

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Leishmanioses

Actualités 2018

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 13/10/2018

www.medecinetropicale.com

1. Généralités

Les leishmanioses sont des parasitoses dues à des **protozoaires** du genre *leishmania*, ayant en commun :

- l'épidémiologie : transmission par un diptère, le **phlébotome**,
- la physiopathologie : les leishmanies infectent les phagocytes mononucléaires (**macrophages**) de l'hôte,
- la thérapeutique : les mêmes médicaments sont actifs.

Les leishmanioses sont des maladies tropicales négligées, endémiques dans toutes les Régions de l'OMS.

Il y a trois types de leishmanioses : les leishmanioses viscérales ou Kala-azar, mortelles en l'absence de traitement ; les leishmanioses cutanées localisées ou diffuse ; les leishmanioses cutanéomuqueuses. Une quatrième forme clinique, la leishmaniose dermique post-kala-azar, est une séquelle de la leishmaniose viscérale.

Les leishmanioses sont réparties en foyers dans le monde entier :

- leishmaniose viscérale en cinq foyers : indien, méditerranéen, chinois, américain, africain.
- leishmaniose cutanée en trois foyers : méditerranéen, américain, africain.
- leishmaniose cutanéomuqueuse en un seul foyer, américain.

La leishmaniose peut être anthroponosique ou zoonotique, selon que l'homme ou l'animal constitue le réservoir naturel du parasite.

Selon les estimations, il y aurait entre 50 000 et 90 000 nouveaux cas /an de leishmaniose viscérale et entre 600 000 et 1 000 000 de nouveaux cas/an de leishmaniose cutanée.

Transmises à l'homme par la piqûre de phlébotomes femelles infectées, les leishmanioses sont liées à des évolutions environnementales telles que la déforestation, la construction de barrages, les systèmes d'irrigation et l'urbanisation, les conditions climatiques. Les principaux facteurs de risque sont la pauvreté, les mauvaises conditions de logement, les insuffisances de l'assainissement, la malnutrition, les migrations de population.

L'intérêt actuel de l'étude des leishmanioses est double :

- la co-infection leishmaniose/infection à VIH/Sida (essentiellement leishmaniose viscérale) : maladie émergente en Europe du sud, en Asie du sud et dans la Corne de l'Afrique (association leishmaniose viscérale/dénutrition/infection à VIH/Sida).

- le changement du profil épidémiologique des leishmanioses viscérale et cutanée : augmentation du nombre de cas, extension géographique, émergence de nouveaux foyers, éclosion d'épidémies sont rapportées dans des pays où la co-infection leishmaniose/VIH est rare.

Les leishmanioses sont des maladies émergentes chez les voyageurs.

2. Rappel épidémiologique

2.1. Les parasites : les leishmanies. Ce sont des protozoaires flagellés avec différentes espèces de morphologie identique. Les techniques moléculaires, qui remplacent l'électrophorèse des isoenzymes (laquelle est encore la technique d'identification de référence pour l'OMS) ont peu modifié les classifications phénétiques et phylogénétiques. Les leishmanies présentent au cours de leur cycle

évolutif deux grands stades successifs : le stade promastigote extracellulaire dans le tube digestif du phlébotome et le stade amastigote intracellulaire chez l'hôte vertébré.

2.2. L'agent vecteur : le phlébotome ou mouche des sables est un petit diptère de 2 à 3 mm, capable de passer les mailles d'une moustiquaire. La femelle hématophage pique aussi bien l'homme que les animaux. Elle a besoin de sang pour le développement de ses oeufs. Les phlébotomes se mettent le jour à l'abri de la lumière et du vent et deviennent actifs la nuit.

2.3. Le cycle :

On décrit deux cycles :

- chez l'humain et les animaux : le parasite est dans les cellules du système réticulo-histiocytaire (SRH) sous forme amastigote,
- chez le phlébotome femelle, le parasite est sous forme promastigote. La transmission homme malade à homme sain se fait par piqûre ou écrasement du phlébotome.

2.4. La répartition géographique

Au 12 septembre 2018, 62 des 87 pays d'endémie (71 %) ont communiqué à l'OMS les données pour 2016 : 200 918 nouveaux cas de LC et 22 233 nouveaux cas de LV ont été signalés. Il y a une sous-déclaration des cas à l'échelle mondiale.

LV : 31 % des cas de LV ont été notifiés par la Région africaine, 30 % par la Région de l'Asie du Sud-Est, 22 % par la Région de la Méditerranée orientale et 15 % par la Région des Amériques ; la Région Européenne et la Région du Pacifique occidental n'ont notifié respectivement que 2 % et 1 % des cas dans le monde. Les 3 foyers éco-épidémiologiques de LV sont l'Afrique de l'Est (Ethiopie, Kenya, Ouganda, Somalie, Soudan et Soudan du Sud), le sous continent indien (Bangladesh, Inde, et Népal) et le Brésil. Quatre pays (Brésil, Inde, Soudan et Soudan du Sud) ont chacun notifié > 3 000 cas de LV, ce qui représente 78 % des cas dans le monde. Avec l'Ethiopie, le Kenya et la Somalie, ces 7 pays représentent 90 % des de LV signalés à l'échelle mondiale

