR 177 IRD-CIRAD, Centre International de Recherche-Développement sur l'Elevage en zone Subhumide (CIRDES), 2010 :1-10.

102. Rosal Rabes Td, Baquero-Artigao F, García Miguel MJ.
Leishmaniasis cutánea. Pediatría Atención Primaria, 2010 ; 12:263-71.

103. Kamhawi S.
Phlebotomine sand flies and Leishmania parasites: friends or foes? Trends Parasitol, 2006; 22:439-45.

104. Hommel M.
Visceral leishmaniasis: Biology of the parasite. Journal of Infection, 1999; 39(2): 101-111.

105. Handman E.
Cell biology of Leishmania.Adv Parasitol, 1999; 44:1-39.

106. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR, et al.
Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. Nat Med, 2006; 12:682-7.

107. Warburg A, Schlein Y.
The effect of post-bloodmeal nutrition of Phlebotomus papatasi on the transmission of Leishmania major.Am J Trop Med Hyg, 1986; 35: 926-930.

108. Rogers ME, Ilg T, Nikolaev AV, Ferguson MA, Bates PA.
Transmission of cutaneous leishmaniasis by sand flies is enhanced by regurgitation of fPPG. Nature.2004; 430:463-467.

109. Kimblin N, Peters N, Debrabant A, Secundino N, Egen J, Lawyer P, et al.
Quantification of the infectious dose of Leishmania major transmitted to the skin by single sand flies. Proc Natl Acad Sci USA, 2008; 105(10):125-30.

110. Alexander J, Brombacher F.
T-helper 1/T-helper 2 cells and resistance/susceptibility to Leishmania infection: is this paradigm still relevant? Front Immunol, 2012; 3:80.

111. **Wei XQ, Charles IG, Smith A, Ure J, Feng GJ, Huang FP, et al.**
Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase.Nature, 1995; 375(6530):408-11.

112. **Verma S, Kumar R, Katara GK, Singh LC, Negi NS, and Ramesh V, et al.**
Quantification of parasite load in clinical samples of leishmaniasis patients: IL-10 level correlates with parasite load in visceral leishmaniasis. PLoS One, 2010; 5(4): e10107.

113. **Briffod C.**
Revue actuelle en matière de leishmaniose canine. Thèse doctorat en vétérinaire, Université de Toulouse, France, 2011.

114. **Fakiola M, Strange A, Cordell HJ, Miller EN, Pirinen M, Su Z, et al.**
Common variants in the HLA-DRB1-HLA-DQA1 HLA class II region are associated with susceptibility to visceral leishmaniasis. *Nat Genet*, 2013; 45(2):208-13.

115. **Okwor I, Uzonna JE.**
The immunology of leishmania/HIV coinfection.Immunol Res, 2013; 56(1):163-71.

116. **Engwerda CR, Ato M, Kaye PM.**
Macrophages, pathology and parasite persistence in experimental visceral leishmaniasis.Trends Parasitol, 2004; 20(11):524-30.

117. **De Trez C, Magez S, Akira S, Ryffel B, Carlier Y, Muraille E.**
iNOS-producing inflammatory dendritic cells constitute the major infected cell type during the chronic Leishmania major infection phase of C57BL/6 resistant mice. PLoS Pathog, 2009; 5(6):e1000494.

118. **Zhang WW, Matlashewski G.**
Characterization of the A2-A2rel gene cluster in Leishmania donovani: involvement of A2 in visceralization during infection. Mol Microbiol, 2001; 39(4): 935-48.

119. **Depaquit J & Léger N.**
Les phlébotomes (Diptera : Psychodidae : Phlebotominae). In : Duvallet G, Fontenille D & Robert V (Ed.), 2017, Entomologie Médicale et Vétérinaire : 295-320.

120. **Maltezou HC.**
Drug Resistance in Visceral Leishmaniasis.Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010.

121. **Desjeux P, Alvar J.**
Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Ann Trop Med Parasitol*, 2003; 97(Suppl.1):3-15.

122. **Ashkan MM, Rahim KM.**
Visceral leishmanisis in paediatrics: a study of 367 cases in southwest Iran. Trop Doct, 2008; 38(3):186-8.

123. **Braga AS, Toledo Junior AC, Rabello A.**
Factors of poor prognosis of visceral leishmaniasis among children under 12 years of age.A retrospective monocentric study in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil, 2001-2005.Rev Soc Bras Med Trop, 2013; 46(1):55-59.

