

Leishmanioses

**Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie
(ANOFEL)**

2014

Table des matières

Introduction.....	4
1. Agent pathogène.....	4
1.1. Morphologie et biologie.....	4
1.1.1. Les amastigotes.....	4
1.1.2. Les promastigotes.....	5
2. Épidémiologie.....	6
2.1. Cycle biologique et transmission.....	6
2.1.1. Le cycle biologique.....	6
2.1.2. Transmission.....	7
2.2. Répartition géographique.....	7
3. Clinique des leishmanioses viscérales.....	8
3.1. Leishmaniose viscérale zoonotique.....	8
3.1.1. Agent étiologique.....	8
3.1.2. Epidémiologie.....	8
3.1.3. Expression clinique.....	8
3.2. Leishmaniose viscérale anthroponotique (Kala azar).....	9
3.2.1. Agent étiologique.....	9
3.2.2. Epidémiologie.....	9
3.2.3. Expression clinique et évolution.....	9
4. Clinique des leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses.....	9
4.1. Leishmanioses Cutanées Localisées (LCL).....	9
4.2. Leishmanioses Cutanées Diffuses	11
4.3. Leishmanioses Cutanéomuqueuses.....	12
5. Diagnostic biologique	13
5.1. Diagnostic de présomption.....	13
5.2. Diagnostic de certitude.....	13
6. Traitement	14
6.1. Molécules disponibles.....	14
6.2. Les indications thérapeutiques.....	15
7. Prévention.....	16

Objectifs ENC

- **Item 144. Fièvre aigue chez l'enfant et l'adulte :**
 - Diagnostiquer la cause. Conduire le diagnostic étiologique d'une fièvre aiguë.
 - Connaître les indications et les modalités du traitement symptomatique d'une fièvre aiguë.
 - Identifier les situations d'urgence et celles imposant l'hospitalisation d'un patient fébrile.

- **Item 165. Infections à VIH :**
 - Informer et conseiller en matière de prévention de la transmission du VIH.
 - Connaître les situations justifiant la prescription d'une sérologie VIH.
 - Interpréter les résultats d'une sérologie VIH et en annoncer le résultat.
 - Reconnaître une primo infection par le VIH.
 - Prévenir et reconnaître les principales complications infectieuses associées au VIH.
 - Connaître et savoir dépister les principales complications non infectieuses associées au VIH.
 - Connaître les grands principes du traitement antirétroviral, de son suivi et de son observance.
 - Dépister une infection à VIH au cours de la grossesse et en organiser la prise en charge.

- **Item 169. Zoonoses :**
 - Diagnostiquer et connaître les principes du traitement des principales zoonoses : brucellose, fièvre Q, leishmaniose, toxoplasmose, maladie de Lyme, maladie des griffes du chat, pasteurellose, rickettsioses, tularémie, échinococcoses (hydatidose)
 - Connaître et expliquer les mesures préventives contre la rage.

- **Item 170. Pathologie infectieuse chez les migrants adultes et enfants :**
 - Diagnostiquer les pathologies infectieuses les plus fréquentes rencontrées chez les migrants.
 - Connaître les conseils d'hygiène et de prévention adaptés aux conditions de vie des migrants.

- **Item 171. Voyage en pays tropical de l'adulte et de l'enfant: conseils avant le départ, pathologies du retour: fièvre, diarrhée, manifestations cutanées :**
 - Connaître les conseils d'hygiène et de prévention adaptée, y compris la vaccination anti-amarile.
 - Connaître les principales causes de fièvre, diarrhée, de manifestations cutanées et de manifestations cutanées au retour d'un pays tropical.
 - Connaître les symptômes d'une dengue, d'une infection à chikungunya.

- **Item 173. Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant :**
 - Prescrire et surveiller un traitement anti-infectieux.

- **Item 209. Anémie chez l'adulte et l'enfant :**
 - Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
 - Argumenter l'attitude thérapeutique dans les anémies carencielles et planifier leur suivi.

- **Item 210. Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant :**
 - Argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

- **Item 216. Adénopathie superficielle de l'adulte et de l'enfant :**
 - Devant une ou des adénopathies superficielles, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

- **Item 272. Splénomégalie :**

- Argumenter les principales hypothèses diagnostiques devant une splénomégalie et demander les premiers examens complémentaires les plus pertinents.