LC : plus de 90 % des nouveaux cas de LC provenaient de la Région de la Méditerranée orientale (69 %) et de la Région des Amériques (24 %). La Région de la Méditerranée orientale et l'Algérie font partie d'un même foyer éco-épidémiologique, car elles notifient à elles deux les trois-quarts (148 450 cas) de tous les cas de LC. Le Brésil, la Colombie et le Pérou dans la Région des Amériques sont également considérés comme un foyer à l'échelle mondiale, notifiant 30 927 cas de LC (15 %). Six pays (Afghanistan, Algérie, Brésil, Colombie, Pakistan et Syrie) ont chacun notifiés > 10 000 cas de LC ce qui représente > 70 % des cas signalés à l'échelle mondiale. Ces 6 pays, avec le Maroc, le Nicaragua, le Pérou, le Soudan, la Tunisie et le Yémen représentent 90 % de la charge de LC dans le monde. L'Iran et l'Irak qui avaient chacun notifiés plus de 10 000 cas en 2015 n'ont pas communiqués de données pour 2016.

Ces données, bien qu'incomplètes, comparées à celles des années précédentes, montrent que la tendance à la baisse des cas de LV, amorcée en 2011, s'est poursuivie en 2016. On observe cette même tendance à la baisse pour la LC, à l'inverse de ce qui avait été observé en 2015.

Si la Région européenne ne porte que 2 % de la charge mondiale de morbidité des leishmanioses, l'immigration et les déplacements dus aux guerres dans la Région ou à proximité augmentent le nombre de cas dans des pays où la maladie était peu présente auparavant. La prévalence de l'infection à VIH/Sida a également contribué à l'augmentation du nombre de cas.

Des cas de leishmanioses, principalement de leishmaniose viscérale, sont déclarées chaque année en France métropolitaine, dans les Pyrénées orientales, les Cévennes, en Provence Côte d'Azur et en Corse.

2.5. Physiopathologie et formes cliniques

Les promastigotes inoculés dans la peau au moment de la piqûre infestante sont phagocytés par les cellules hôtes (macrophages). A l'intérieur des cellules macrophagiques, les amastigotes sont localisés dans une vacuole parasitophore dans laquelle ils échappent à la digestion cellulaire et à la présentation antigénique ce qui leur permet de survivre et de se multiplier à l'intérieur des

macrophages. Après multiplication intracellulaire et éclatement de la cellule hôte, les amastigotes infestent localement de nouvelles cellules phagocytaires et éventuellement migrent vers d'autres tissus. L'expression clinique dépend à la fois du tropisme des espèces de leishmanies en cause et du statut immunitaire de l'hôte, ainsi que des modalités de la réponse immunitaire de ce dernier, en une interaction étroite qui explique les différentes formes que peut prendre la maladie.

Les leishmanies peuvent être distinguées en espèces à tropisme pour les organes profonds (*L. donovani* et *L. infantum*) et espèces à tropisme cutané (toutes les autres). L'espèce *L. braziliensis* présente en outre un tropisme pour les muqueuses de la face. On distingue ainsi la leishmaniose viscérale (LV), les leishmanioses cutanées (LC) et la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM).

Tableau I – Liste des principales espèces de leishmanies selon les formes cliniques

Formes cliniques	Leishmaniose viscérale		Leishmaniose cutanée		Leishmaniose cutanéomuqueuse	
	Ancien monde	Nouveau Monde	Ancien monde	Nouveau Monde	Ancien monde	Nouveau Monde
Classique	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. infantum</i>	<i>L. major</i> <i>L. tropica</i> <i>L. aethiopica</i>	<i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. peruviana</i>		<i>L. braziliensis</i>
Avec immuno-dépression (VIH)	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. infantum</i>	Toutes espèces	Toutes espèces		
Spécifiques			<i>L. donovani</i> (LCPK) <i>L. aethiopica</i> (LCD*)	<i>L. mexicana</i> (ulcère Chicleros) <i>L. peruviana</i> (uta) <i>L. guyanensis</i> (pian bois)		

* Leishmaniose cutanée diffuse

3. La Leishmaniose Viscérale (LV) ou Kala-azar

Elle s'observe après piqûre infestante du phlébotome ou transmission transplacentaire ou transmission par le sang (seringues). L'homme adulte développe rarement la maladie car il élimine rapidement les parasites. Les cas humains de LV ne concernent que les sujets aux défenses immunologiques amoindries et restent donc sporadiques.

Jusqu'à la fin des années 1970, la LV dans le sud de l'Europe frappait majoritairement le petit enfant de 1 à 3 ans. Ceci est toujours vrai dans le Maghreb où 90 % des cas sont pédiatriques, réalisant le classique Kala-azar méditerranéen infantile. Toutefois, des cas de plus en plus nombreux sont observés depuis les années 1980 chez des sujets adultes immunodéprimés. En effet, la LV nécessite une parfaite coopération cellulaire entre le système monocytes-macrophages et les lymphocytes, particulièrement les lymphocytes CD4 +.

