

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**LA LEISHMANIOSE CUTANEE :
ASPECTS CLINIQUES THERAPEUTIQUES
ET EVOLUTIFS
(à propos de 40 cas)**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur AGHARBI FATIMA ZAHRA
Née le 16 Mai 1982 à Oujda

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE

Sous la direction de :
Professeur MERNISSI FATIMA ZAHRA

Juin 2013

PLAN

I- Introduction	4
II- Objectifs	6
III- Matériels et méthodes	8
IV- Résultats.....	10
1- L'âge	11
2- Le siège.....	12
3- La notion de séjour en zone d'endémie.....	12
4- Le délai de consultation	13
5- Le siège	14
6- Le nombre des lésions	14
7- La taille	15
8- Les formes cliniques	15
9- Les examens paracliniques	17
10- Le traitement	18
11- L'évolution	18
V- discussion	20
1- rappel physiopathologique	21
1-1 l'agent pathogène	21
1-2 la taxonomie.....	23
1-3 Les réservoirs.....	24
1-4 Le vecteur	24
1-5 Le Cycle du parasite et le mode de transmission	24
2- Les données épidémiologiques	27
2-1 L'âge et le sexe	27
2-2 Le Séjour en zones endémiques	27

2-3 Le délai de consultation	27
3- les aspects cliniques	28
3-1 Le siège et le nombre des lésions	28
3-2 Les formes cliniques	28
4- Le diagnostic différentiel	30
5- La paraclinique	32
5-1 L'examen parasitologique	33
5-2 La biopsie cutanée	33
5-3 L'identification des espèces	34
6- Les aspects thérapeutiques et évolutifs	34
VI- Conclusion.....	38
VII- RESUME.....	40
VIII- Limites de l'étude et perspectives.....	43
IX- bibliographie	45

ABREVIATIONS

BC	: biopsie cutanée
DPA	: dérivés pentavalents de l'antimoine
ED	: examen direct
IM	: intra- musculaire
IL	: intra- lésionnel
L	: leishmania
LC	: leishmaniose cutanée
LCM	: leishmaniose cutanéο-muqueuse
LCD	: leishmaniose diffuse
LV	: leishmaniose viscérale
MGG	: May-Grünwald-Giemsa
MI	: membres inferieurs
MS	: membres supérieurs
PCR	: polymerase chain reaction
GEGC	: granulome epithelio-giganto-cellulaire

INTRODUCTION

Les leishmanioses sont des parasitoses dues à des parasites du genre *Leishmanie*. Elles sont transmises aux hôtes Vertébrés suite à la piqure des phlébotomes femelles.

Cette pathologie a constitué et elle continue a constitué toujours un véritable problème de santé publique au Maroc. La leishmaniose cutanée (LC) est une forme fréquente de leishmaniose de pronostic favorable dans la majorité des cas et dont le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques et paracliniques. La ville de Fès est une zone d'endémie.

Les dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA) constituent le traitement de référence de la majorité des LC. Cependant ils ne sont pas dénués d'effets secondaires. Plusieurs traitements peuvent être utilisés notamment les macrolides, l'amphotéricine B, les cyclines, la pentamidine, la rifampicine, la cryothérapie voir la chirurgie. Le Métronidazole constitue une bonne alternative thérapeutique avec une efficacité certes inconstante mais réelle et une bonne tolérance.

LES OBJECTIFS

L'objectif de notre travail était d'étudier les cas de LC recensés au service de dermatologie de CHU Hassan II de Fès pour :

- Préciser les différents aspects cliniques de cette pathologie.
- Etudier l'efficacité et les effets secondaires du traitement classique.
- Etudier l'efficacité du Métronidazole comme alternative thérapeutique.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective qui a permis de colliger 40 cas de LC recrutés au service de dermatologie de CHU Hassan II de Fès entre janvier 2008 et décembre 2011. Les critères d'inclusion étaient tout patient se présentant en consultation ou en hospitalisation de dermatologie ayant la notion de séjour en zone endémique et présentant des lésions en faveur d'une LC qui a été confirmée par un frottis cutané et /ou une étude histologique. Les critères d'exclusion étaient les patients présentant des lésions évocatrices de LC avec un frottis cutané négatif et une étude histologique objectivant un granulome épithélio-giganto-cellulaire (GEGC) sans nécrose caséuse mais sans mise en évidence de corps de leishmanies.

Pour les patients admis dans l'étude ont été recueillis sur une fiche d'exploitation préétablie les paramètres suivants : l'âge, le sexe , la notion de séjour en zone d'endémie ,le délai de consultation (la durée d'évolution avant la consultation), le siège des lésions, leur nombre et leur taille, la forme clinique , les examens paracliniques, les différents traitements administrés (en fonction du nombre des lésions , de leur taille et de la réponse thérapeutique) et leurs effets secondaires ainsi que l'évolution. Par ailleurs l'identification de l'espèce n'a pas été réalisée dans aucun cas vu la non disponibilité des analyses iso-enzymatiques et des techniques de biologie moléculaire dans notre structure hospitalière.

RESULTATS

Nous avons recensés 40 cas de LC dont la majorité (36 cas soit 90 %) était recrutée pendant les trois premières années.

1 - L'âge : (figure 1)

Les âges de nos patients variaient de 10 mois et 78 ans avec un âge moyen de 42,3 ans. Toutes les tranches d'âge ont été touchées avec une fréquence plus importante (25 % des cas) pour la tranche d'âge entre 10 et 20 ans.

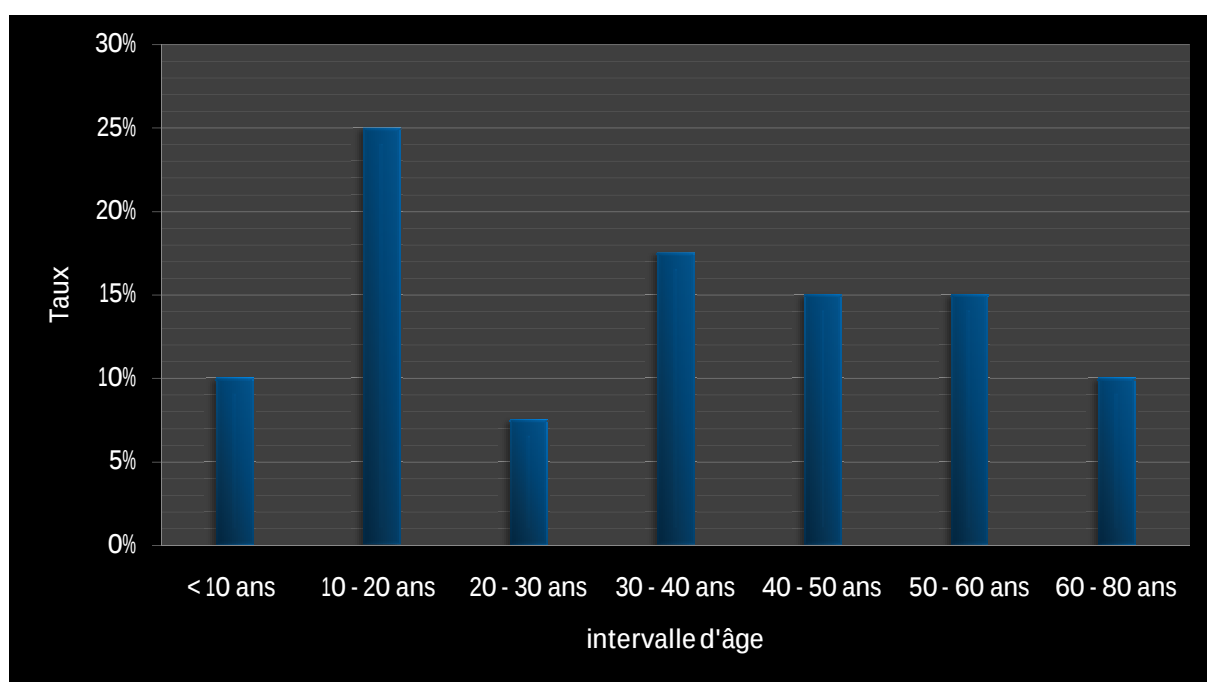


figure1 : Répartition des patients selon l'âge.

2 - Le sexe : (figure : 2)

Le sex ratio était de 1,2 avec légère prédominance masculine (22 malades soit 55 %).