- **Item 273. Hépatomégalie et masse abdominale :**

- Devant une hépatomégalie, une masse abdominale, ou la découverte de nodules hépatiques, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

Introduction

Les leishmanioses sont des parasitoses du système monocytes-macrophages dont l'agent pathogène est un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*. Il s'agit d'une zoonose, transmise de vertébré à vertébré par un moucheron hématophage, le phlébotome. Les leishmanioses incluent des formes viscérales (LV), des formes cutanées localisées (LCL), cutanées diffuses (LCD) et des formes cutanéomuqueuses (LCM). Cette multiplicité de tableaux cliniques résulte à la fois d'un large éventail d'espèces et de la variation de la réponse immunitaire de l'hôte infecté. La description de la première espèce de *Leishmania* a été faite par Laveran et Mesnil en 1903 et, depuis, le nombre d'espèces décrites n'a cessé d'augmenter. Les leishmanioses sont endémiques dans 88 pays et quatre continents : Afrique, Amérique centrale et du Sud, Asie et Europe. Au total, 370 millions de personnes sont exposées au risque de la maladie. Chaque année, on compte 500 000 nouveaux cas de leishmaniose viscérale et le nombre de cas des diverses formes de leishmaniose dans le monde entier est estimé à 12 millions, un tiers seulement des nouveaux cas étant officiellement déclarés.

1. Agent pathogène

1.1. Morphologie et biologie

Le parasite est un protozoaire flagellé tissulaire qui présente au cours de son cycle deux stades évolutifs distincts :

- le stade **amastigote**, sans flagelle extériorisé, est **intramacrophagique** et retrouvé chez les **hôtes vertébrés** dont l'homme ;
- le stade **promastigote**, libre et mobile grâce à son flagelle, est retrouvé dans l'intestin du **phlébotome** et dans les milieux de culture.

1.1.1. Les amastigotes

Figure 1 : Amastigotes de leishmanies dans des macrophages.



May Grünwald Giemsa x 1000

Les formes amastigotes sont ovoïdes, mesurent 2 μm à 6 μm et présentent en microscopie optique, après coloration au May-Grünwald-Giemsa, deux inclusions pourpres caractéristiques : le noyau, arrondi, et le

kinétoplaste (origine du flagelle) en bâtonnet plus sombre (**figure 1**). Les formes promastigotes sont allongées, mesurant 10 µm à 25 µm de longueur (**figure 2**). Le noyau est central, le kinétoplaste est en position antérieure et le flagelle libre s'échappe à l'extrémité antérieure.

Ils se multiplient aux deux stades par division binaire, dans la ou les vacuoles parasitophores du cytoplasme des macrophages pour les amastigotes ; libérées ensuite par lyse du macrophage, les leishmanies sont phagocytées et évoluent dans d'autres macrophages.

1.1.2. Les promastigotes

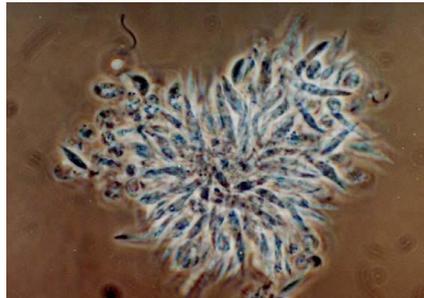
Figure 2 : Promastigotes de leishmanies en culture



May Grünwald Giemsa x 1000.

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.

Figure 3 : Rosette de promastigotes procycliques en culture



Contraste de phase x 1000

Quand la culture atteint son plateau la majorité a évolué en promastigotes métacycliques 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.

Identification spécifique : La morphologie, l'expression clinique et la répartition géographique sont très peu contributives. Après culture on détermine (dans des centres de référence dont celui de Montpellier) le zymodème : profil électrophorétique de 15 isoenzymes du parasite. Les zymodèmes proches sont regroupés en espèces. La dénomination des zymodèmes fait l'objet d'accords internationaux, les 3 lettres MON (pour Montpellier) suivi d'un N° d'ordre de 1 à plus de 200, fonction de la chronologie de la caractérisation. Exemple : dans le sud de la France le zymodème le plus représenté est MON1, il fait partie de l'espèce *Leishmania infantum*. L'analyse biomoléculaire est une alternative plus récente.

Electrophorégramme de l'un des isoenzymes pour l'identification du zymodème de différents souches de leishmanies.

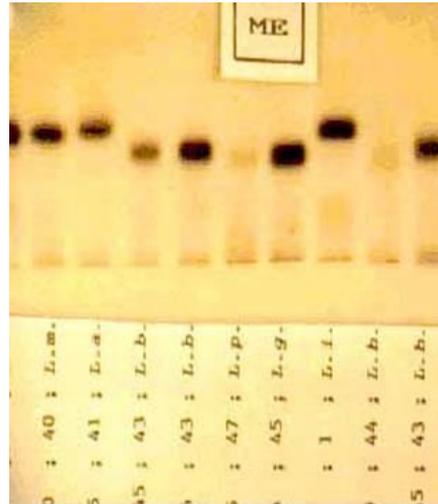


Photo F. Pralong

2. Épidémiologie

2.1. Cycle biologique et transmission

2.1.1. Le cycle biologique

Il se déroule entre deux hôtes, un vertébré (homme, chien, rongeur...) et un insecte vecteur, le phlébotome.