3.1. Réservoirs de parasites

Ce sont les animaux sauvages et domestiques (en particulier les chiens errants) ; les commensaux (rats) ; les hommes.

Il existe deux entités :

- la forme zoonotique, avec le chien comme principal réservoir de parasites (Bassin méditerranéen, Moyen Orient, Brésil). La leishmanie en cause est *L. infantum*,
- la forme anthroponotique où l'homme est la seule source d'infection pour le vecteur (Inde, Soudan, Soudan du Sud). La leishmanie en cause est *L. donovani*. Le nom de kala-azar vient de l'Inde.

3.2. Clinique

Le tableau clinique de la leishmaniose viscérale est complet et de diagnostic facile chez l'enfant.

Incubation de durée variable : 3 à 6 mois (de 10 jours à 3 ans).

Invasion progressive en 2 à 3 semaines. C'est une fièvre irrégulière 37,8-38,5 °C posant le diagnostic d'une fièvre.

Etat. Fièvre désarticulée avec splénomégalie volumineuse, dépassant l'ombilic chez l'enfant (signe précoce et fréquent), hépatomégalie, micro-polyadénopathies, anémie (pâleur vieille cire), atteinte marquée de l'état général avec amaigrissement.

Evolution spontanée : chronique, mortelle en plusieurs mois, voire en plusieurs années, avec le risque de surinfections bactériennes.

3.3. Formes cliniques

3.3.1. La LV de l'adulte.

La présentation est moins évocatrice : la fièvre et la splénomégalie peuvent manquer ou la splénomégalie être modérée. L'anémie est le signe le plus fréquent, bien que souvent discrète.

3.3.2. La leishmaniose dermique post kala-azar (LDPKA)

Il s'agit d'une séquelle de la leishmaniose viscérale, décrite dans le sous-continent indien et en Afrique de l'Est, où elle peut se développer respectivement chez 5 à 10 % des patients atteints de kala-azar. La LDPKA survient 6 mois, un an ou plusieurs années après la guérison apparente du kala-azar, mais elle peut également se déclarer plus tôt. Il s'agit d'une complication immunologique due à *L. donovani* se traduisant par une éruption maculeuse, maculo-papuleuse ou nodulaire chez un patient guéri et qui par ailleurs se porte bien. Mais les parasites sont présents dans les lésions cutanées, nécessitant un traitement étiologique, les personnes qui en souffrent étant considérées comme source potentielle de LV. Le diagnostic différentiel est la lèpre lépromateuse.

3.3.3. Les co-infections LV - Sida

Les co-infections à *Leishmania* - VIH sont apparues du fait de la superposition croissante des deux maladies, la pandémie de VIH - Sida atteignant les zones rurales et la leishmaniose viscérale devenant de plus en plus suburbaine. Des co-infections sont signalées dans 33 pays, en particulier dans le sud de l'Europe (Espagne, France, Italie et Portugal), les toxicomanes par voie IV représentant la principale population à risque. Mais, les cas de co-infections augmentent en Afrique de l'Est (Ethiopie) et dans le sous-continent indien où l'homme est la seule source d'infection pour le phlébotome vecteur, d'où le risque que représente les patients co-infectés comme réservoirs, en raison de la présence et de l'abondance des leishmanies dans leur sang périphérique. La co-infection LV - Sida est observée chez des adultes entre 30 et 45 ans, avec une nette prédominance masculine. Elle comporte des localisations inhabituelles : digestive, pulmonaire, cutanée (lésions nodulaires ou ulcérées) traduisant la diffusion polyviscérale du parasite en l'absence de contrôle immunitaire de l'hôte.

Le dépistage du VIH doit être fait chez tous les patients atteints de LV.

3.3.4. D'autres causes d'immunodépression, en particulier la corticothérapie au long cours, et les transplantations d'organes (foie, rein) favorisent également le développement de la LV.

3.3.5. La LV selon la géographie

La LV de l'Afrique de l'Est survient par vagues épidémiques dont le développement est favorisé par la faiblesse des infrastructures sanitaires, les déplacements massifs de populations non immunes et l'épidémie de VIH - Sida.

La LV d'Asie du Sud-Est affecte un plus grand nombre de personnes, mais est relativement plus bénigne qu'en Afrique de l'Est et est plus sensible aux médicaments (sauf aux antimoniés).

3.4. Diagnostic

La LV pose des problèmes de diagnostic clinique différentiel. Chez l'enfant : paludisme viscéral évolutif, tuberculose extra-pulmonaire, fièvre typhoïde, hémoglobinopathies... Chez l'adulte immunodéprimé : syndromes myélo-prolifératifs, lymphomes, splénomégalie palustre hyperactive...

Le diagnostic est biologique

3.4.1. Diagnostic non spécifique : tricytopénie (anémie, leuco-neutropénie, thrombopénie) ; VSH très accélérée > 100 mm à la 1^{ère} heure ; hyperprotidémie et hypergammaglobulinémie polyclonale.