124. Grech V, Mizzi J, Mangion M, Vella C.
Visceral leishmaniasis in Maltaean 18 year paediatric, population based study. Arch Dis Child, 2000; 82(5): 381-5.

125. Collin S, Davidson R, Ritmeijer K, Keus K, Melaku Y, Kipngetich S, et al.
Conflict and kala-azar: determinants of adverse outcomes of kala-azar among patients in southern Sudan. Clin Infect Dis, 2004; 38(5): 612-9.

126. Molina I, Falco V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, et al.
Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients.J Antimicrob Chemother, 2007; 60: 837-42.

127. Herwald BL, Stokes SL, Juranek DD.
American cutaneous leishmaniasis in U.S. travelers.Ann Intern Med, 1993; 118: 779-84.

128. Ahluwalia S, Lawn SD, Kanagalingam J, Grant H, Lockwood DN.
Mucocutaneous leishmaniasis: an imported infection among travelers to Central and South America. Br Med J, 2004; 329:842-4.

129. Morizot G, Delgiudice P, Caumes E, Laffitte E, Marty P, Dupuy A, et al.
Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? Am J Trop Med Hyg, 2007; 76:48-52.

130. Aara N, Khandelwal K, Bumb RA, Mehta RD, Ghiya BC, Jakhar R, et al.
Clinco-epidemiologic study of cutaneous leishmaniasis in Bikaner, Rajasthan, India.Am J Trop Med Hyg 2013; 89(1): 111-5.

131. Turetz ML, Machado PR, Ko AI, Alves F, Bittencourt A, Almeida RP, et al.
Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil.J Infect Dis, 2002; 186(12): 1829-34.

132. Paniz Mondolfi AE, Duffey GB, Horton LE, Tirado M, Reyes Jaimes O, Perez-Alvarez A, et al.
Intermediate/borderline disseminated cutaneous leishmaniasis. Int J Dermatol, 2013; 52(4): 446-55.

133. Amato VS, Tuon FF, Imamura R, Abegao de Camargo R, Duarte MI, Neto VA.
Mucosal leishmaniasis: description of case management approaches and analysis of risk factors for treatment failure in a cohort of 140 patients in Brazil. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009; 23(9): 1026-34.

134. Pérez-Ayala A, Norman F, Perez-Molina JA, Herrero JM, Monge B, Lopez-Velez R.
Imported leishmaniasis, a heterogeneous group of diseases.J Travel Med, 2009; 16: 395-401.

135. Fsadni C, Fsadni P, Piscopo T, Mallia Azzopardi C.
Laryngeal leishmaniasis in Malta.J Infect, 2007; 54(2): 61-3.

136. Guerra JA, Prestes SR, Silveira H, Coelho LI, Gama P, Moura A, et al.
Mucosal leishmaniasis caused by Leishmania (Viannia) braziliensis and Leishmania (Viannia) guyanensis in the Brazilian Amazon. PLoS Negl Trop Dis, 2011; 5(3): e980.

137. Fairchild G.
The relationships and classification of the phlebotominae (Dipetra: Psychodidae). Ann. Entomol. Soc. Am, 1955; (48): 182-196.

138. **Lewis D, Young D, Fairchild G, Minter D.**
Proposals for a stable classification of the phlebotominae sandflies (Diptera: Psychodidae). Syst. Entomol, 1977; (2): 319-332.

139. **Duckhouse D, Lewis D.**
Family Psychodidae. In: Crosskey RW.(Ed.), Catalogue of the Diptera of the Afrotropical region. British Museum (Natural History), London, 1980; 93-105.

140. **Abonnenc E.**
Les phlébotomes de la region éthiopienne (Diptera: Psychodidae). Cah. ORSTOM, Sér. Ent. Méd. Parasitol, 1972; (14): 69-77.

141. **Abonnenc E, Leger N.**
Sur une classification rationnelle des diptères phlebotomidae. Cahiers de l'ORSTOM, Série Entomologie Médicale et parasitologie 1976 ; (14) : 69-78.

142. **Locksley R M. & Louis J A.**
Immunology of leishmaniasis.*Current opinion in immunology*, 1992; (4): 413-418.

143. **Leng Y J.**
A preliminary survey of phlebotomine sandflies in limestone caves of Sichuan and Guizhou province, south west china, and description and discussion of a primitive new genus: Chinius. Ann. Trop. Med. Parasitol, 1987; (81): 311-317.