Les **phlébotomes** sont des **moucheron hémato-phages** (1,5 mm à 4 mm) **qui piquent surtout le soir et la nuit** par temps calme. Seule la femelle, hémato-phage, assure la transmission de la leishmaniose (**figure 4**). Leur gîte est constitué par les anfractuosités de murs et de terriers où ils se gorgent sur des micromammifères (rongeurs...) pouvant constituer le réservoir pour certaines espèces de leishmanies. Présents toute l'année en zone intertropicale, les phlébotomes apparaissent seulement l'été en région tempérée où ils confèrent à la maladie un caractère saisonnier.

Figure 4 : Phlébotomus perniciosus femelle gorgée dans son cadre naturel des environs de Nice



Les amastigotes du vertébré sont ingérés par le phlébotome femelle avec son repas sanguin ; ils se multiplient sous forme de promastigotes procycliques dans l'intestin moyen, évoluent en promastigotes métacycliques infectieux obstruant la cavité buccale de l'insecte. Ces derniers sont régurgités lors du repas sanguin suivant sur un hôte favorable. Ils sont phagocytés par les macrophages du vertébré, évoluent en amastigotes. Ceux-ci résistent à l'environnement hostile du phagolysosome et s'y multiplient.

2.1.2. Transmission

Vectorielle

C'est la plus importante, la présence du phlébotome conditionnant la répartition de la maladie.

Les réservoirs naturels des *Leishmania* sont des **mammifères domestiques (ou sauvages)** chez lesquels le parasite colonise les cellules du système des phagocytes mononucléés. Les mammifères réservoirs des *Leishmania* appartiennent à divers ordres : carnivores, rongeurs, marsupiaux, édentés, primates, etc. ; dans ce cas, la leishmaniose est dite **zoonotique**. Lorsque l'homme est l'unique réservoir du parasite, elle est dite **anthroponotique**.

Chez le vecteur, les formes amastigotes sont ingérées au cours du repas sanguin (**figure 2**). Elles se transforment en formes promastigotes dans les heures qui suivent. Elles subissent ensuite un cycle complexe comportant de nombreuses divisions mitotiques, deux étapes de fixation à l'épithélium de la muqueuse intestinale et une phase de migration vers la partie antérieure du tube digestif, où a lieu la transformation en formes virulentes dénommées promastigotes métacycliques infectants. Ces dernières sont régurgitées **lors du repas sanguin** suivant dans le derme d'un hôte favorable. **L'inoculation intradermique de promastigotes** métacycliques induit, au site même de la piqûre, une lésion qui passe généralement inaperçue chez l'homme et dont le devenir dépend du tropisme cutané, muqueux ou viscéral des différentes espèces de *Leishmania*. Dès la pénétration intracellulaire, les formes promastigotes se transforment en formes amastigotes.

La transmission vectorielle est le mode de contamination principal, la présence du phlébotome conditionnant la répartition de la maladie. Il existe également une transmission par échange de seringues chez les toxicomanes. Les transmissions transfusionnelles et congénitales restent exceptionnelles.

Les autres modes

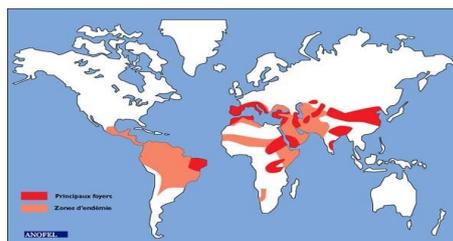
Chez les toxicomanes la transmission par échange de seringue a été démontrée. Les voies transfusionnelle et congénitale jouent un rôle minime.

2.2. Répartition géographique

Il s'agit d'une parasitose des zones intertropicales (hormis l'Océanie) et tempérées chaudes, signalée dans 88 pays répartis en **cinq foyers : méditerranéen, chinois, indien, africain et américain (figure 5)**. La prévalence de la maladie est estimée à 12 millions et l'incidence annuelle à 2 millions (1,5 million de leishmanioses cutanées dont 90 % en Algérie, Afghanistan, Arabie saoudite, Brésil, Iran, Pérou, Syrie, et 500 000 leishmanioses viscérales dont 90 % au Bangladesh, Brésil, Inde, Népal et Soudan).