3.4.2. Diagnostic spécifique parasitologique

- mise en évidence des formes amastigotes au microscope, après **coloration au MGG** du frottis médullaire (prélèvement au niveau du sternum chez l'adulte, de la crête iliaque chez l'enfant), dans le sang périphérique après leucocentrifugation avec concentration ou à d'autres niveaux : aspiration ganglionnaire, biopsie cutanée, biopsies digestives, lavage broncho-alvéolaire chez le sujet VIH positif,

- cultures sur milieux spécialisés (N.N.N [Novy, Mc Neal, Nicole], Schneider). Le parasite est en culture sous forme promastigote.

- **RT-PCR** : elle permet d'augmenter le nombre de patients détectés par rapport aux méthodes microscopiques. Elle permet un diagnostic précoce avant que le tableau clinique ne soit complet, elle a montré son efficacité dans la mise en évidence du portage asymptomatique du parasite chez le sujet infecté par le VIH. Elle est également utile dans le suivi thérapeutique par quantification de la charge parasitaire.

3.4.3. Diagnostic spécifique sérologique

- **examens sérologiques indirects** : mise en évidence des anticorps circulants par immunofluorescence indirecte, ELISA, Western-Blot qui sont rarement pris en défaut, sauf chez les patients immunodéprimés. La positivité de ces tests associés aux signes cliniques de LV conduit à la recherche des parasites.

- **examen sérologique direct** : direct agglutination test (DAT).

- **test de diagnostic rapide** : bandelette réactive utilisant l'antigène rK39 utilisé en première ligne devant des tableaux cliniques évocateurs en zones d'endémie. La sensibilité est limitée en Afrique de l'Est (80 à 90 %), où les cas suspects cliniquement avec résultats négatifs au TDR doivent faire l'objet d'investigations approfondies comme la mise en évidence directe du parasite (ponction médullaire, aspiration ganglionnaire, voire ponction splénique ?).

- **technique de détection antigénique urinaire** avec révélation par agglutination de billes de latex (Katex®) permettant un diagnostic sans prélèvement sanguin. Sa sensibilité est inférieure à celles du DAT et de la bandelette rK39.

4. Leishmanioses cutanées (LC)

Elles sont caractérisées par des lésions d'aspect polymorphe et d'évolution lente, chronique, indolore, classiquement sans signes généraux, sans lésion muqueuse ni viscérale.

4.1. Clinique

- incubation : longue > 1 à 4 mois (de quelques jours à 1 an et plus),

- invasion : à l'endroit de la piqûre, papule indurée, indolore, non prurigineuse, arrondie ou ovale, le plus souvent déjà croûteuse,

- période d'état : deux aspects cliniques sont décrits :

4.1.1. Leishmanioses cutanées localisées qui se manifestent le plus souvent par une lésion ulcérée ou ulcéro-croûteuse, dite humide, parfois les lésions sont squameuses, sèches.

Les LC de l'Ancien Monde sont le plus souvent causées par *L. major*, plus rarement par *L. tropica*, mais aussi par les espèces couramment viscérotropes comme *L. infantum*.

Ainsi, il existe en Tunisie trois formes de leishmaniose cutanée :

- la leishmaniose cutanée sporadique (LCS) due à *L. infantum* qui sévit dans le nord du pays,

- la leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ) à *L. major* qui sévit dans le centre et le sud. C'est un problème de santé publique avec 3 000 à 4 000 cas par an,

- la leishmaniose cutanée chronique (LCC) due à *L. tropica* taxon *killicki*, cantonnée au sud-est, identifiée au centre et au sud-ouest dans de foyers de LCZ.

L'identification précise des espèces parasitaires impliquées, en plus des données épidémiocliniques qu'elle procure, permet de préciser la distribution géographique des trois formes de LC et d'orienter les conduites thérapeutiques. Le zymodème *L. infantum* MON-24 est le plus fréquent dans la LCS, le zymodème *L. major* MON25 est le plus fréquent dans la LCZ, le zymodème *L. tropica* MON-8 est le plus fréquent dans la LCC.

L. major (bouton d'Orient, clou de Biskra, bouton de Gafsa,...) a pour réservoir de parasites des rongeurs sauvages et évolue spontanément vers la guérison en 2 à 4 mois, alors que *L. tropica* donne des formes uniquement anthroponotiques (réservoir humain) évoluant lentement. Ces espèces infectent particulièrement les enfants.

La LC à *L. major*, de loin la plus fréquente, se caractérise par un grand polymorphisme clinique, mais la forme classique ulcéro-croûteuse est prédominante. La forme dite « sèche » est souvent rencontrée avec *L. tropica*.

Les LC du Nouveau Monde sont dues à des leishmanies à large distribution sud-américaine (*L. amazonensis*, *L. guyanensis*, *L. braziliensis*), à des espèces plutôt localisées en Amérique centrale (*L. mexicana*, *L. panamensis*) ou à d'autres à territoire géographique restreint (*L. peruviana*, *L. venezuelensis*,...)

La LC à *L. guyanensis*, de la forêt amazonienne, a comme réservoir de parasites des paresseux, mais aussi des rongeurs et des marsupiaux. Elle réalise le Pian bois, avec survenue secondaire d'autres lésions après l'apparition de la première lésion (15 à 30 jours) : maman pian et petits pians.

La LC à *L. mexicana* réalise l'ulcère des «gommiers» (*Chicleros' ulcer*) dans les forêts d'Amérique Centrale avec atteinte du pavillon des oreilles.