144. **Ready PD, Fraiha H, Lainson R, Shaw JJ.**
Psychodopygus as a genus: reasons for a flexible classification of the phlebotomine sand flies (Diptera: Psychodidae). J. Med. Entomol, 1980; (17): 75-88.

145. **Galati E.**
Phlebotominae (Dipetra: Psychodidae) Classificaçao, Morfologia, Terminologia e Identificaçao de Adultos. Apostila. Bioecologia e Identificaçao de phlebotominae. Vol. I. Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil.2013

146. **Depaquit J.**
Molecular systematics applied to Phlebotomine sandflies: Review and perspectives. *Infect. Genet. Evol*, 2014; (28): 744-756.

147. **Bates P A, Depaquit J, Galati E AB, Kamhawi S, Maroli M, McDowell M A, et al**
Recent advances in phlebotomine sand fly research related to leishmaniasis control. Parasites & Vectors, 2015; 8:131.

148. **Moreno E.**
Les insectes et acariens hématophages : Les phlébotomes (Genre Phlebotomus). Mémoire de diplôme d'état de docteur en pharmacie. http://www.fac.pharma.ustrasbg.fr

149. **Niang A-A, Geoffroy B, Angel G, Trouillet J, Killik-Kendrick R, Hervy J-P, et al.**
Les phlébotomes de l'Afrique de l'Ouest. Logiciel d'identification et d'enseignement, IRD edition.2000

150. **Killick-Kendrick R.**
The biology and control of phlebotomine sand flies.Clin. Dermatol, 1999; (17): 279-289.

151. **Wasserberg G., Yarom I., Warburg A.**
Seasonal abundance patterns of the sand fly Phlebotomus papatasi in climatically distinct foci of cutaneous leishmaniasis in Israeli deserts. Med. Vet. Ent, 2003; (17): 452-456.

152. **Léger N, Depaquit J.**
Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission des leishmanioses. Rev. Fr. labo, 2001; (338): 41-48.

153. **Dolmatova A.V, Demina N.A, 1971.**
Les Phlébotomes (Phlebotominae) et les maladies qu'ils transmettent. Cah. ORSTOM Documentation tech. No. 55, p. 289.

154. **Pinto M.C, Campbell-Lendrum D.H, Lozovei A.L, Teodoro U et Davies C.R.**
Phlebotomine sandfly responses to carbon dioxide and human odour in the field. Med.Vet. Entomol, 2001; 15: 132-139.

155. **Dedet JP, Pratlong F.**
Taxonomie des leishmanias et distribution géographique des leishmanioses. Ann Dermatol venereol.2000,127 : 421-4.

156. **Lainson R, Rangel E.**
Lutzomyia longipalpis and the ecoepidemiology of American visceral leishmaniasis, with particular reference to Brazil – A review. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2005; 100: 811-827.

157. **Reithinger R & Dujardin J C.**
Molecular Diagnosis of Leishmaniasis: Current Status and Future Applications. Journal of Clinical Microbiology, 2007; p. 21-25.

158. **Markle MH, Markhoul K.**
Cutaneous leishmaniasis: recognition and treatment. *Am Pharm Physician*, 2004; 69:1455-60.

159. **Pavli A. & Maltezou H C.**
Leishmaniasis, an emerging infection in travelers. International Journal of Infectious Diseases, 2010; (14): e1032-e1039.

160. **Rodriguez N, Guzman B, Rodas A, Takiff H, Bloom B R, Convit J.**
Diagnosis of cutaneous leishmaniasis and species discrimination of parasites by PCR and hybridization.J. Clin. Microbiol, 1994; 32(9): 2246-2252.

161. **Kobets T, Badalová J, Grekov I, Havelková H, Svobodová M, Lipoldová M.**
Leishmania parasite detection and quantification using PCRELISA.Nat. Protoc, 2010; 5(6): 1074-1080.

162. **Herwaldt B L.**
Leishmaniasis. Lancet, 1999; 354:1191-1199.

163. **Famkan K.**
La leishmaniose cutanée chez les patients reçus à l'unité biologie du cnam de janvier 2002 à octobre 2004. *Thèse pour l'obtention du grade de docteur en pharmacie,* 2005. Université de Bamako, Mali.

164. **Murray H W, Berman J D, Davies C R, Saravia N G.**
Advances in Leishmaniasis. The lance, 2005; 366 (29): 11.