L'Europe du Sud fait partie du **foyer méditerranéen** dans la partie occidentale et septentrionale. On n'y rencontre que *Leishmania infantum*, dont le réservoir principal est le **chien**. Chez l'homme, la leishmaniose viscérale méditerranéenne y est l'expression clinique dominante. L'incidence annuelle des leishmanioses autochtones métropolitaines déclarées en France au Centre national de référence reste stable depuis 2004, de 20 à 30 cas pour les leishmanioses viscérales et de 0 à 1 cas pour les leishmanioses cutanées localisées. Les leishmanioses d'importation, y compris de Guyane française, toutes formes confondues, s'élèvent à 250 à 300 cas par an. Ces données sont modestes comparées aux 300 000 cas de leishmaniose viscérale en Inde et aux 100 000 morts au Soudan à la fin du xxe siècle.

Figure 5 : Répartition géographique des leishmanioses



3. Clinique des leishmanioses viscérales

Deux entités nosologiques diffèrent par leur agent étiologique, leur épidémiologie, leur expression clinique, leur degré de chimiorésistance. Même si on estime que le portage asymptomatique est 30 à 100 fois plus fréquent que la maladie patente, il faut souligner paradoxalement que cette dernière, dans les 2 cas, est mortelle en l'absence de contrôle thérapeutique. Dans le déclenchement de la maladie interviennent des facteurs qui ne sont pas tous bien élucidés, immunodéficience d'origine virale, iatrogénique, ou nutritionnelle, fond génétique de l'hôte, virulence de la souche parasitaire. La coinfection avec le VIH a fait plus 1500 cas en Europe avant la trithérapie antirétrovirale. C'est un problème émergent grave dans l'est de la péninsule indienne, l'est africain et le Brésil.

3.1. Leishmaniose viscérale zoonotique

3.1.1. Agent étiologique

C'est *Leishmania infantum*. Il est parfois dénommé *L. chagasi* en Amérique latine, espèce tombée en synonymie avec la première.

3.1.2. Epidémiologie

Les cas humains sont sporadiques. Le réservoir principal est le chien.

Figure 6 : Chiens leishmaniens : état cachectique, squamosis, ulcération de la truffe, onychogribose



Ils sont répartis sur le pourtour méditerranéen (au sens très large, du Portugal aux confins des Indes), certaines provinces chinoises, l'Amérique latine (surtout le Nordeste brésilien)..La prépondérance infantile, historique, n'existe plus, notamment en France. En revanche, le **caractère opportuniste de la maladie** s'est manifesté avant la mise en place de la trithérapie pour le **VIH** et persiste pour les greffes d'organes. Le nombre de cas de leishmanioses co-infectées avec le VIH, particulièrement dans la forme viscérale, a augmenté dans les années quatre-vingt-dix avant l'avènement de la trithérapie antirétrovirale. Les cas de co-infection surviennent chez des adultes jeunes et 70 % d'entre eux sont toxicomanes. Le plus souvent, la co-infection est corrélée au taux des CD4 (90 % de ces malades ont moins de 200 CD4/mm³). Chez ces patients, au tableau clinique classique peuvent s'associer, dans 15 % des cas, des manifestations cutanées, pulmonaires ou digestives.

Par ailleurs, les cas après greffe d'organe sont en augmentation depuis une quinzaine d'années.

L'**incubation** est d'environ **3 à 6 mois** mais peut atteindre **plusieurs années**. L'infection peut rester asymptomatique dans de nombreux cas.

3.1.3. Expression clinique

Incubation :

Elle est de plusieurs mois à plusieurs années (voire infinie...)

Tableau typique du jeune enfant :

Il met plusieurs semaines à se constituer avec un trépied symptomatique : fièvre « folle » irrégulière dans la journée et d'un jour à l'autre, pâleur « cireuse » témoin de l'anémie et splénomégalie pouvant dépasser l'ombilic. L'hépatomégalie est moins fréquente et les adénopathies sont exceptionnelles.

Autres tableaux :

Ils sont dissociés, pauci-symptomatiques chez l'adulte, ou avec des localisations inhabituelles (digestives, cutanées, muqueuses, pleuro-pulmonaires) chez le sidéen.

Diagnostic différentiel :

Il se pose principalement avec les hémopathies.

Evolution :

Sans traitement elle est fatale (cachexie terme d'un amaigrissement de plus en plus marqué, infections intercurrentes).

Figure 7 : Aspect clinique d'un enfant atteint de leishmaniose



3.2. Leishmaniose viscérale anthroponotique (Kala azar)

3.2.1. Agent étiologique

C'est *Leishmania donovani*.

