



HAL
open science

Prise en charge de la leishmaniose cutanée : intérêt de nouvelles formulations de paromomycine topique

Benjamin Mischler

► To cite this version:

Benjamin Mischler. Prise en charge de la leishmaniose cutanée : intérêt de nouvelles formulations de paromomycine topique. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01643492

HAL Id: dumas-01643492

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01643492>

Submitted on 21 Nov 2017

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

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

U.F.R. DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

Année 2017

N°

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE**

MISCHLER Benjamin

Né le 27 mai 1981 à Evreux

Présentée et soutenue publiquement le 30 mai 2017

**Prise en charge de la leishmaniose cutanée :
intérêt de nouvelles formulations
de paromomycine topique**

Président du jury : Mr le Docteur Gilles GARGALA, MCU-PH

Membres du jury : Mr le Professeur Loïc FAVENNEC, PU-PH

Mme le Docteur Sandrine DUGELAY, Pharmacien

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

Remerciements

A Monsieur Gilles GARGALA, pour sa disponibilité et sa grande patience à diriger mon laborieux travail ainsi que pour me faire l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur Loïc FAVENNEC, pour avoir accepté de participer à ce jury et de juger mon travail.

A Madame Sandrine DUGELAY, pour sa disponibilité et pour avoir accepté de participer à ce jury.

A l'équipe de la Pharmacie du Parvis pour leur soutien.

A ma mère, mon frère, ma femme et ma fille pour tout leur amour et bonheur au quotidien.

A tous mes autres proches et amis pour leurs pensées bienveillantes.

Avec une pensée spéciale pour mon père qui aurait tant voulu assister à ce moment.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>urnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombré</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>sumombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>sumombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>sumombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
-------------------------	-----	---------------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCO	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHOT	Bactériologie
---------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Benedetta CORNELIO	Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Sergueï FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMFR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

INTRODUCTION.....	3
1. Généralités sur le parasite Leishmania.....	4
1.1 Historique de la leishmaniose cutanée.....	4
1.2 Taxonomie.....	5
1.3 le parasite.....	7
1.3.1 le stade amastigote.....	7
1.3.2 le stade promastigote.....	8
1.3.3 Cycle de vie et morphologie (4).....	10
1.3.4 Le vecteur.....	12
1.3.4.1 Taxonomie.....	13
1.3.4.2 Epidémiologie.....	14
1.3.4.3 Morphologie	14
1.3.4.4 cycle de vie.....	16
2 Epidémiologie de la leishmaniose.....	19
2.1 En France.....	19
2.2 Aux Etats-Unis.....	20
2.3 Dans le monde.....	21
2.4 Conséquences sur l'épidémiologie des différences ethniques, sexuelles et liées à l'âge.....	24
3 Clinique.....	25
3.1 La leishmaniose cutanée.....	25
3.1.1 Maladie cutanée localisée.....	27
3.1.2 La leishmaniose cutanée diffuse	29
3.1.3 La leishmaniose récidivante.....	30
3.1.4 La leishmaniose cutanée post Kala azar.....	31
3.2 Leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM).....	32
4 Diagnostic (1).....	34
4.1 La leishmaniose cutanée.....	35
4.2 Leishmaniose viscérale.....	35
4.3 Résumé de la nature des échantillons prélevés pour le diagnostic.....	36
4.3.1 Préparation de la peau.....	37
4.3.2 Biopsies (30).....	37
4.3.3 Frottis de tissus (30).....	37
4.3.4 Aspiration à l'aiguille (31).....	38
4.4 Examen des prélèvements au laboratoire	40
4.4.1 Les résultats histologiques.....	40
4.4.1.1 identification de l'organisme.....	41
4.4.1.2 Maladie cutanée.....	42
4.4.2 Cultures tissulaires.....	42
4.4.3 Polymerase Chain Reaction (PCR).....	43
4.4.4 Test cutané à la leishmanine (Monténégro Test).....	44
5. Traitements.....	45
5.1 Considérations générales.....	45
5.1.1 Quand traiter.....	45
5.1.2 Gestion individualisée.....	46
5.1.3 Les options de traitement.....	46
5.1.4 Immunisation.....	46
5.2 Pharmacothérapie.....	47
5.2.1 Agents antimoniés pentavalents antiparasitaires.....	47
5.2.1.1 Posologie et administration.....	49