La LC à *L. peruviana* réalise une forme sèche (forme dite « uta »).

En Guyane française, les LC sont dues à *L. guyanensis*, à *L. amazonensis* et à *L. braziliensis* (en émergence), d'où l'intérêt pour le traitement, de l'identification parasitaire.

4.1.2. Leishmanioses cutanées diffuses (LCD)

La leishmaniose cutanée diffuse à *L. aethiopica* d'Afrique de l'Est, nodulaire, non ulcérée, pseudo-lépromateuse, anergique, se rencontre dans les hauts plateaux du Kenya à l'Ethiopie, là où vit le réservoir de parasite : le daman, petit mammifère ongulé. Il faut en rapprocher, la forme cutanée diffuse due à *L. amazonensis* des forêts tropicales d'Amérique du Sud.

Mais, depuis que les états d'immunodépression acquise se sont multipliés, quelques cas de LCD ont été signalés avec des espèces telles que *L. major*, *L. braziliensis*, voire *L. infantum*.

4.1.3. Formes cliniques

- La forme pseudo-sporotrichosique est une leishmaniose cutanée de dissémination lymphatique, décrite dans le Nouveau Monde, due à *L. braziliensis*, à différencier de la sporotrichose (due à *Sporothrichum schenckii*, champignon saprophyte des plantes et du sol). Elle est caractérisée par l'association aux lésions primitives d'inoculation, de nodules dermo-hypodermiques secondaires mesurant entre 0,5 et 1 cm de diamètre, étagés linéairement.

- La leishmaniose cutanée chez les patients infectés par le VIH est caractérisée par son polymorphisme clinique : formes cutanées diffuses, formes papuleuses en nappes diffuses ou disséminées, formes ulcérées, formes pseudo-lépromateuses.

4.2. Diagnostic

4.2.1. La certitude est apportée par la **parasitologie** : mise en évidence du parasite par microscopie (examen direct du frottis après coloration au MGG) et cultures sur milieux spéciaux (NNN, Schneider) avec antibiotiques (cultures difficiles si lésions surinfectées). Il faut pratiquer un prélèvement au niveau de la bordure inflammatoire de la lésion (grattage au vaccinostyle, à la curette, biopsie).

4.2.2. La **PCR** est pratiquée en cas de négativité de la microscopie.

4.2.3. La **sérologie** n'a pas d'intérêt diagnostique.

4.2.4. L'**examen histopathologique** par biopsie cutanée est parfois nécessaire en cas de négativité de l'examen direct ou de doute diagnostique (examen anatomopathologique et culture).

5. Leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM).

Limitée géographiquement au continent sud-américain la LCM, appelée Espundia, est due à *L. braziliensis*. C'est une atteinte cutanée initiale classique, puis 1 à 40 ans plus tard, apparaissent des métastases muqueuses de la sphère ORL (nez, bouche), entraînant une perforation de la cloison nasale (nez de tapir). Un à trois pour cent des patients ayant contracté une leishmaniose cutanée feront une leishmaniose cutanéomuqueuse. Le diagnostic repose sur l'examen d'une lésion muqueuse prélevée à la pince à biopsie.

Tableau II - Formes cliniques des leishmanioses tégumentaires (LC et LCM) du Nouveau Monde

Sous-genres	Espèces	Formes cliniques
<i>L. (Viannia)</i>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i>	Espundia (LCM) Pian bois LC localisée, parfois muqueuse
<i>L. (Leishmania)</i>	<i>L. amazonensis</i>	LC diffuse

Il a été décrit une forme cutanéomuqueuse due à *L. guyanensis* en Guyane française chez un sujet infecté par le VIH.

Des LCM à *L. major* et à *L. aethiopica* ont été décrites en Afrique de l'Est, mais il s'agirait davantage d'extensions de lésions cutanées aux muqueuses de la face que de métastases à distance.

6. Traitement des leishmanioses

6.1. Médicaments

Dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA) ou sels d'antimoine pentavalents (SbV)

- à usage parentéral (intramusculaire douloureuse),
- teneur en antimoine différente selon le dérivé : antimoniate de méglumine ou **Glucantime®** : 85 mg/mL ; stibogluconate de sodium (Pentostam®, Stibanate®) : 100 mg/mL.
- effets secondaires de l'antimoine :
 - stibio-intolérance de type anaphylactique : frissons, fièvre, arthromyalgies, éruption cutanée, toux coqueluchoïde, tachycardie, lipothymie, hémorragies.
 - stibio-intoxication par surdosage en fin de cure : fièvre, myalgies, arthralgies, névralgies, avec troubles de la conduction cardiaque, cytolyse hépatique et pancréatique, atteinte hématologique, insuffisance rénale aiguë accident le plus redoutable.
- résistances au traitement antimonié dans les LV rapportées en particulier chez l'adulte VIH positif, (dans les foyers indien et méditerranéen),
- intérêt : produits de faible coût,
- mais dangereux pour les patients co-infectés VIH/LV avec une mortalité 5 à 10 fois plus élevée que chez les patients non infectés par le VIH.