3.2.2. Epidémiologie

La maladie est endémique avec des poussées épidémiques. Le réservoir est humain. Les zones d'endémie sont le nord-est du continent indien (centré sur le Bihar), le Népal, le Soudan, l'Éthiopie, d'autres provinces chinoises. C'est une maladie de l'adulte jeune. L'inquiétude actuelle, en plus de l'extension de la coinfection avec le VIH est la progression de la résistance aux dérivés stibiés (plus de 60% en Inde).

3.2.3. Expression clinique et évolution

Elle diffère de la LVZ par une fréquence plus grande d'adénopathies et surtout l'existence de signes cutanés : pigmentation bistre plus marquée en zones découvertes (Kala azar = fièvre noire en sanscrit), maculopapules hypo ou hyperpigmentées, nodules dermiques. Ces deux derniers types de lésions peuvent apparaître au cours de la maladie ou quelque mois ou années après la guérison clinique apparente (PKDL, post kala azar dermal leishmaniasis).

4. Clinique des leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses

4.1. Leishmanioses Cutanées Localisées (LCL)

C'est le classique bouton d'Orient ou autres dénominations vernaculaires en Afrique du Nord et Asie méridionale, le pian-bois en Guyane l'uta dans les vallées andines, l'ulcère des chicleros en Amérique

centrale, etc. (figure 8). Les espèces dermatropes sont nombreuses (tableau 1). Toutes les espèces anthropophiles de *Leishmania* peuvent être responsables de leishmaniose cutanée, y compris les espèces habituellement viscérotropes comme *L. infantum*. La période d'**incubation** varie entre **1 et 4 mois**. Les lésions siègent le plus souvent sur les parties découvertes et exposées à la piqûre des phlébotomes (visage, mains et avant-bras, membres inférieurs). Elles débutent par une petite papule inflammatoire ou vésiculaire qui augmente régulièrement de taille.

Figure 8 : Ulcère des chicleros



(*L. mexicana*)

Les LCL sont dues à différents espèces, *L. tropica*, *L. major*, *L. guyanensis*, *L. peruviana*, *L. mexicana*...et en Méditerranée occidentale *L. infantum*. À la phase d'état, la **lésion leishmanienne est bien circonscrite**. Elle mesure entre un demi et une dizaine de centimètres de diamètre et a une forme arrondie ou ovale, régulière. Elle est **indolore**. Le nombre de lésions est variable et dépend du nombre de piqûres infectantes. La lésion de type **ulcéré** est le plus fréquemment rencontrée, quelle que soit l'espèce du parasite en cause. L'ulcération centrale, à fond irrégulier, est bordée par un **bourrelet périphérique, inflammatoire, rouge, hyperpigmenté** sur peau noire : c'est la zone active de la lésion, riche en macrophages parasités, sur laquelle doit porter le prélèvement destiné au diagnostic parasitologique. L'ulcération est recouverte d'une croûte plus ou moins épaisse (photo 7.7). Des nodules sous-cutanés satellites sont parfois associés. Ils contiennent des parasites et témoignent de la diffusion de l'infection leishmanienne par voie lymphatique. La lésion de leishmaniose cutanée évolue de façon **torpide durant plusieurs mois**. Une surinfection bactérienne secondaire est possible, qui rend le diagnostic parasitologique aléatoire. **La lésion finit cependant par guérir spontanément**, en laissant une cicatrice indélébile.

Même si l'**ulcération cratériforme et croûteuse** est le type de lésion le plus fréquent, l'aspect clinique n'est pas toujours univoque, certaines formes cutanées présentent une extension lymphatique.

Figure 9 : Bouton d'Orient - aspect ulcéro-croûteux



(*L. major*)

Figure 10 : Leishmaniose cutanée - lupoïde



(*L. infantum*)

Figure 11 : Leishmaniose cutanée - pseudo-impétigineux



(*L. infantum*)

Figure 12 : Leishmaniose cutanée - nodulo-papuleux



(*L. infantum*)

Figure 13 : Leishmaniose cutanée avec extension lymphatique - pseudo-sporothricosique



(*L. major*)

4.2. Leishmanioses Cutanées Diffuses

Les leishmanioses cutanées diffuses sont peu fréquentes, dues à *L. amazonensis* en Amérique du Sud et *L. aethiopica* en Afrique de l'Est. La lésion élémentaire est un **nodule non ulcéré** de petite taille. Puis les nodules deviennent **très nombreux et disséminés** sur l'ensemble du corps. Les nodules augmentent de

taille, deviennent confluents et forment de larges plaques infiltrées. L'aspect du malade s'apparente à celui d'un lépreux lépromateux, notamment au niveau du visage (aspect léonin). Cette forme de leishmaniose est rebelle aux antileishmaniens classiques. En France (Guyane), on observe des formes cutanées dues à *L. guyanensis*, s'accompagnant parfois de dissémination lymphatique nodulaire (« pian bois »).