5.2.1.2	Leishmaniose viscérale.....	<u>49</u>
5.2.1.3	Leishmaniose cutanée.....	<u>49</u>
5.2.1.4	Leishmaniose cutanée à <i>L. braziliensis</i>	<u>49</u>
5.2.1.5	Leishmaniose cutanéomuqueuse à <i>L. braziliensis</i>	<u>49</u>
5.2.1.6	Leishmaniose tégumentaire diffuse à <i>L. amazonensis</i>	<u>50</u>
5.2.2	L'amphotéricine B.....	<u>50</u>
5.2.2.1	Mécanisme d'action.....	<u>50</u>
5.2.2.2	Posologie et administration.....	<u>51</u>
5.2.2.3	Précautions.....	<u>51</u>
5.2.2.4	Effets indésirables.....	<u>51</u>
5.2.3	Miltéfosine orale.....	<u>52</u>
5.2.3.1	Mécanisme d'action.....	<u>52</u>
5.2.3.2	Posologie.....	<u>53</u>
5.2.3.3	Précaution d'emploi.....	<u>53</u>
5.2.4	Pentamidine intramusculaire.....	<u>53</u>
5.2.4.1	Mécanisme d'action.....	<u>53</u>
5.2.4.2	Posologie et administration.....	<u>54</u>
5.2.4.3	Précautions.....	<u>54</u>
5.2.4.4	Effets indésirables.....	<u>54</u>
5.2.5	D'autres agents.....	<u>55</u>
5.2.5.1	La dapsone (Disulone®)	<u>55</u>
5.2.5.3	Le fluconazole (Triflucan®).....	<u>55</u>
5.2.5.4	L'itraconazole (Sporanox®).....	<u>56</u>
5.2.5.5	L'allopurinol (Zyloric®).....	<u>57</u>
5.2.5.6	Antibiotiques.....	<u>57</u>
5.2.5.7	La paromomycine.....	<u>58</u>
5.3	Prise en charge de la leishmaniose cutanée.....	<u>58</u>
5.3.1	Miltéfosine orale.....	<u>59</u>
5.3.2	Topique à la paromomycine	<u>59</u>
5.3.2.1	Etudes sur les topiques à la paromomycine.....	<u>59</u>
5.3.2.2	innovation et WR 279396.....	<u>61</u>
5.3.2.3	application.....	<u>62</u>
5.3.2.4	Limites du WR 279396.....	<u>62</u>
5.3.3	Autres agents et modalités thérapeutiques.....	<u>63</u>
5.4	Prise en charge des leishmanioses cutanéomuqueuses	<u>65</u>
5.5	Intervention chirurgicale.....	<u>65</u>
5.6	Surveillance à long terme.....	<u>66</u>
5.7	Prévention.....	<u>66</u>
5.7.1	L'immunité après l'infection.....	<u>66</u>
5.7.2	Vaccination.....	<u>66</u>
5.7.3	Autres mesures.....	<u>67</u>
	Conclusion.....	<u>68</u>
	Annexe 1 : Bibliographie.....	<u>69</u>
	Annexe 2 : Table des illustrations.....	<u>74</u>
	SERMENT DE GALIEN.....	<u>78</u>

INTRODUCTION

On estime que 350 millions de personnes sont exposées au risque de contracter la leishmaniose et quelque 2 millions de nouveaux cas se déclarent chaque année dans 88 pays (1). Cette situation a d'autant plus d'importance que les co-infections *Leishmania*-VIH sont fréquentes dans plusieurs régions, surtout dans le bassin méditerranéen (Espagne, Italie, France et Portugal) et le Brésil, mais aussi de plus en plus en Afrique. Chez les patients immunosupprimés et notamment ceux ayant le SIDA, les leishmanioses sont moins aisément contrôlées et la leishmaniose viscérale accélère le développement du SIDA et diminue l'espérance de vie des patients.