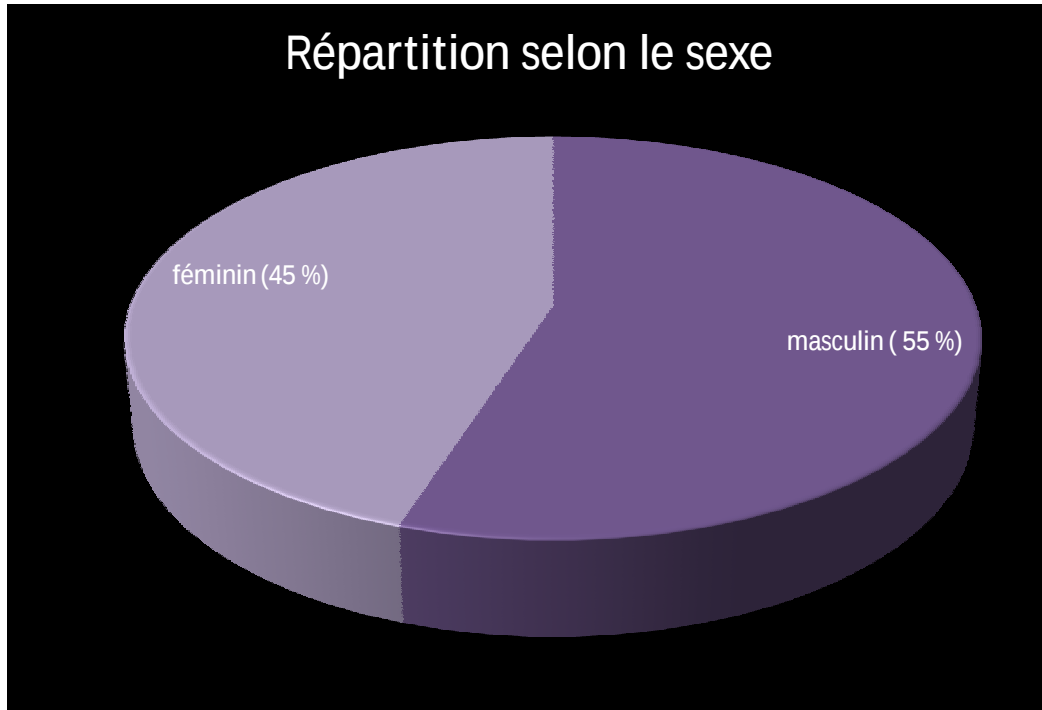


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

3 - La notion de séjour en zone d'endémie : (figure 3)

Les foyers d'endémie au Maroc documentés dans la littérature (1, 2) sont les suivants :

- Les foyers du Sud et de l'Est : Errachidia , Figuig , Guelmim , Jerada , Ouarzazate, Tata et Zagora.
- Les foyers du Centre : Azilal, Azemmour, Bouskoura , Benslimane, Beni Mellal, Daroua, Demnate, Kelaa Sraghna , El Jadida , Safi et Settat.
- Les foyers du Centre Sud : Agadir, Chichaoua, Essaouira, Imintanout, Marrakech , Tiznit ,Tafraout et Taroudant.

- Les foyers du Nord : Chaouen, Fès, Al Hoceima, Kenitra, Ksar Sghir
Ouazzane, Taounate, Taourirt et Taza.

Tous les patients avaient la notion de séjour en zone endémique. Il s'agissait essentiellement de la ville de Rissani. Les autres régions notées étaient par ordre de fréquence décroissant : Rachidia, Taounat, Fès et Taza.

Nous n'avons pas noté des cas provenant des autres régions vu qu'ils sont recrutés par les centres des autres zones.

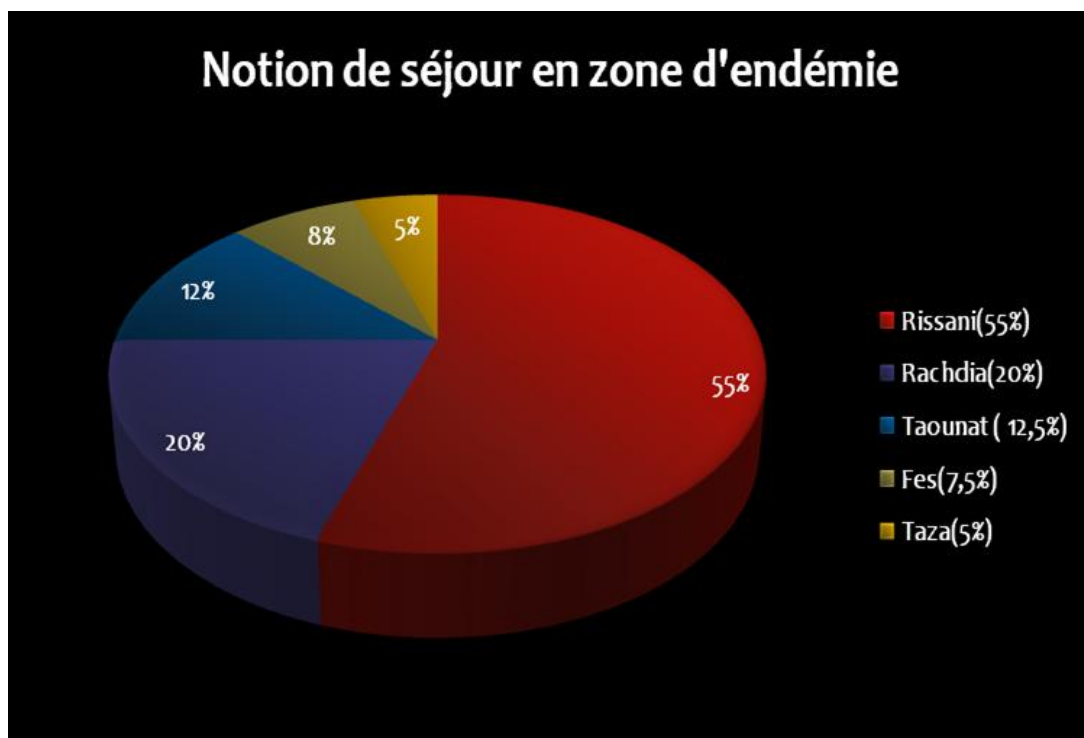


Figure 3 : Le séjour en zones endémiques

4 - Le délai de consultation :

Le délai de consultation était en moyenne de 2 mois et $\frac{1}{2}$, avec des extrêmes allant de 20 jours à 5 mois

5 - Le siège : (figure 4)

A l'exception d'un cas, les lésions siégeaient au niveau des zones découvertes. Le siège le plus fréquent était les membres supérieurs (MS) noté chez 18 malades soit 45 % des cas, suivi par les membres inférieurs (MI) chez 11 malades soit 27,5 % des cas. La localisation des lésions était mixte (MS+MI ou membres + visage) chez 4 malades soit 10 % des cas. Le Visage était atteint chez 6 malades soit 15 % des cas dont deux avaient une localisation muqueuse primitive. Le tronc était atteint chez 1 malade soit 2,5 % des cas.

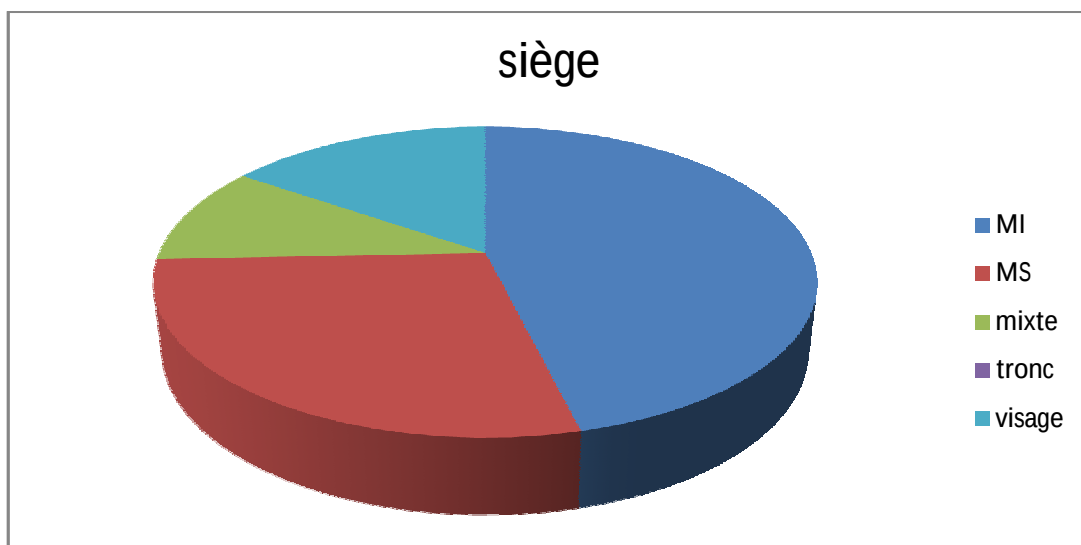


Figure 4 : Le siège des lésions

6 - Le nombre des lésions :

Le nombre des lésions variait de 1 à 10 avec un nombre moyen de 3 lésions par patient.