Figure 15 : Leishmaniose cutanée diffuse



(*L. aethiopica*)

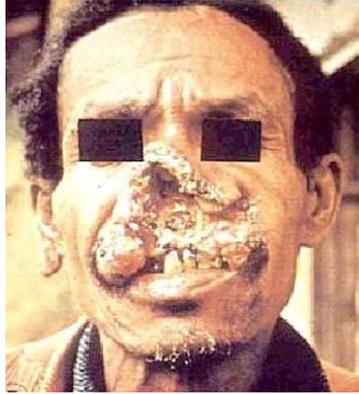
Tableau 1. Principales espèces de leishmanies classées selon l'espèce, la répartition géographique et le tableau clinique principal

	Leishmaniose viscérale	Leishmaniose cutanée		Leishmaniose cutanéomuqueuse
Nouveau Monde (Amériques)	<i>L. infantum</i>	<i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. venezuelensis</i>	<i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. peruviana</i>	<i>L. braziliensis</i>
Ancien Monde (Europe, Afrique, Asie)	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. tropica</i> <i>L. major</i> <i>L. aethiopica</i> (<i>L. infantum</i>)		

4.3. Leishmanioses Cutanéomuqueuses

Les leishmanioses cutanéomuqueuses sont surtout le fait de *L. braziliensis*. Cette affection évolue en deux temps : la lésion cutanée initiale pouvant être ultérieurement suivie par une atteinte muqueuse secondaire, après une phase quiescente qui peut être très longue. L'atteinte muqueuse, lorsqu'elle se produit, débute à la **muqueuse nasale** avec un granulome qui siège souvent à la partie antérieure de la cloison nasale, rapidement envahie et détruite. La perforation qui en résulte est considérée comme un symptôme quasi pathognomonique de leishmaniose cutanéomuqueuse. Lorsque la **destruction de la cloison** s'étend à la partie osseuse, le nez du malade s'affaisse et prend la forme de « nez de tapir ». L'extension peut ensuite se faire au niveau de la **muqueuse buccale et du larynx**. Cette forme clinique peut aboutir à de spectaculaires et gravissimes destructions du massif facial (espundia).

Figure 14 : Espundia



(*L. braziliensis*)

5. Diagnostic biologique

5.1. Diagnostic de présomption

Leishmaniose viscérale

Pancytopénie

L'anémie normochrome normocytaire arégénérative, très fréquente, apparaît d'abord. La leucopénie intéresse surtout les granulocytes et peut être très profonde. La thrombopénie est plus tardive et reste longtemps modérée.

Hypergammaglobulinémie

Elle est polyclonale et s'accompagne d'hypoalbuminémie. Le déséquilibre des protéines sériques est à l'origine d'un syndrome inflammatoire (vitesse de sédimentation, CRP..).

Leishmanioses cutanées

Les critères orientant le diagnostic étiologique sont :

- le contexte épidémiologique
- la **localisation** unique ou multiple en zone découverte accessible au phlébotome
- l'**évolution** lente et la persistance prolongée sur plusieurs mois voire années vers une cicatrisation pouvant poser des problèmes esthétiques et sociaux.

5.2. Diagnostic de certitude

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du parasite, de son ADN et, à l'avenir, d'antigènes circulants.

1) Prélèvements

Dans la **leishmaniose viscérale**, c'est la **ponction de moelle osseuse** pratiquée au sternum ou à la crête iliaque chez le jeune enfant qui est le plus souvent utilisée. La recherche d'ADN sur **sang total** est privilégiée chez l'immunodéprimé, en raison du caractère peu invasif du prélèvement. La recherche de leishmanies peut aussi s'effectuer sur du foie, des ganglions lymphatiques, la muqueuse digestive ou le liquide bronchioloalvéolaire.

La ponction d'une rate fragilisée, dangereuse, n'est pas pratiquée en France.

Dans la **leishmaniose cutanée**, le prélèvement se fait préférentiellement au niveau de la **bordure inflammatoire de la lésion**. Il est pratiqué par grattage au vaccinostyle ou à la curette, par aspiration à l'aiguille ou encore par biopsie à l'emporte-pièce.

2) Techniques de mise en évidence

Le matériel obtenu peut être étalé sur lame (frottis), mis en culture, fixé pour examen histopathologique ou soumis à une PCR.