165. **Spanakos G, Patsoula E, Kremastinou T, Saroglou G, Vakalis N.**
Development of a PCR-based method for diagnosis of Leishmania in blood samples.*Mol. Cell. Probes*, 2002; 16(6): 415-420.

166. **Chouihi E, Amri F, Bouslimi N, Siala E, Selmi K, Zallagua N, et al.**
Les cultures sur milieu NNN dans le diagnostic biologique des leishmanioses. *Pathologie Biologie*, 2008; 219-224.

167. **Le Fichoux Y, Marty P & Kubar J.**
Diagnostic des leishmanioses. In : Dedet JP éd. Les leishmanioses. Paris : Ellipses, 1999 : 21-39.

168. **Allahverdiyev A M, Uzun S, Bagirova M, Durdu M, Memisoglu H R.**
A sensitive new microculture method for diagnosis of cutaneous leishmaniasis.Am. J. Trop. Med. Hyg, 2004 ; 70(3) : 294-297.

169. **Boggild A K, Miranda-Verastegui C, Espinosa D, Arevalo J, Martinez-Medina D, Llanos-Cuentas A, et al.**
Optimization of microculture and evaluation of miniculture for the isolation of Leishmania parasites from cutaneous lesions in Peru.*Am. J. Trop. Med. Hyg*, 2008; 79(6): 847-852.

170. **Singh S, Dey A, and Sivakumar R.**
Applications of molecular methods for *Leishmania* control. *Exp. Rev. Mol. Diagn,* 2005; 5: 251-265.

171. **Cortes S, Rolão N, Ramada J, Campino L.**
PCR as a rapid and sensitive tool in the diagnosis of human and canine leishmaniasis using Leishmania donovani s.l.-specific kinetoplastid primers.Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2004; 98:12-7.

172. **Baneth G, Aroch I.**
Canine leishmaniasis: a diagnostic and clinical challenge. *Veterinary Journal,* 2008; 175:14-5.

173. **Noyes H A, Reyburn H, Bailey J W, Smith D.**
A nested-PCR-based schizodeme method for identifying *Leishmania* kinetoplast minicircle classes directly from clinical samples and its application to the study of the epidemiology of *Leishmania tropica* in Pakistan.*J. Clin. Microbiol*, 1998; 36(10): 2877-2881.

174. **Katakura K, Kawazu S, Naya T, Nagakura K, Ito M, Aikawa M, et al.**
Diagnosis of kala-azar by nested PCR based on amplification of the Leishmania mini-exon gene. J. Clin. Microbiol, 1998; 36(8): 2173-2177.

175. **Nicolas L, Milon G, Prina E.**
Rapid differentiation of Old World *Leishmania* species by LightCycler polymerase chain reaction and melting curve analysis.*Journal of Microbiological Methods*, 2002; 51:295-9.

176. Schulz A, Mellenthin K, Schonian G, Fleischer B, Drosten C.
Detection, Differentiation, and Quantitation of Pathogenic *Leishmania* Organisms by a Fluorescence Resonance Energy Transfer-Based Real-Time PCR Assay. *Journal of Clinical Microbiology*, 2003; 41:1529-35.

177. Paiva-Cavalcanti M, Regis-da-Silva C, Gomes Y.
Comparison of real-time PCR and conventional PCR for detection of Leishmania (Leishmania infantum) infection: a minireview. Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases, 2010; 16:537-42.

178. Deborggraeve S, Laurent T, Espinosa D, Van der Auwera G, Mbuchi M, Wasunna M, et al.
A simplified and standardized polymerase chain reaction format for the diagnosis of leishmaniasis. *The Journal of Infectious Diseases*, 2008; 198:1565-72.

179. Van der Meide W, Guerra J, Schoone G, Farenhorst M, Coelho L, Faber W, et al.
Comparison between quantitative nucleic acid sequence-based amplification, realtime reverse transcriptase PCR, and real-time PCR for quantification of *Leishmania* parasites. Journal of Clinical Microbiology 2008; 46: 73-8.

180. Takagi H, Itoh M, Islam MZ, Razzaque A, Ekram ARMS, Hashighuchi Y, et al.
Sensitive, specific, and rapid detection of Leishmania donovani DNA by loop-mediated isothermal amplification. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2009; 81: 578-82.

181. Khan MGM, Bhaskar KRH, Salam MA, Akther T, Pluschke G, Mondal D.
Diagnostic accuracy of loop-mediated isothermal amplification (LAMP) for detection of Leishmania DNA in buffy coat from visceral leishmaniasis patients. *Parasites & Vectors,* 2012 ; 5: 280.