Les lésions étaient uniques chez 17 malades soit 42,5 % et multiples chez 23 patients soit 57,5 %.

7- La taille des lésions :

La taille des lésions variait entre 2 cm et 7 cm. La plupart des malades (27 malades soit 67,5%) avaient des lésions dont la taille ne dépassait pas 3 cm.

8- Les formes cliniques : (figure 5)

L'aspect des lésions et leurs caractéristiques étaient précisés dans tous les cas (Fig : 5).

La forme ulcéro-croûteuse (Fig : 6) était prédominante dans notre série. Elle a été observée chez 31 malades soit 77,5 % des cas. La durée d'évolution était courte avec une moyenne de 2 mois. Le siège le plus fréquent était les membres supérieurs chez 16 malades (40 %) suivi par les membres inférieurs chez 8 malades (20 %). La localisation était mixte chez 4 malades soit 10 % des cas. La face était atteinte chez 2 malades (5%) et le tronc chez un seul malade (2,5 %). Les lésions étaient uniques dans 12 cas (30%) et multiples dans 19 cas (47,5%). Le nombre des lésions variait de 1 à 10 lésions. La taille des lésions variait entre 2 et 5 cm avec une taille moyenne de 2,5 cm.

La forme ulcéro-végétante (Fig : 7) a été notée chez 4 malades soit 10 % des cas. La durée d'évolution était plus longue avec une moyenne de 3 mois et demi. Le siège était les membres chez les 4 malades : supérieurs chez un cas et inférieurs chez 3 cas. Les lésions avaient un caractère unique dans un cas et multiple dans le reste avec un nombre qui variait entre 1 à 5 lésions. La taille variait entre 3 et 5 cm avec une taille moyenne de 3 cm.

La forme muqueuse primitive sous forme de macrocheilite ulcérée a été notée chez 2 malades soit 5% (Fig : 8). La durée d'évolution était de 1 mois chez un malade et de 5 mois chez le deuxième.

La forme lupoldique n'a été observée que chez un seul malade soit 2,5 % (Fig : 9) avec une durée d'évolution de 3 mois et une lésion faciale unique de 7 cm.

La forme verruqueuse a été rapportée chez une seule malade soit 2,5% avec une lésion unique faciale de 6 cm qui évoluait depuis 1 mois.

La forme sporotrichoide n' a été notée que chez un seul cas soit 2,5%. Elle réalisait des lésions ulcéro-croûteuses au nombre de 4 avec une taille qui variait entre 2 et 4 cm, alignées sur un trajet lymphatique du membre supérieur et évoluant depuis 5 mois.

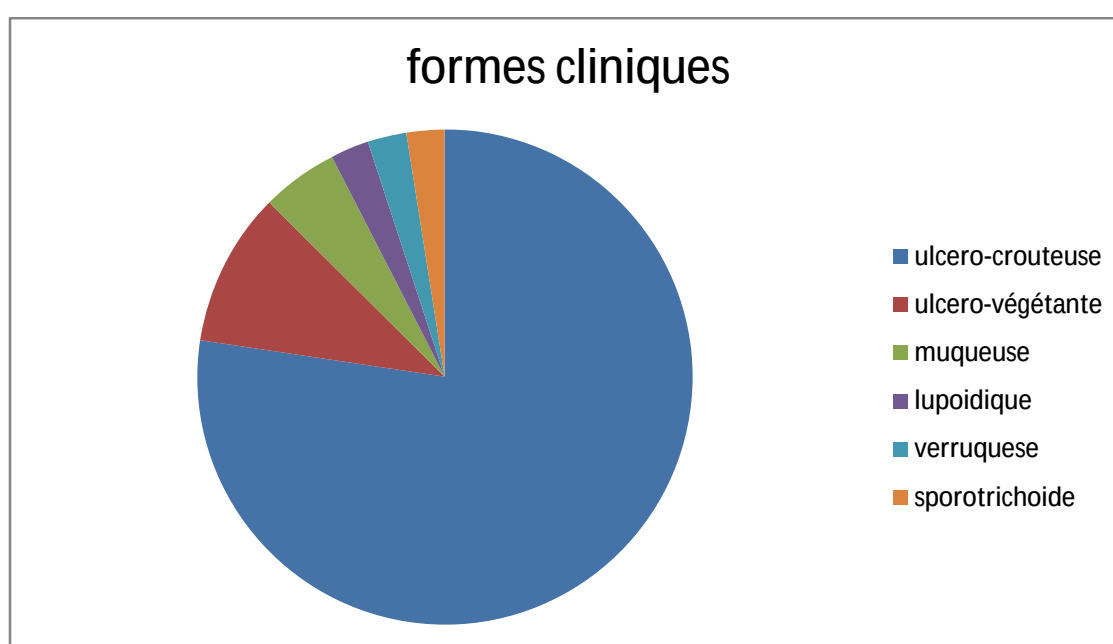


Figure 5 : Les formes cliniques

Tableau 1 : les formes cliniques et leurs caracterestiques

Forme clinique	Ulcéro-croûteuse	Ulcéro-végétante	Muqueuse	lupoldique	verruqueuse	sporotrichoide
Délai de consultation	2 mois	3 mois et ½	3 mois	3 mois	1 mois	5 mois
Siège	MS> MI>mixte >face >tronc	MI>MS	Levre inférieure	visage	visage	MS
Nombre	1 à 10	1 à 5	-	1	1	4
Taille	2 à 5 cm	3 à 5 cm	-	7 cm	6 cm	2 à 4 cm



Figure 6 : La forme ulcéro-croûteuse
ulcérovégétante



Figure 7 : La forme



Figure 8: La forme cutanéο-muqueuse



Figure 9 : la forme lupoidique

9- Les examens paracliniques :

39 malades soit 97,5% avaient bénéficiés d'un frottis cutané à la recherche des corps de leishmanies qui était positif chez 34 malades soit 85 %.

La biopsie cutanée n'a été réalisée que chez 6 malades soit 15% devant : soit la négativité du frottis cutané avec un aspect clinique très évocateur chez 5 malades ou bien devant la réalisation d'emblée d'une étude histologique chez une patiente

qui avait une forme végétante évoquant en premier un carcinome épidermoïde mais la biopsie cutanée nous a permis de redresser le diagnostic.

Par ailleurs aucun de nos patients n'avait bénéficié d'un typage iso-enzymatique ou d'une polymérase chain reaction (PCR) pour identification de l'espèce de *Leishmania*.

10- Les traitements (Fig 10):

Plus de la moitié des malades soit 57,5% n'avaient reçu que le Glucantime en intralésionnel (IL). Le Glucantime par voie intramusculaire (IM) à la dose de 60 mg/Kg/j n'a été administré que chez 9 malades soit 22,5 %. 9 malades également ont été traités par le Métronidazole (Flagyl). Le recours à la chirurgie après échec du traitement médical a été noté chez 2 cas.