Le frottis est fixé et coloré par la méthode de May-Grünwald-Giemsa (MGG). Les formes amastigotes, intracellulaires ou extracellulaires, sont observées sur les frottis, souvent après une recherche longue et orientée.

Le prélèvement peut être ensemencé en culture sur gélose au sang : milieu NNN (Novy, McNeal, Nicolle) ou un équivalent (milieu de Schneider) incubé entre 24 °C et 28 °C. La culture est lente et peut nécessiter trois repiquages à 1 semaine d'intervalle avant de conclure à une négativité. Le parasite est, en culture, sous forme promastigote flagellée et mobile.

L'amplification et la détection de l'ADN parasite par PCR, méthode sensible, spécifique et rapide, peuvent s'effectuer à partir de tout prélèvement. En pratique, c'est sur la moelle osseuse et le sang que les techniques de PCR s'avèrent le plus intéressantes, le diagnostic de la leishmaniose cutanée s'effectuant en général facilement par l'examen direct. L'intérêt de la PCR est tout particulier dans le suivi évolutif des sujets traités et comme marqueur précoce de rechute chez l'immunodéprimé. De plus, ces techniques permettent l'identification rapide de l'espèce.

3) Diagnostic immunologique

a) Mise en évidence d'anticorps circulants

La leishmaniose viscérale s'accompagne d'une réponse immunitaire humorale, avec apparition de titres élevés d'anticorps sériques, qui peuvent toutefois faire défaut chez l'immunodéprimé. Les leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses sont peu expressives sur le plan sérologique. Les techniques présentent une excellente sensibilité mais une spécificité variable. Les techniques immunologiques les plus utilisées sont l'ELISA, les réactions d'immunofluorescence indirecte, d'électrosynérèse et d'hémagglutination indirecte. L'immunoempreinte (western blot) est la technique la plus sensible.

b) Mise en évidence d'antigènes circulants

Une méthode (KAtex) a été mise au point pour la détection d'antigènes circulants dans les urines.

6. Traitement

6.1. Molécules disponibles

1) Antimoniés pentavalents

L'efficacité des antimoniés dans le traitement des leishmanioses est confirmée par près d'un siècle d'utilisation. Les produits disponibles sont l'antimonié de méglumine (Glucantime®) en France et le stibogluconate de sodium (Pentostam®) dans les pays anglo-saxons. Le traitement se prescrit par voie intramusculaire, intraveineuse ou par voie sous-cutanée. La posologie est de 20 mg/kg par jour de dérivé pentavalent d'antimoine pendant 4 semaines. En raison de sa toxicité cardiaque (conduction ventriculaire), rénale et pancréatique, ce traitement, peu onéreux par lui-même, impose un suivi biologique et clinique étroit. C'est le traitement de première intention dans les zones d'endémie à faibles revenus. Malheureusement, en Inde, les résistances aux antimoniés sont de plus en plus fréquentes.

2) Amphotéricine B

L'amphotéricine B (Fungizone®), antifongique utilisé dans le traitement des mycoses systémiques, représente un antileishmanien puissant utilisé dans le traitement des leishmanioses graves (viscérales et muqueuses) ou résistantes aux antimoniés. Bien que toxique pour la fonction rénale, du fait de son prix abordable, c'est l'une des solutions au problème de la résistance. La Fungizone s'administre en perfusion intraveineuse lente à la posologie maximum de 1 mg/kg par jour (un jour sur deux) sous surveillance médicale pendant 3 à 4 semaines.

L'amphotéricine B conventionnelle est actuellement en France remplacée par une formulation lipidique, la forme liposomale étant la plus utilisée (Ambisome®). Ce produit a l'AMM pour son usage dans la

leishmaniose viscérale et a montré une toxicité inférieure à celle de la forme conventionnelle, avec une efficacité accrue dans la leishmaniose viscérale du sujet immunocompétent et immunodéprimé. Le protocole proposé chez le patient immunocompétent est une injection quotidienne de 3 mg/kg pendant 5 jours, plus une injection à même dose au dixième jour (dose totale : 18 mg/kg). Une dose cumulée plus élevée est sans doute nécessaire chez l'immunodéprimé.

3) Pentamidine

Seul l'iséthionate de pentamidine, commercialisé sous le nom de Pentacarinat®, est disponible. Il est aujourd'hui surtout utilisé comme médicament de première intention dans le traitement de certaines formes de leishmaniose cutanée en cure courte. Il s'administre par voie parentérale, à la dose de 4 mg base/kg et par injection. La pentamidine peut induire des effets secondaires immédiats, de type allergique ou local, surtout en cas de perfusion rapide. Les effets toxiques survenant au cours d'une série d'injections sont dépendants de la dose et peuvent atteindre les muscles, le rein, les lignées sanguines, le pancréas et entraîner des diabètes insulino-dépendants.