Sels de pentamidine : Iséthionate de pentamidine : Pentacarinat®

- à usage parentéral,
- réactions immédiates de type allergique,
- effets toxiques dépendants des doses cumulées : atteinte rénale, pancréatique (diabète induit) ou hématologique, rhabdomyolyse.

Amphotéricine B desoxycholate ou liposomiale à usage parentéral

- Ampho B desoxycholate (**Fungizone®**) : traitement lourd, tolérance immédiate médiocre (frissons, fièvre et toxicité rénale),
- Ampho B liposomiale (**AmBisome®**) dont le seul facteur limitatif à son emploi est son prix élevé.

Miltéfosine : Impavido®

- capsules de 10 mg et de 50 mg par voie orale,
- effets secondaires : vomissements, diarrhée dans 25 % des cas,
- contre-indication : médicament tératogène, nécessitant un traitement contraceptif pendant 4 mois chez la femme en âge de procréer,
- à associer, dans l'idéal, avec un autre médicament afin d'éviter le développement d'une résistance.

Paramomycine parentérale par voie IM, toujours associée à un autre médicament.

Traitements « alternatifs »

- Paramomycine par voie locale,
- Antifongiques imidazolés par voie orale : kétoconazole, itraconazole, fluconazole,
- Moyens physiques : laser, cryothérapie, thermothérapie.

6.2. Indications

6.2.1. Traitement de la leishmaniose viscérale : plusieurs schémas thérapeutiques sont proposés

- Ampho B liposomiale en traitement de courte durée à la dose totale de 20 mg/kg selon le schéma suivant : 10 mg/kg deux jours consécutifs. C'est le traitement de première intention en Europe, en Inde et en Amérique latine.
- (ou) Ampho B liposomiale en perfusion unique de 10 mg/kg. Ce schéma a été comparé à 15 perfusions de 1 mg/kg d'Ampho B desoxycholate administrée 1 jour sur 2. Il est efficace, mieux

tolérée, les coûts induits sont inférieurs à ceux du traitement classique (hospitalisation une nuit *versus* 30 jours),

- (ou) antimoniés (Glucantime® ou Pentostam®) à la dose de 20 mg/kg/j pendant 30 jours, voie IM,
- (ou) Ampho B désoxycholate, 1 mg/kg/j, un jour sur 2, pendant 30 jours (15 doses) en perfusion,
- (ou) Ampho B liposomiale, 2 mg/kg/j, 1 jour sur 2, pendant 10 jours en perfusion.
- (ou) miltéfosine (Impavido®) par voie orale : 2,5 mg/kg/j pendant 28 jours, soit 100 mg/j si poids > 50 kg ou 50 mg/j si poids < 50 kg. Dose maxima : 150 mg/j (une gélule à 50 mg, 3 fois par jour).
- (ou) paramomycine parentérale : 12 mg/kg/j IM en association aux antimoniés IM pendant 17 jours chez des patients non infectés par le VIH.

Des associations thérapeutiques ont été développées pour lutter contre l'apparition de résistances : stibiogluconate de sodium - paramomycine en Afrique de l'est ; miltefosine - amphotéricine B liposomiale, paramomycine - miltefosine en Asie du sud-est.

Les meilleurs schémas thérapeutiques actuels sont :

- en Asie du Sud et en Amérique : un traitement à dose unique ou de courte durée d'amphotéricine B liposomiale, ou des traitements combinés de courte durée (excluant les antimoniés). Toutefois, le plan d'élimination de la LV lancé en 2005 par l'Inde, le Népal et le Bangladesh repose toujours sur l'utilisation de la miltéfosine seule.
- en Afrique de l'Est : un traitement combiné associant paramomycine et antimoniés, sauf en cas de co-infection au VIH, chez les femmes enceintes et les personnes âgées (< 45 ans) qui devraient être traités par l'amphotéricine B liposomiale.

6.2.2. Traitement de la leishmaniose dermique post-kala-azar

Traitement de courte durée par amphotéricine B liposomiale en ambulatoire.

6.2.3. Traitement de la co-infection LV-infection à VIH/SIDA

Il y a une forte toxicité des antimoniés, une faible efficacité de l'amphotéricine B liposomiale en Afrique de l'Est, d'où l'association amphotéricine B liposomiale + miltéfosine, une initiation précoce des ARV et une prophylaxie secondaire par injections mensuelles de pentamidine.

6.2.4. Traitement de la leishmaniose cutanée

- injections d'antimoniés intra-lésionnelles ou par voie parentérale dans les LC de l'Ancien Monde,
- injections parentérales d'antimoniés ou de sels de pentamidine dans les LC du Nouveau Monde,
- paramomycine locale ou imidazolés oraux dans la LC à *L. major*.

En pratique :

- LC à *L. major*, *L. peruviana* : aucun traitement ou traitement local par paramomycine ou fluconazole oral,
- LC à *L. tropica*, LC à *L. infantum* : dérivé pentavalent de l'antimoine intralésionnel + cryothérapie superficielle,
- LC à *L. guyanensis* : traitement par iséthionate de pentamidine IV plutôt que IM, 4 mg/kg/injection de pentamidine-base (7 mg de Pentacarinat®) à J1, J3 et J5. L'utilisation de la pentamidine par voie IM est associée à 7 fois plus d'échecs thérapeutiques qu'avec la pentamidine par voie IV. La voie IV doit donc être privilégiée.