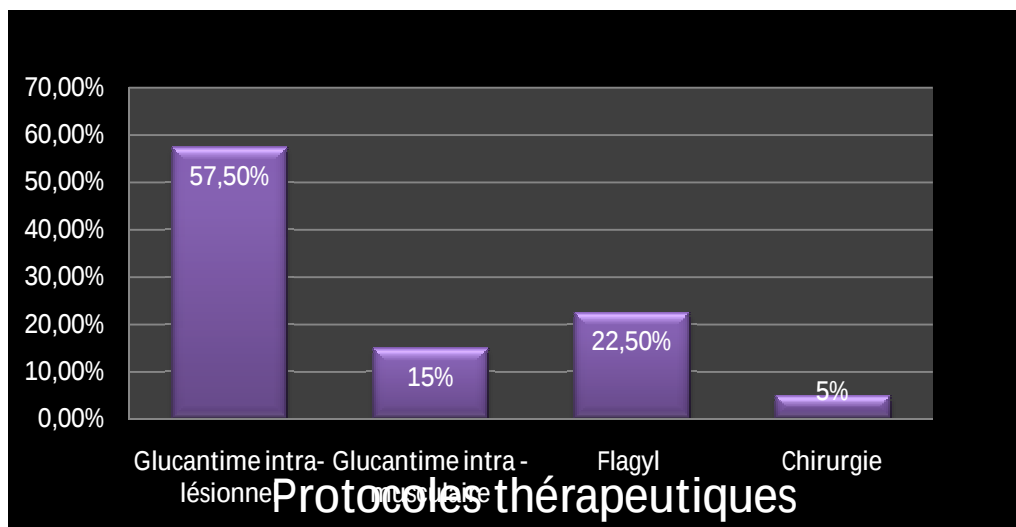


Figure 10 : les traitements administrés

11- L'évolution :

L'évolution était favorable chez tous les malades souvent au prix d'une cicatrice dystrophique (Figure : 10, 11 et 12). Aucun cas de récurrence ou d'évolution vers la chronicité n'a été noté. Cependant certains effets secondaires ont été

rapportés. Ainsi on a noté sous le Glucantime IM un cas de pancréatite stade C incitant à son arrêt et un cas d'hyperéosinophilie réversible à la fin du traitement.



Avant

Après

Figure 10 : évolution après traitement par Glucantime IM d'une forme muqueuse de LC



Avant

Après

Figure 11 : évolution après traitement par Glucantime IM d'une forme lupoidique de LC



Avant

Après

Figure 11 : évolution après traitement par Métronidazole d'une forme ulcéro-croûteuse de LC.

DISCUSSION

La LC est un véritable problème de santé publique au Maroc. La forme viscérale est une forme moins fréquente mais plus sévère que la LC. Ainsi un travail réalisé sur la leishmaniose viscérale dans la région de Fès avait noté 209 cas sur une durée de 6 ans (3). Notre travail qui s'intéresse à la LC dans la même région retrouve une incidence beaucoup plus faible ceci est probablement dû à la référence de la majorité des formes viscérales au centre hospitalier universitaire vu leurs gravité, contrairement à la forme cutanée qui peut être traitée aux centres hospitaliers périphériques voir en ambulatoire.

1 - Rappel physiopathologique (4, 5):

1 - 1 L'agent pathogène :

L'agent pathogène est un parasite du genre *Leishmania* (L). C'est un protozoaire flagellé appartenant à l'ordre des Kinétoplastidés et à la famille des Trypanosomatidés. Au cours du cycle, on distingue deux stades évolutifs :

- Le stade Promastigote : (fig 12)

C'est le stade que présente le parasite dans le tube digestif du phlébotome et en culture. A ce stade le parasite est sous forme d'un Organisme allongé d'environ 10 à 25 μm de longueur avec un noyau approximativement central, un kinétoplaste en position antérieure et un flagelle libre qui s'échappe à l'extrémité antérieure.

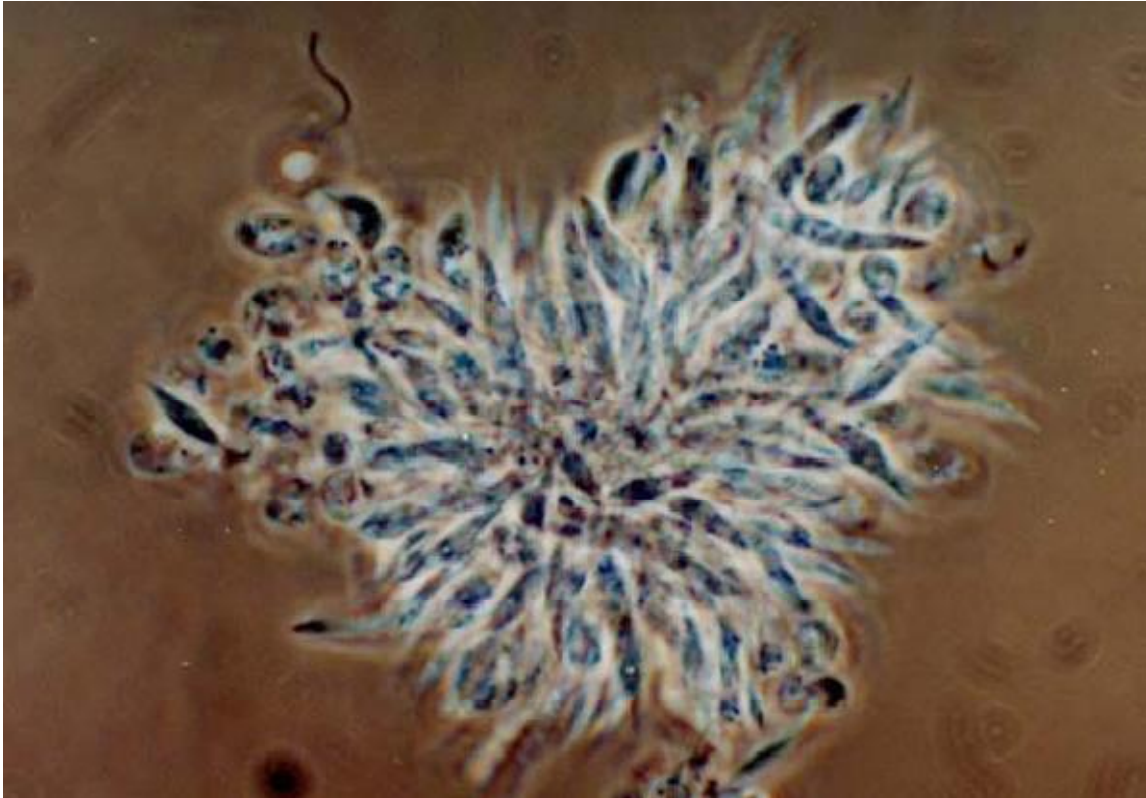


Figure 12 : rosette de promastigotes en culture

- Le stade amastigote : (Fig 13)

C'est le stade du parasite, à l'intérieur des Cellules du système des phagocytes mononucléés des mammifères. A ce stade le parasite est mis en évidence à l'examen direct sous forme de petit corpuscule ovalaire ou arrondi de 2 à 6 μm de diamètre avec noyau, un kinétoplaste et une ébauche de flagelle ne faisant pas saillie à l'extérieur.



Figure 13 : amastigotes de leishmanies dans des macrophages

1 - 2 : La taxonomie :

Plusieurs espèces de *Leishmania* sont décrites et chacune a une répartition géographique particulière et un tropisme particulier aux organes (tableau 2).

Tableau 2 : les principaux espèces de *Leishmania* selon le sous genre, le grand domaine géographique et l'expression clinique.

Tableau 1. – Tableau schématique des principaux complexes du genre *Leishmania* répartis selon le sous-genre, le grand domaine géographique et l'expression clinique principale.

Sous-genre <i>Leishmanium</i>			Sous-genre <i>Viverrina</i>	
Ancien Monde	<i>L. donovani</i>	<i>L. tropica</i> <i>L. major</i> <i>L. infantum</i> <i>L. aethiopica</i> <i>L. arabica</i>		
<i>L. infantum</i>				
Nouveau Monde		<i>L. mexicana</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i>	<i>L. guyanensis</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. shawi</i> <i>L. naga</i> <i>L. lobosensis</i> <i>L. peruviana</i>	<i>L. braziliensis</i>
Clinique	Leishmaniose viscérale	Leishmaniose cutanée		Leishmaniose cutanéomucocuse

Au Maroc, se trouvent les trois espèces : L.major, L.tropica et L.infantum.

1-3 : Les réservoirs :

Sont essentiellement :

- Des mammifères domestiques ou sauvages
- L'homme constitue un hôte accidentel

Ainsi, le réservoir de :

- L. Tropica : le chien et l'homme
- L. Major : les rongeurs
- L. Infantum : le chien et les canidés sauvages.