4) Miltéfosine

La miltéfosine (Impavido®) est le premier médicament oral disponible pour le traitement de la leishmaniose viscérale et cutanée. Il est efficace et moins toxique que la pentamidine ou les antimoniés. La dose recommandée est de 2,5 mg/kg par jour. La dose journalière totale maximum est de 150 mg. En France, il est possible de l'obtenir sous autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATU). C'est une autre solution à la chimiorésistance, bien que la molécule soit abortive et tératogène.

5) Autres antileishmaniens

L'aminosidine sulfate, ou paromomycine, est d'efficacité démontrée dans la leishmaniose viscérale à *L. donovani* en Inde (voie intramusculaire) et dans la leishmaniose cutanée localisée à *L. major* (forme topique, non disponible en France). L'atovaquone et des triazolés, seuls ou associés à des antimoniés, font l'objet de quelques essais limités.

6.2. Les indications thérapeutiques

1) Leishmaniose viscérale

Le traitement fait appel à l'amphotéricine B sous sa forme liposomale (Ambisome®). Les antimoniés pentavalents sont aussi d'excellente efficacité mais demandent un nombre beaucoup plus élevé d'injections (vingt-huit) et sont associés à un nombre plus élevé d'effets indésirables.

Les récurrences sont exceptionnelles chez l'immunocompétent. En revanche, chez les patients co-infectés par le VIH, les guérisons sont incomplètes et les récurrences fréquentes. La prophylaxie secondaire est indispensable mais les schémas thérapeutiques demandent à être validés.

2) Leishmaniose cutanée

L'abstention thérapeutique se justifie dans certaines formes bénignes à *L. major* de l'Ancien Monde.

Le traitement local est indiqué en cas de lésion unique (ou peu nombreuses), sans diffusion lymphangitique, siégeant en dehors de zones péri-orificielles. Les infiltrations périlésionnelles d'antimoniés pentavalents associées à une cryothérapie superficielle représentent le traitement le plus efficace (une à trois infiltrations, une fois par semaine).

La voie parentérale (par un antimonie ou par la pentamidine) est choisie lorsque la leishmaniose cutanée est de type récidivant, avec diffusion lymphangitique (pentamidine en traitement court dans les leishmanioses cutanées de Guyane française).

3) Leishmaniose cutanéomuqueuse

La lésion cutanée primaire est traitée par les antimoniés pentavalents pendant 20 jours pour éviter la diffusion des parasites vers les muqueuses faciales. Le traitement des atteintes muqueuses est d'autant plus efficace qu'il est réalisé précocement et dure 28 jours, limitant ainsi l'extension des mutilations.

7. Prévention

La lutte contre les réservoirs sauvages est illusoire et les campagnes d'élimination des chiens porteurs n'ont qu'une efficacité transitoire.

Les mesures prophylactiques individuelles sont destinées à éviter la piqûre des phlébotomes. Elles consistent en des pulvérisations domiciliaires et péri-domiciliaires de pyréthri-noïdes de synthèse et en l'utilisation de moustiquaires imprégnées de pyréthri-noïdes. Le port de colliers insecticides chez le chien dans les foyers de leishmaniose viscérale à *L. infantum* est recommandé.

Points essentiels

- Les leishmanioses sont dues à un parasite du système des phagocytes mononucléés dont l'agent pathogène est un protozoaire flagellé tissulaires du genre *Leishmania* ; elles sont transmises par un insecte, le phlébotome.
- Les leishmanioses sont endémiques dans quatre continents : Afrique, Amérique centrale et du Sud, Asie et Europe du Sud.
- Elles incluent des formes viscérales (LV), des formes cutanées localisées (LCL), cutanées diffuses (LCD) et des formes cutanéomuqueuses (LCM). En fonction de l'espèce parasitaire, l'expression clinique va de la leishmaniose cutanée spontanément résolutive en quelques mois à la leishmaniose viscérale potentiellement fatale.
- Les leishmanies peuvent être opportunistes (greffes, co-infection avec le VIH, etc.) et responsables de formes disséminées.
- Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du parasite ou de son ADN à partir de prélèvements de moelle, de sang ou de biopsie selon la forme clinique.
- En France, l'amphotéricine B liposomale et les antimoniés pentavalents constituent le traitement classique des formes viscérales. La toxicité des antimoniés est importante et de nombreux cas de résistance sont signalés en Inde. Le traitement de seconde intention fait appel à la miltéfosine.