182. Verma S, Avishek K, Sharma V, Negi NS, Ramesh V, Salotra P.
Application of loopmediated isothermal amplification assay for the sensitive and rapid diagnosis of visceral leishmaniasis and post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2013; 75: 390-5.

183. De Doncker S, Hutse V, Abdellati S, Rijal S, Singh-Karki B M, Decuypere S, et al
A new PCR-ELISA for diagnosis of visceral leishmaniasis in blood of HIV-negative subjects. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*, 2005; 99: 25-31.

184. Martín-Sánchez J, Pineda JA, Andreu-Lopez M, Delgado J, Macías J, De La Rosa R, et al.
The high sensitivity of a PCR-ELISA in the diagnosis of cutaneous and visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. Annals of Tropical Medicine and Parasitology 2002;96:669-77.

185. Basiye FL, Mbuchi M, Magiri C, Kirigi G, Deborggraeve S, Schoone GJ, et al.
Sensitivity and specificity of the *Leishmania* OligoC-TesT and NASBA-oligochromatography for diagnosis of visceral leishmaniasis in Kenya. *Tropical Medicine & International Health TM IH*, 2010; 15: 806-10.

186. **Mugasa CM, Laurent T, Schoone GJ, Basiye FL, Saad AA, El Safi S, et al.**
Simplified molecular detection of *Leishmania* parasites in various clinical samples from patients with leishmaniasis.Parasites & Vectors 2010; 3:13.

187. **Van der Meide WF, Schoone GJ, Faber WR, Zeegelaar JE, de Vries HJC, Ozbel Y, et al.**
Quantitative nucleic acid sequence-based assay as a new molecular tool for detection and quantification of Leishmania parasites in skin biopsy samples.Journal of Clinical Microbiology, 2005; 43: 5560-6.

188. **Schallig HDFH, Oskam L.**
Molecular biological applications in the diagnosis and control of leishmaniasis and parasite identification.*Tropical Medicine & International Health TM IH,* 2002; 7: 641-51.

189. **Van Eys GJ, Schoone GJ, Kroon NC, Ebeling SB.**
Sequence analysis of small subunit ribosomal RNA genes and its use for detection and identification of *Leishmania* parasites.*Molecular and Biochemical Parasitology*, 1992; 51: 133-42.

190. **Tsokana C.N, Athanasiou L.V, Valiakos G, Spyrou V, Manolakou K and Billinis C.**
Molecular Diagnosis of Leishmaniasis, Species Identification and Phylogenetic Analysis.In David M. Claborn éd.Leishmaniasis - Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment.*In Tech*, 2014; 162-173.

191. **Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S & Sundar S.**
Diagnosis of visceral Leishmaniasis.Trans R Soc Trop Med Hyg, 2011; 105(1): 1-6.

192. **Ferrua B, Le Fichoux Y, Suffia I, Rousseau D, Roptin C, Kubar J.**
Quantitation of Leishmania infantum in tissues of infected BALB/c mouse by sandwich ELISA. J. Immunoassay Immunochem, 2001; 22(2): 165-181.

193. **Lima VM, Goncalves ME, Ikeda FA, Luvizotto MC, Feitosa MM.**
Anti-*Leishmania* antibodies in cerebrospinal fluid from dogs with visceral leishmaniasis.*Braz. J. Med. Biol. Res*, 2003; 36(4): 485-489.

194. **McMahon Pratt D & David JR.**
Monoclonal antibodies that distinguish between New World species of *Leishmania*.*Nature*, 1981; 291(5816): 581-583.

195. **Lima VM, Fattori KR, Michelin Ade F, da Silveira Neto L, Vasconcelos Rde O.**
Comparison between ELISA using total antigen and immunochromatography with antigen rK39 in the diagnosis of canine visceral leishmaniasis.*Vet. Parasitol*, 2010; 173(3-4): 330-333.

196. **Kumar P, Pai K, Tripathi K, Pandey HP, Sundar S.**
Immunoblot analysis of the humoral immune response to *Leishmania donovani* polypeptides in cases of human visceral leishmaniasis: its usefulness in prognosis*. Clin Diagn Lab Immunol*, 2002; 9: 1119-23.