1-4 : Le vecteur :

Au Maroc, les Phlébotomes sont le principal vecteur, appelés également, mouches des sables :

- Ce sont des insectes à activité nocturne (entre 22H et 3h du matin) et à une température dépassant 27°C. c'est pour cela qu'ils habitent les zones chaudes et humides
- Seule la femelle, hématophage, assure la transmission de la leishmaniose.
- La piqûre est douloureuse et ne laisse pas de cicatrice.

1-5 : Le Cycle du parasite et le mode de transmission (Fig 14):

Le cycle du parasite nécessite 2 hôtes : les phlébotomes (le vecteur) et un mammifère (le réservoir).

Le phlébotome se contamine en piquant un vertébré infecté. Les amastigotes absorbés en même temps que le repas sanguin se transforment en promastigotes qui est la forme infectieuse pour les mammifères.

Chez l'homme, lors de la piqûre du phlébotome, les Leishmanies sont inoculés sous forme de promastigotes qui vont envahir les macrophages dermiques, perdent leur flagelle et se transforment en amastigotes :

- Quand la multiplication intracellulaire des amastigotes reste localisée aux macrophages et aux Cellules dendritiques du site d'inoculation, les réactions cellulaires générées et les diverses cytokines produites entraînent le développement d'une LC localisée.
- Les parasites peuvent également être transportés aux ganglions lymphatiques pour diffuser à d'autres sites cutanés comme dans la LC diffuse (LCD), ou aux muqueuses de la face comme dans la L. cutanéomuqueuse (LCM).
- Dans d'autres cas, les parasites s'étendent à tous les organes du système des phagocytes mononucléés provoquant la L. viscérale (LV). Dans ce cas, les organes le plus couramment atteints sont : la rate, le foie, les ganglions, la moelle osseuse et rarement le tube digestif et les poumons.

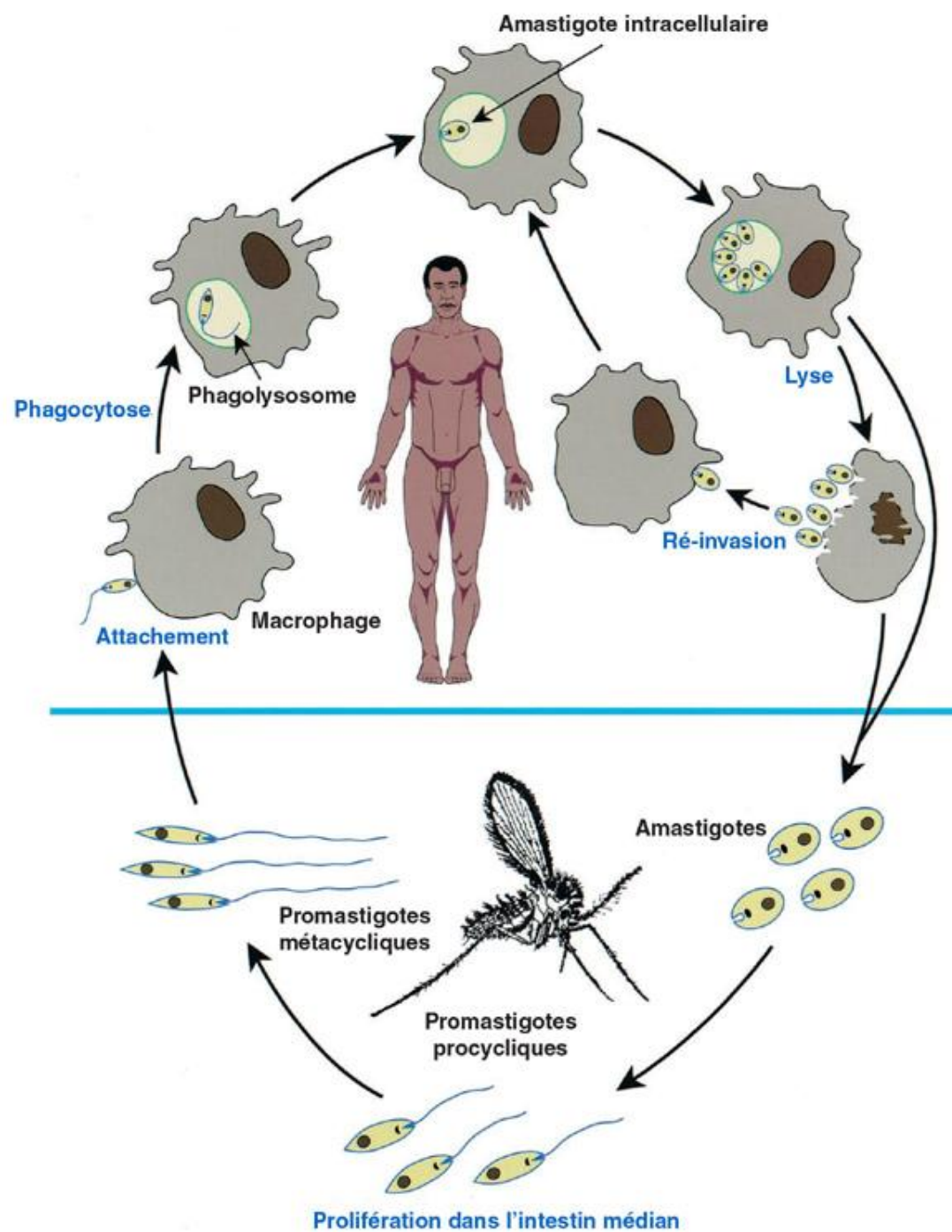


Figure 14 : Diagramme schématisique du cycle de vie de *Leishmania*

2 - Les données épidémiologiques :

2-1: L'âge et le sexe :

Contrairement au résultat rapporté par une série tunisienne (6) qui n'avait noté aucun cas de leishmaniose cutanée avant l'âge de 4 ans. L'analyse des résultats de notre série montrait la survenue de leishmaniose cutanée chez toutes les tranches d'âge y compris les nourrissons avec une prédominance autour de 10 à 20 ans. Ceci peut être expliqué par l'inquiétude des parents pour leurs enfants et leur consultation précoce avant la guérison spontanée des lésions. La même série avait trouvé par ailleurs des résultats différents à notre série avec une prédominance féminine (6).

2-2 : Le Séjour en zones endémiques :

Tous nos malades avaient la notion de séjour en zones endémiques. La région de Rissani était le lieu de séjour des malades dans plus de la moitié des cas.

La présence d'un dermatologue à la région de Rachidia à partir de 2011 explique la diminution de l'incidence des malades provenant de cette région à partir de cette année.

2-3 : Le délai de consultation :

Le retard diagnostic avec un délai de consultation allant jusqu'à 5 mois peut être expliqué par le bas niveau socioculturel de la plupart des patients qui ne consultent pas devant la gêne essentiellement esthétique avec recours fréquent à l'automédication et aux traitements traditionnels.

3 : Les aspects cliniques :

3-1 : Le siège et le nombre des lésions :

La LC touche les zones découvertes ce qui est concordant avec les résultats de notre série ainsi on a noté un seul cas de LC avec atteinte du tronc.

Nos résultats étaient assez comparables à une série tunisienne et autre marocaine (6 ,7) avec une fréquence du caractère multiple des lésions et une rareté de l'atteinte faciale. Cependant nos observations étaient globalement différentes de celles rapportées par une série algérienne. Les proportions de cas avec lésions uniques et avec atteinte faciale y étaient plus élevées (8).

3- 2 : Les formes cliniques :

Notre série se caractérisait par un polymorphisme lésionnel. En effet, malgré le faible échantillonnage plusieurs formes cliniques ont été rapportées.