6.2.5. Traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse

L. cutanéomuqueuse à *L. braziliensis* : dérivés antimoniés pentavalents (Glucantime®) 20 mg SbV/kg/j IM pendant 20 jours ou alternative : AmBisome® 18 mg/kg en 6 perfusions (J1-5, et J10).

En Bolivie, le traitement par miltéfosine par voie orale pendant 6 semaines a été efficace dans 70 % des cas *versus* antimoniés seul [Pentostam® injectable] pendant 4 semaines, efficacité : 75 %).

7. Prophylaxie

Plusieurs stratégies d'intervention doivent être mobilisées :

- diagnostic précoce et prise en charge de cas,
- lutte contre le réservoir animal : vaccin dans la leishmaniose canine avec de bons résultats, mais prix très élevé.

- lutte contre la maladie chez l'homme : vaccin contre la leishmaniose humaine, premier essai clinique en février 2012 (toujours pas de vaccin en 2018), lutte contre les phlébotomes par répulsifs, moustiquaires imprégnées, port de vêtements recouvrant le maximum de surface corporelle ou mieux tenues imprégnées, horaires adaptés si vie en forêt. Le respect des règles de prophylaxie anti phlébotomes réduit considérablement les risques.
- lutte contre les phlébotomes : destruction des réservoirs de parasites.
- mobilisation sociale et renforcement des partenariats.

Références

- Dedet J.P. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses*, 8-506-A-10, 2001, 11 p.
- Desjeux P., Piot B., O'Neill K., Meert J.P. Co-infections à *Leishmania* /VIH dans le sud de l'Europe. *Med. Trop.*, 2001, 61, 187-193.
- Piarroux R., Minodier P. Les leishmanioses tégumentaires : quoi de neuf en 2000 ? *Med. Trop.*, 2000, 60, 19-24.
- Belhadj S., Toumi N.H., Dakhli H et coll. La culture du sang périphérique comme moyen diagnostique de la leishmaniose viscérale : à propos de 61 cas. *Med. Trop.*, 2002, 62, 155-157.
- Lightburn E., Morand J.J., Garnotel E. et coll. Panorama clinique des leishmanioses tégumentaires du Nouveau Monde. *Med. Trop.*, 2002, 62, 637-656.
- Syndar S., Jha T.K., Thakur C.P. and coll. Oral miltefosine for indian visceral leishmaniasis. *New Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1739-1746.
- Lightburn E., Morand J.J., Meynard J.B. et coll. Thérapeutique des leishmanioses tégumentaires du Nouveau Monde. Expérience à propos de 326 cas traités par isethionate de pentamidine à fortes doses. *Med. Trop.*, 2003, 63, 35-44.
- Buffet P.A., Mouzot G. La leishmaniose cutanée en France : vers la fin des traitements injectables. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2003, 96, 383-388.
- Aoun K., Kaaroud H., Hamzaoui S et coll. Particularités de la leishmaniose viscérale de l'adulte non infecté par le VIH en Tunisie. *Med. Trop.*, 2004, 64, 160-162.
- Soto J., Arana B.A., Toledo J. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clinical Infection Diseases*, 2004, 38, 1266-1272.
- Minodier P., Noël G., Blanc P. et coll. Traitement des leishmanioses cutanées de l'adulte et de l'enfant. *Med. Trop.*, 2005, 65, 487-495.
- Izri A., Depaquet J., Parola P. Phlébotomes et transmission d'agents pathogènes autour du bassin méditerranéen. *Med. Trop.*, 2006, 66, 429-435.
- Fenniche S., Souissi A., Benmonsly R et coll. La leishmaniose cutanée de l'enfant en Tunisie: étude rétrospective de 60 cas. *Med. Trop.*, 2006, 66, 456-460.
- Minodier P., Noël G., Blanc B. et coll. Le traitement de la leishmaniose viscérale infantile. *Med. Trop.*, 2007, 67, 73-78.
- Marty P., Delaunay P., Fissore C., Le Fichoux Y. La leishmaniose méditerranéenne due à *L. infantum*. Mise au point. Intérêt des tests de diagnostic rapide : IT-Leish® et ID-PaGA-Leishmaniasis®. *Med. Trop.*, 2007, 67, 79-85.
- Janvier F., Morillon M., Olliaro P. Leishmaniose viscérale : efficacité clinique et résistances aux différentes molécules. *Med. Trop.*, 2008, 68, 89-101.
- Fourcade S., Huber F., Blanchet D. et coll. Leishmaniose cutanéomuqueuse à *Leishmania guyanensis* : une observation chez un patient infecté par la VIH. *Méd. Trop.*, 2008, 68, 533-636.
- El Fékih N., Sliti N., Kharti M., Trabelsi S., Khaled S., Fazza B., Kamoun M.R. Leishmaniose muqueuse par contiguïté d'une localisation cutanée : à propos d'une nouvelle observation tunisienne. *Méd. Trop.*, 2008, 68, 634-636.
- Aoun K., Amri F., Chouih E. et coll. Epidémiologie de *Leishmania (L) infantum*; *L. major* et *L. killicki* en Tunisie : résultats et analyse de l'identification de 226 isolats humains et canins et revue de la littérature. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2008, 101, 323-328.
- Ensemble d'auteurs. Séance de la SPE.: thérapeutique des leishmanioses, Institut Pasteur, Paris, 19 novembre 2008. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2009, 102, 123-129.
- Rosenthal E., Delaunay P., Jeandel P.Y., Haas H., Pomares-Estran C., Marty P. Le traitement de la leishmaniose viscérale en Europe en 2009. Place de l'amphotéricine liposomiale. *Méd. Mal. Inf.*, 2009, 39, 741-749.
- Soto J., Rea J., Valderrama M., Toledo J., Valda L., Ardiles J., Berman J. Short report : efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2009, 81, 387-389.