197. **Marty P, Pomares-Estran C, Hasseine L, Delaunay P, Haas H & Rosenthal E.**
Actualités sur les leishmanioses en France. *Archives de pédiatrie*, 2009; 16 (S2) : 96-100.

198. **Bern C, Jha SN, Joshi AB, Thakur GD, Bista MB.**
Use of the recombinant K39 dipstick test and the direct agglutination test in a setting endemic for visceral leishmaniasis in Nepal.*Am. J. Trop. Med. Hyg*, 2000; 63(3-4): 153-157.

199. **Vilaplana C, Blanco S, Dominguez J, Gimenez M, Ausina V, Carme Munoz.**
Noninvasive method for diagnosis of visceral leishmaniasis by a latex agglutination test for detection of antigens in urine samples.*J. Clin. Microbiol*, 2004; 42(4): 1853-1854.

200. **Bensoussan E, Nasereddin A, Jonas F, Schnur LF, and Jaffe CL.**
Comparison of PCR assays for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. *J. Clin. Microbiol*, 2006; 44:1435-1439.

201. **Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH.**
Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev,* 2006; 19(1):111e26

202. **Sundar S, Mehta H, Chhabra A, Singh V, Chauhan V, Desjeux P, et al.**
Amphotericin B colloidal dispersion for the treatment of Indian visceral leishmaniasis.Clin. Infect. Dis, 2006; 42(5): 608-613.

203. **Cruz AK, de Toledo JS, Falade M, Terrao MC, Kamchonwongpaisan S, Kyle DE, et al.**
Current treatment and drug discovery against Leishmania spp. and Plasmodium spp.: a review. Curr. Drug Targets, 2009; 10(3): 178-192.

204. **Goto H, Lindoso JA.**
Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis.Expert Rev. Anti Infect. Ther, 2010; 8(4): 419-433.

205. **Ameen M.**
Cutaneous leishmaniasis: advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics. Clin Exp Dermatol 2010 Oct; 35(7):699e705.

206. **Eddaikra N, Aït-Oudhia K, Oury B, Harrat Z and Sereno D.**
Retrospective and ongoing researches on *Leishmania* antimony resistance in Algeria.*Microbial pathogens and strategies for combating them : science, technology and education*, 2013 ; 678-689.

207. **Laamrani El Idrissi A, Lyacoubi M, Ayoujil M, Mouki B, Barkia A, Lhayati M.**
lutte contre les leishmanioses. *Guide des activités* 2010.

208. **KEDZIERSKI L, ZHU Y et HANDMAN E.**
Leishmania vaccines: progress and problems. Parasitology 2006; 133: 87-112.

209. **Pratlong F, Rioux J A, Dereure J, Mahjour J, Gallego M, Guilvard E et al.**
Leishmania tropica in Morocco IV-Intrafocal enzyme diversity. Ann. Parasitol. Hum. Comp. 1991; 66(3): 100-104.

210. **Chaara D, Haouas N, Dedet JP, Babba H, Pratong F.**
Leishmaniases in Maghreb: An endemic neglected disease. Acta Tropica. 2014. 132: 80-93.

211. **Mihoubi I, Picot S, Hafirassou N, Monbrison F.**
Cutaneous leishmania-sis caused by Leishmania tropica in Algeria. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.2008; 102:1157-1159.

212. **Amro A, Gashout A, Al-Dwibe H, Zahangir Alam M, Annajar B, Hamarsheh O et al.**
First molecular epidemiological study of cutaneous leish-maniasis in Libya.Plos. Neg. Trop. Dis.2012;6(6).

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها، في كل الظروف والأحوال، باذلة وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق،

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرّهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد، الصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخِّره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلّم من يصغرني، وأكون أخًا لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيَّة مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد

كليـــــــة الـطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

أطروحة رقم: 262 سنة 2019

الملف الوبائي لداء الليشمانيا في منطقة طاطا

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 04 دجنبر 2019

من طرف

الآنسة : سناء السوداني
المزدادة في 12 ماي 1994 بطاطا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

علم الأوبئة - الليشمانيا الكبرى- الليشمانيا الطفولية- طاطا- المغرب

اللجنة

السيد ر. موتاج أستاذ في علم الطفيليات	الرئيس	
السيد ال. المزواري أستاذ في علم الطفيليات	المشرف	
السيد م. شكور أستاذ في طب أمراض الدم	الحكام	
السيد ح. قصيف أستاذ في الطب الباطني		
السيد س. قدوري أستاذ في الطب الباطني		