La forme ulcéro-croûteuse était la plus fréquente dans notre série ainsi que dans des séries maghrébines et une série asiatique (6, 7, 8, 9,10). Elle se caractérise cliniquement par un nodule infiltré, creusé en son centre par une ulcération et recouvert d'une croûte jaune brunâtre avec une localisation élective au niveau des membres supérieurs. La guérison spontanée se fait en plusieurs mois, par un comblement de l'ulcère, laissant une cicatrice déprimée claire ou pigmentée indélébile et inesthétique et une immunité durable (11, 12, 13, 14). La forme ulcéro-végétante était la deuxième forme rapportée dans notre série avec atteinte fréquente des membres inférieurs, contrairement au résultat rapporté par des séries maghrébines où cette forme a été rarement notée avec une atteinte faciale prédominante (6, 7,9). Cette forme est caractérisée par une durée d'évolution plus longue. La forme cutanéomuqueuse primitive qui se présente cliniquement sous forme de macrochéilite chronique avec des ulcérations profondes et mutilantes est

une forme exceptionnellement rapportée dans la littérature. Elle a été notée chez deux cas dans notre série soit 5% alors qu'aucun cas de cette forme n'a été rapporté dans des séries avec un nombre de malades plus important (6,9). Au Maroc, l'atteinte muqueuse primitive n'a jamais été répertoriée jusqu'à maintenant selon les données de la direction d'épidémiologie et de lutte contre les maladies (DELM). Dans nos deux observations l'atteinte labiale était étiquetée primitive pour deux raisons : l'absence de lésions cutanées adjacentes, l'absence de cicatrices orientant vers une infection cutanée ancienne et la richesse des prélèvements en leishmanies témoignant de la piqure directe du Phlébotome (15). Les particularités de nos observations étaient : l'immunocompétence des patients alors que cette forme est essentiellement décrites chez les immunodéprimés, la bonne évolution sous antimoniate de méglumine (Fig 10) et le caractère non mutilant des lésions contrairement aux formes de LCM décrites dans la littérature. Les deux espèces fréquemment responsables de la LCM sont la *L. braziliensis* et la *L. panamensis* qui sont essentiellement situées dans l'Amérique centrale (16, 17). Par ailleurs, des formes de LCM aux espèces connues responsables de LC ont été rapportées (16,17). Le diagnostic de deux cas de cette forme dans notre série serait probablement dû soit à un changement de l'écologie du parasite avec émergence de nouvelles espèces ou bien à la modification de son tropisme (15) malheureusement l'identification de l'espèce n'a pas pu être réalisée. La forme lupoïdique qui réalise cliniquement un placard non ulcéré, papuleux ou papulo-squameux, rouge jaunâtre, ovalaire bien limité, de consistance élastique avec des grains lupoïdes à la vitropression était peu fréquente aussi bien dans notre série que dans la littérature (6,9, 18). Elle se localise comme c'est le cas chez notre patient surtout au niveau du visage, en particulier le dos du nez et les joues(18,19). Toutefois des localisations atypiques telles que les coudes ont été rapportées(6). La

forme verruqueuse réalise une plaque ou un placard à surface papillomateuse kératosique. C'est une forme rare (6,9) qui a été notée chez une seule patiente dans notre série avec une localisation faciale. Elle siège électivement sur les membres surtout inférieurs plus rarement à la face (12). La forme sporotrichoïde se caractérise par des nodules sous-cutanés, fermes et indolores à disposition linéaire en chapelet le long d'un cordon lymphatique (9, 20). La responsabilité des gestes locaux sur les lésions initiales (prélèvement biopsique ou parasitologique, cryothérapie ou injections intra-lésionnelles) a été rapportée (10), cependant elle peut parfois être la forme de début d'emblée (6). Cette forme était rare dans notre série par rapport à une série tunisienne (6) puisqu'elle a été retrouvée de manière spontanée chez une seule patiente.

4 : Le diagnostic différentiel clinique: (21, 22)

4-1 : La forme ulcéro-croûteuse :

- La primo-infection tuberculeuse : nodule ulcéré, indolore, à base non indurée, bords décollés, fond sanieux croûteux siégeant au niveau de la face, la région péri-orale ou génitale. Après certaines circonstances (Traumatismes, tatouage, percing d'oreille, circoncision ...) chez un nourrisson ou un jeune enfant.
- La gomme tuberculeuse : nodules dermo-hypodermiques avec évolution gommeuse. L'ulcération est irrégulière à bords violacés déchiquetés à fond jaunâtre et purulent. Souvent multiples avec terrain d'immunodépression.
- L'actinomyose : nodules sous cutanés avec évolution gommeuse et élimination de grains rouges ou blancs, siégeant habituellement au niveau de la région cervico-faciale.

4-2 : La forme ulcéro-végétante :

- Le carcinome épidermoïde : tumeur ulcéro-bourgeonnante des zones photo-exposées ou sur cicatrice de brûlure, d'évolution chronique avec tendance à l'aggravation sans amélioration.
- Pyodermite végétante : tumeurs végétantes localisées surtout au niveau des plis et au en péri-orificiel.
- Tuberculose végétante : tumeurs papillomateuses végétantes rouges non épidermisées ou ulcérées siégeant électivement à la région ano-génitale.
- Syphilides végétantes : plaques ou tumeurs végétantes nauséabondes de localisation ano-génitale.

4-3 : La forme verruqueuse :

- La tuberculose verruqueuse : plaque formée d'une zone centrale verruqueuse sèche entourée d'une zone squamo-croûteuse puis d'un halot érythémateux.
- Le lichen verruqueux : plaques ou placards à surfaces kératosiques verruqueuses prurigineux siégeant au niveau des membres inférieurs.
- Le pyoderma gangrenosum verruqueux : plaque ou placard érythémateux à fond verruqueux entouré d'un bourrelet violacé.

4-4 La forme sporotrichoïde :

- La sporotrichose: nodules dermo-hypodermiques indolores, alignés sur un trajet lymphatique d'évolution gommeuse sans tendance à la guérison spontanée.

- Les mycobactéries atypiques (mycobacterium ulcerans et marinum) : nodules dermo-hypodermiques d'évolution gommeuse suivant un trajet lymphatique.
- La lymphangite staphylococcique : nodules inflammatoires douloureux d'évolution aiguë chez un immunodéprimé.

4-5 : La forme lupoidique :

- Le lupus tuberculeux : micronodules ou papules molles jaunâtres ou rougeâtres qui confluent en placard rouge violacé à bords polycycliques irréguliers à surface kératosique.
- Le lupus aigu : placard érythémato-œdémateux en ailes de papillon photo distribué avec respect des sillons naso-géniens.

4-6 : La forme cutané - muqueuse : (22)

- La sarcoïdose : macrochéilite latérale ou commissurale sans ulcération
- La mycose profonde : macrochéilite ulcéro-végétante avec lymphangite.
- Le syndrome de Melkersson rosenthal : associe une triade : macrocheilite, paralysie faciale et langue scrotale.

5 : La paraclinique :

Les techniques parasitologiques : examen direct et culture restent les techniques de choix dans le diagnostic de certitude de la LC. Les sérologies contrairement à la leishmaniose viscérale n'ont pas un grand intérêt dans la LC (23). L'analyse iso-enzymatique et les techniques de biologie moléculaire permettent d'identifier l'espèce (24)

5-1 : L'examen parasitologique : examen direct et culture (23)

5-1-1 : Le prélèvement :

Pour la LC : il se fait par le grattage au vaccinostyle ou à la curette de la bordure inflammatoire de la lésion.

Pour la LCM : prélèvement d'une lésion muqueuse par une pince à biopsie.

Le prélèvement sera ensuite étalé sur une lame

5-1-2 : L'examen direct :

Se fait avec la coloration May -Grunwald –Giemsa (MGG).

Révèle des parasites au stade amastigote à l'intérieur du système des phagocytes mononuclés.

5-1-3 : La culture :

Se fait sur le milieu de Novy-MacNeal-Nicolle avec une incubation à 24 °C.

La culture est lente

Le parasite est en évidence sous forme de promastigote flagellé et mobile.

Dans notre série, le taux de positivité de l'examen parasitologique (87,5 %) était concordant avec celui rapporté dans la littérature 76,9 % à 99,7 % (24,25).

5-2 : La biopsie cutanée (BC) : (26)

Au stade de début : infiltrat lympho-histiocytaire dermique.

Au stade tardif : granulome épithelio-giganto-cellulaire (GEGC) sans nécrose caséuse avec présence de corps de leishmanies en intra-macrophagique.

Dans notre série, toutes les BC avaient objectivés un granulome épithelio-giganto-cellulaire vu leurs réalisation à un stade +/- avancé de la maladie.

Le diagnostic différentiel histologique se pose avec les autres GEGC :

- La tuberculose cutanée : GEGC avec nécrose caséuse
- La lèpre tuberculoïde : GEGC de disposition péri-nerveuse

- Les mycoses profondes : GEGC dermiques +/- hypodermiques avec mise en évidence de filaments mycéliens à la coloration PAS.
- La sarcoïdose : GEGC bien limités, riches en cellules épithélioïdes avec peu de cellules géantes et présence en intra-cytoplasmique de corps asteroides ou de Schaumann
- La rosacée granulomateuse : GEGC dans le derme superficiel avec identification de Demodex folliculorum

5-3 : L'identification des espèces :

Se fait grâce aux techniques immuno-enzymatiques et de biologie moléculaire (24).