- Sundar S., Chakravarty J., Agarwal D., Rai M., Murray H.W. Single dose liposomal amphotéricine B for visceral leishmaniasis in India. *New Engl. J. Med.*, 2010, 362, 504-512.
- Marty P. Leishmaniose viscérale: épidémiologie, diagnostic et traitement. *La lettre de l'infectiologue*, 2010, 25, 186-190.
- Pavli A., Maldezou H.C. Leishmaniasis: an emerging infection in travelers. *Int. J. Infect. Dis.*, 2010, Dec14(12): e 1032-9 Epub 2010 oct16. Review.
- Mihoibi L., de Montbrison F., Frathia K., Picot S., Gassem N. Contribution de la PCR en temps réel au diagnostic de la leishmaniose viscérale infantile en Algérie. *Med.Sante Trop.*, 2012, 22, 61-64.
- Freitas-Junior L.H., Chatelain E., Andrade Kim H., Siqueira-Neto L. Visceral leishmaniasis treatment: what do we have, what do we need and how deliver it? *International Journal for Parasitology: Drugs and drugs resistance*, 2012, 2, 11-19.
- Ben Salah A., Ben Messaoud N., Guédri R. et coll. Topical paramomycin with or without gentamycin for cutaneous leishmaniasis. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 368, 524-532.
- Buffet P. Leishmaniose : information pour la prise en charge, 2013, 66 p.
- Khali E.A., Weldegebreal T., Youmis B.L. et coll. Safety and efficacy of single dose versus multiple doses of amBisome for treatment of visceral leishmaniasis in eastern Africa : a randomized trial. *PLoS Negl. Trop Dis.*, 2014, 8, e-2613.
- El Alami S., Aoufi S. Quatre-vingt-huit années de leishmaniose cutanée au Maroc. *Med.Sante Trop.*, 2015, 25, 97-101.
- Aoun K., Laamari El Idrissi A., Harrat Z., Marty P. Réunion « Leishmaniose viscérale au Maghreb », 2-4 avril 2015 à Tunis. Recommandations. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2015, 108, 229-230.
- Kevric I, Cappel MA, Keeling JH. New world and old world leishmania infections: a practical review. *Dermatol Clin* 2015; 33: 579-593.
- Aissi W, Ben Hallel K, Habboul Z et al. Profils épidémiologique, clinique et biologique de la leishmaniose viscérale infantile à l'hôpital de Kairouan (Tunisie) : à propos de 240 cas. *Bull Soc Pathol Exot*, 2015 ; 108 : 265-271.
- Aoun K, Halima G, Ahmed T, et al. Investigation et analyse d'une épidémie de leishmaniose cutanée à Ouled Dabbab, Tataouine (Tunisie), 2012-2013. *Med Santé Trop*, 2015, 25, 300-305.
- Bastien P, Lachaud L. Leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. EMC – Maladies infectieuses 2016 ;1-12 [Article 8-506-A-10].
- OMS. La leishmaniose dans les pays à forte charge de morbidité : mise à jour épidémiologique à partir des données notifiées en 2014. *REH* 2016 ; 91 : 287-296.
- OMS. Le point sur la situation mondiale de la leishmaniose, 2006-2015 : un tournant dans le surveillance de la maladie. *REH* 2017 ; 92 : 557-565
- OMS. Leishmaniose. Aide-mémoire n° 375, avril 2017.
- Krepis P, Krepis A, Argyri I et al. Childhood visceral leishmaniasis: distinctive features and diagnosis of a re-emerging disease. An 11-year experience from a tertiary referral center in Athens, Greece. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 419-423.
- OMS. Leishmanioses. Principaux faits. 14 mars 2018.
- OMS. Surveillance de la leishmaniose dans la Région européenne de l'OMS, 2016. *REH* 2018 ; 93 : 521-530.
- OMS. Le point sur la situation mondiale de la leishmaniose, 1998-2016. *REH* 2018 ; 93 : 530-540.
- Christen JR, Demar M, Lightburn E et coll. Leishmaniose cutanée à *L. guyanensis* : l'iséthionate de pentamidine par voie intramusculaire augmente le risque d'échec thérapeutique. *Actualités du Pharo* 2018, p.45.