Dans notre série, l'identification de l'espèce n'a été réalisée chez aucun malade vu la non disponibilité de ces techniques dans notre structure hospitalière.

6 : Les aspects thérapeutiques et évolutifs :

L'évolution sous traitement était favorable chez tous nos malades avec souvent persistance d'une cicatrice dystrophique qui était indélébile chez certains patients.

Le traitement de choix était l'antimoniote de N-méthylglucamine (Glucantime®) intralésionnel (IL) à la dose de 1 CC/cm² 2 x Sem pendant 8 semaines chez plus de la moitié des patients vu le nombre limité des lésions (en moyenne 3 lésions /malade) et une taille qui n'a pas dépassé 3 cm dans la majorité des cas. Le Glucantime ® intramusculaire (IM) n'a été utilisé que chez 9 malades devant : soit le caractère multiple des lésions, soit leur taille importante ou bien devant la gravité de la forme clinique (l'atteinte muqueuse) ou l'échec du traitement par le Glucantime intra-lésionnel défini par l'absence complète de réponse ou la

réponse partielle. La dose prescrite de Glucantime® IM chez nos patients était conforme aux doses proposées par l'OMS et certaines publications qui préconisent des doses de 15 à 20 mg/kg / jour d'antimoine pentavalent ce qui correspond à 60 mg/Kg/j de Glucantime ®(27). Cependant certains effets secondaires ont été notés. La tolérance de cette molécule est variable d'un sujet à un autre et on décrit classiquement deux tableaux d'intoxication au Glucantime® : la stibiointolérance et la stibiointoxication. La stibiointolérance, d'apparition précoce et indépendante d'un surdosage, se manifeste par des signes à type de décalage thermique, d'arthralgies, de vomissements, de toux quinteuse et de rashes cutanés isolés ou associés. La stibiointoxication survient, quant à elle, plus volontiers en fin de traitement, voire même après l'arrêt de celui-ci. Les signes d'intoxication comportent une atteinte cardiaque, hépatique, rénale, pancréatique et hématologique et la gravité de ces manifestations paraît d'avantage liée à la dose totale administrée (28).

Dans notre série on a noté des effets secondaires type stibiointoxication chez deux malades soit 5 % des cas. Par ailleurs, on a noté que des effets secondaires atypiques. Il s'agissait d'un cas de pancréatite stade C chez une patiente de 60 ans incitant à l'arrêt du traitement avec une évolution favorable et un cas d'hyperéosinophilie réversible à l'arrêt du traitement chez un jeune de 18 ans. Ceci peut être expliqué soit par le faible nombre des malades traités par le Glucantime® IM ou bien par la réalisation systématique d'un bilan pré-glucantime® chez tous les malades comportant : une NFS, une lipasémie , une amylasémie , une fonction rénale et hépatique, une kaliémie et un ECG ce qui a permis d'exclure certains malades à risque. La survenue de pancréatite sous Glucantime® IM a été déjà rapportée dans la littérature (29). Cependant aucun cas d'hyperéosinophilie n'a été noté et les effets secondaires hématologiques les plus décrits sont l'anémie

hémolytique, l'agranulocytose et parfois des hémorragies importantes (30). Paradoxalement aux autres séries on a noté aucun cas de stibiointolérance (31) ni d'insuffisance rénale aiguë (31, 32), ni d'atteinte hépatique (28, 31) ou cardiaque (29).

Le Métronidazole (Flagyl[®]) à la dose de 1,5 g/j répartie en 3 prises pendant 2 semaines a été utilisé chez 9 malades. En première intention dans 8 cas dont un avait une contre indication cardiaque au Glucantime[®] et en deuxième intention chez la patiente qui avait présenté une pancréatite sous Glucantime[®] IM. Une deuxième cure de Métronidazole après deux semaines d'intervalle n' a été prescrite que chez un seul malade devant la réponse partielle. Le métronidazole est un antibiotique et un antiparasitaire de la famille des nitroimidazolés dont il est le chef de file. Son utilisation au cours de la LC remonte à plusieurs années. Kassa-Kelembo et al l'avaient utilisé chez des patients atteints de LC avec une évolution rapidement résolutive au prix de cicatrices minimales (33). Al-Waiz M. et al l'avaient même utilisé par voie intralésionnelle avec des résultats satisfaisants (34). Le métronidazole s'administre par voie orale à la dose de 1 à 1,5 g/j chez l'adulte, et de 25 mg/kg/j chez l'enfant répartie en 2 à 3 prises quotidiennes pendant 15 jours. Une 2^{ème} cure peut être administrée, si nécessaire, après un intervalle de 2 semaines. Ses effets indésirables sont surtout à type d'urticaire, de troubles digestifs et de leucopénie modérée réversible (35). Dans notre série ce médicament a été bien toléré et efficace chez tous les malades, contrairement à des séries tunisiennes (35,36) où le taux de son efficacité était inférieure à 60 %. Ainsi le Métronidazole paraît une bonne alternative thérapeutique de la LC vu sa bonne tolérance, son coût faible et sa prescription ambulatoire, contrairement aux dérivés pentavalents de l'antimoine dont la prescription par voie générale ne peut se faire qu'en hospitalisation. Néanmoins, des études contrôlées portant sur de grandes séries sont nécessaires

afin d'établir sa place exacte dans l'arsenal thérapeutique de la leishmaniose cutanée surtout que son inefficacité a été rapporté par certaines séries de littérature (37, 38).

CONCLUSION

La leishmaniose est une pathologie fréquente dans notre contexte généralement de diagnostic et de traitement faciles cependant certaines formes peuvent poser un problème diagnostique et thérapeutique.

La baisse de l'incidence de nombre de cas de LC recrutés dans notre formation après la présence d'un dermatologue à la ville de Rachidia incite à la formation médicale continue des médecins généralistes en dermatologie.

Le Métronidazole paraît une bonne alternative thérapeutique au traitement anti-leishmanien classique concernant aussi bien l'efficacité que la tolérance.

RESUME

Introduction :

La leishmaniose est une parasitose qui constitue un véritable problème de santé publique au Maroc.

Nous illustrons à travers ce travail les différents aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de cette pathologie dans notre contexte en précisant l'efficacité du métronidazole.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective qui a permis de colliger 40 cas de LC recrutés au service de dermatologie de CHU Hassan II de Fès entre janvier 2008 et décembre 2011.

Résultats :

L'âge moyen était de 42,3 ans. Le sex ratio était de 1,2. Le délai moyen d'évolution était de 2 mois et $\frac{1}{2}$. Le siège le plus fréquent était les membres supérieurs (45 %). Le nombre moyen de lésions était de 3 par patient. Les lésions étaient multiples chez 57,5 %. La forme ulcéro-croûteuse était la plus fréquente (77,5 %). On notait deux cas de leishmaniose muqueuse et des cas sporadiques de leishmaniose lupoidique, verruqueuse et sporotrichoïde. Le traitement de choix (57,5 %) était l'antimoniote de N-méthylglucamine (Glucantime®) intralésionnel. Son administration intramusculaire (IM) était utilisée chez 9 malades. Le Métronidazole a été administré chez 9 malades. Le recours à la chirurgie après échec du traitement médical a été noté chez 2 cas.

Discussion :

La leishmaniose cutanée touche les deux sexes, toutes tranches d'âges confondues. Nos résultats étaient assez comparables à des séries maghrébines avec une fréquence du caractère multiple des lésions et une rareté de l'atteinte faciale. La forme ulcéro-végétante était fréquente dans notre série par rapport aux autres séries. Les formes sporotrichoïde, lipoïdique et verruqueuse étaient rares aussi bien dans notre série que dans la littérature. On notait deux cas de leishmaniose muqueuse qui reste une forme exceptionnelle. Notre série était caractérisée par l'atypie des effets secondaires du Glucantime IM ainsi aucun cas d'hyperéosinophile n'a été rapporté dans la littérature.

Conclusion :

La leishmaniose est une pathologie fréquente dans notre contexte généralement de diagnostic et de traitement faciles cependant certaines formes peuvent poser un problème diagnostique et thérapeutique.

LIMITES DE L'ETUDE ET PERSPECTIVES

Les limites de l'étude :

- Le faible échantillonnage.
- Le manque d'identification de l'espèce.
- L'absence de recul important des malades.

Les perspectives :

- Faire des études avec des échantillons plus larges.
- Comparer le traitement standard aux autres alternatives.
- Pouvoir réaliser l'identification de l'espèce pour tous les malades.
- Attirer l'attention aux formes muqueuses.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Rapport annuel 2007 du bulletin épidémiologique. Programme de lutte contre les leishmanioses.
- 2- M. Rhajaoui. Les leishmanioses humaines au Maroc : une diversité nosogéographique. Pathol Biol (Paris) (2009).
- 3- M. Lakhdar Idrissi, M. El Ouardi, S. Atmani, L. Elarqam, A. Bouharrou, M. Hida. La leishmaniose viscérale infantile : à propos de 209 cas. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 2007, Vol 20(3-4) : 136-141.
- 4- S. Adler, O. Theodor. Further observation on the transmission of cutaneous leishmaniasis to man from *Phlebotomus papatasi* (sic). Ann Trop Med Parasit, 1926, 20: 175-189.
- 5- G. Jean Pierre, F. Robert-Gangneux. Les infections parasitaires du système des phagocytes mononucléées. Rev Fr Labo, 2006, 385 : 57-68.
- 6- A. Masmoudi, N. Ayadi, S. Boudaya et al. Polymorphisme clinique de la leishmaniose cutanée du centre et sud tunisien. Bull Soc Pathol Exot, 2007, Vol : 100, 1 : 36-40.
- 7- M. Er-Rami, S. Benjelloun , H. LahlouA et all . La leishmaniose cutanée à l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès (Maroc): à propos de 49 cas diagnostiqués entre 2005 et 2011. Pathologie biologie. In Press Corrected Proof.
- 8- H. Zait, B. Hamrioui .Leishmanioses cutanées en Algérie. Bilan de 386 cas diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger de 1998 à 2007.Rev Francoph Lab, 2009, 412 : 33-39.
- 9- S. Chiheb, N. Guessous-idrissi, A. Hamdani, M.Riyad, M.Bichichi et al. Leishmaniose cutanée à *Leishmania tropica* dans un foyer émergent au nord du Maroc: nouvelles formes cliniques. Ann Dermatol Vénéréol, 1999, 126, 419- 422.

- 10- R. Kubba,Y. Al-gindan , AM. Elhassan et al. Clinical diagnosis of cutaneous Leishmaniasis (oriental sore). J Am Acad Dermatol, 1987, 16: 1183-9.
- 11- M. Chaffai, MS. Benrachid, R. Bensmail et al. Formes clinico-épidémiologiques des leishmanioses cutanées en Tunisie. Ann Dermatol Vénéréol, 1988, 115: 1255-1260.
- 12- S . Hamza. Aspects épidémiologiques et anatomo-cliniques des leishmanioses cutanées en Tunisie : expérience du service de dermatologie de la Rabta (1984-1993). Thèse méd, Tunis, 1995.
- 13- R.Nouira ; M.bensaid et B. jomaa NOUIRA. Aspects épidémiologiques et cliniques de la leishmaniose cutanée dans le centre Tunisien. Nouv Dermatol, 1989, 8, 211-213.
- 14- H . Zakraoui, A.bensalah et al. Évolution spontanée des lésions de leishmaniose cutanée à *Leishmania major*. Ann Dermatol Vénéréol, 1995, 122, 405-407.
- 15- S. Iguermia, T. Harmouche, O. Mikou , A. Amarti, F.Z. Mernissi. Leishmaniose cutanéomuqueuse au Maroc, témoin d'un changement dans l'écologie du parasite ? Médecine et maladies infectieuses 41, 2011 : 47–52.
- 16- M. Kharfi, B. Fazaa, E. Chaker, MR. Kamoun. Localisation muqueuse de la leishmaniose en Tunisie: 5 observations. Ann Dermatol Venereol, 2003, 130:27–30.
- 17 – R. Benmously-Mlika, S.Fenniche, N. Kerkeni et al. Leishmaniose endonasale primitive à *Leishmania infantum* MON-80 en Tunisie. Ann Dermatol Venereol 2008;135:389–92.
- 18 - Jc . Bowling, F. Lopez . Case 2. Lupoid leishmaniasis. Clin Exp Dermatol, 2003, 28 : 683-684.

- 19 - M. Ysmail ,A . Amarkhodja et al. Leishmaniose lupoïde. Ann Dermatol Vénéréol, 1994, 121 : 103-106.
- 20- DM. Thierno, M. Develoux et al. Leishmaniose cutanée en nappes infiltrées et sporotrichoïde causée par *Leishmania major*. Premier cas sénégalais. Bull Soc Pathol Exot, 2001, 94:19-20.
- 21- Rober –Degos , Jean Civatte , Stephane Belaich. Dermatologie.
- 22- E. Piette. Affections des lèvres. EMC (Elsevier SAS, Paris), Stomatologie, 22-054-A-10, 2005.
- 23- F. Pratlong, A. Martini, M.Lambert et al. Intérêt de la culture et de l'identification isoenzymatique des leishmanies dans le diagnostic et l'épidémiologie des leishmanioses. Med Armees, 1994, 22 :61-5.
- 24- N. Veland et al. Detection of *Leishmania* KDNA from the urine of Peruvian patients with cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2011, 4: 556-561.
- 25– S. Jaureguiberry, G. Graby, E.Caumes. Efficacy of short-course intramuscular pentamidine isethionate treatment on Old World localized cutaneous leishmaniasis in 2 patients. Clin Infect Dis, 2006, 24, 181: 2-3.
- 26- K. Blessing. Cutaneous granulomatous inflammation. Current Diagnostic Pathology, 2005, 11 : 219–235.
- 27- R. Pradinaud, L. Dubertret. Leishmaniose cutanée. Thérapeutique dermatologique. Flammarion; 2001 : 433–8.
- 28– C. Katlama, B. Regnier, N. Ben Salah, D. Pichard, F. Vachon. Toxicité du glucantime. Ann Med Int 1985,136 :321–2.
- 29– NE. Aronson, GW. Wortman, SC. Johson. Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent US Military experience. Clin Infect Dis 1998;27: 1457–64.

- 30- M. Goudemaud, V. Maquet, M. Leduc. À propos d'un cas de Kaka-azar, étude des protéines sériques. Lile Med 1961;3:216-8.
- 31- A. Masmoudi, N. Maalej, M. Mseddi, A. Souissi, H. Turki, S. Boudaya, S. Bouassida, A. Zahaf. Glucantime® par voie parentérale : bénéfice versus toxicité. Médecine et maladies infectieuses, 2005, 35 : 42-45
- 32- P. Giraud, D. Bernard, A. Orsini, J. Coignet. Leishmaniose viscérale infantile méditerranéenne. Rev Med 1970;18:1055-64.
- 33- M. Kassa-Kelembo, L. Kobangue, M. Huerre et al. First cases of imported cutaneous leishmaniasis in Bangui Central African Republic. Efficacy of metronidazole. Med Trop 2003; 63:597-600.
- 34- M. Al-Waiz, KE. Sharquie, M. Al-Assir. Treatment of cutaneous leishmaniasis by intralesional metronidazole. Saudi Med J 2004; 25(10):1512-3.
- 35- H. Belhadjali, I. Elhani, M. Youssef, H. Babba, J. Zili. Traitement de la leishmaniose cutanée par le métronidazole : étude de 30 cas Cutaneous leishmaniasis treatment by metronidazole: study of 30 cases. La presse médicale.Tome 38, N° 2 : 325-326.
- 36- A. Masmoudi , A. Dammak , S.Bouassida , N.Elleuch , F.Akrout , H.Turki ,A. Zahaf . Intérêt du métronidazole dans le traitement de la leishmaniose cutanée. Thérapie, 2007; 62(1):68-9.
- 37- A. Belehü , B.Naafs ,E. Touw-Langendijk . Failure of metronidazole treatment in Ethiopian mucocutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol 1978; 99(4):421-2.
- 38- B. Walton, J. Paulson, M. Arjona, C. Peterson. American cutaneous leishmaniasis. Inefficacy of metronidazole in treatment. JAMA, 1974; 228(10):125.