Au cours des dix dernières années, des avancées scientifiques majeures ont été réalisées dans le traitement, le diagnostic et la prévention de la leishmaniose et le prix de plusieurs médicaments de première importance a reculé (1). Ces progrès facilitent la mise en place de programmes nationaux et régionaux de lutte susceptibles de s'inscrire dans la durée mais ceux qui fonctionnent sont encore rares et l'on observe une inquiétante tendance à l'accroissement dans la morbidité et la mortalité dues à la leishmaniose.

Une grande variété de thérapies pour la leishmaniose cutanée existe, mais de toute évidence, il reste à trouver un traitement qui soit simple et efficace avec un profil d'effets secondaires acceptables. Plusieurs agents topiques dont le principe actif est la paromomycine ont été étudiés pour traiter la leishmaniose cutanée. Une nouvelle formulation (WR 279 396) contient en outre de la gentamicine qui a montré dans des modèles animaux de leishmaniose cutanée une potentialisation de l'efficacité de la formulation de crème à base de paromomycine (2).

1. Généralités sur le parasite *Leishmania*

1.1 Historique de la leishmaniose cutanée

Les premières descriptions d'ulcérations cutanées de la face pourraient remonter au troisième millénaire avant notre ère (3).

Des céramiques précolombiennes, de la culture Moche, représentent des visages avec des lésions de la face et des déformations faciales (Figure 1).



Figure 1 : Photographie d'une céramique de l'art Moche (IVème-VIème siècle après J.-C.) représentant une femme atteinte de leishmaniose mucocutanée : le nez et la lèvre supérieure sont déjà presque totalement détruits. Pièce ML002043 du Museo Larco Lima – Pérou.

Avicenne, au Xe siècle, pensait déjà que cette affection cutanée était due à une piqûre d'insecte.

Le parasite *Leishmania* fut découvert par Sir William Leishman en 1900 dans des frottis de la rate d'un soldat mort de fièvre à Dum-Dum en Inde. Alors qu'il publiait ses résultats en 1903, Charles Donovan identifia le même parasite dans une biopsie de rate. Le parasite fut nommé *Leishmania donovani* en leur honneur et la forme amastigote du parasite est communément appelée corps de Leishman-Donovan.

Les premiers cas correctement décrits de leishmaniose tégumentaire ou "bouton d'orient" le furent par Guilhou en 1833. En 1903, Wright étudia le parasite provenant d'une lésion d'un enfant arménien mais le parasite fut considéré comme une microsporidie. Il faut attendre 1908 pour que Nicolle et Sicre confirment que le parasite étudié par Wright était comparable au niveau morphologique avec celui décrit par Leishman-Donovan.

En 1911, Vianna dénomma *Leishmania braziliensis* un parasite qu'il avait observé comme étant responsable de lésions cutanées et cutanéomuqueuses. Deux ans plus tard, la "Uta" fut déterminée par la Commission de Harvard comme étant une leishmaniose provoquant des ulcères cutanés. Dans la décennie des années 1950, Biagi détermina *L. braziliensis* comme étant responsable de la forme "espundia" et détermina *L. mexicana* comme étant responsable des ulcères de pavillon de l'oreille (ulcères des "chicleros"). A la même période, Floch décrivit *L. guyanensis* et Medina et Romero déterminèrent *L. pifanoi*. (3).

Ce n'est qu'à partir des années 1970, grâce à l'analyse isoenzymatique, que furent identifiées les différentes espèces responsables des leishmanioses cutanées (3).

1.2 Taxonomie

Ce protozoaire flagellé est transmis par un vecteur arthropode, la mouche des sables ou phlébotome et infecte les vertébrés, principalement les mammifères, dont l'Homme. Il appartient au domaine des *Eukaryota*, au règne des *Excavata*, à l'embranchement des *Euglenozoa*, à la classe des *Kinetoplastida*, à l'ordre des *Trypanosomatida* et à la famille des *Trypanosomatidae*. Bien qu'il n'y ait qu'un genre appelé *Leishmania*, on différencie deux sous-genres, *Leishmania* et *Viannia*, selon que le parasite se développe dans la partie centrale ou postérieure de l'intestin du vecteur respectivement. Le genre *Leishmania* est composé de plusieurs espèces qui, bien qu'elles soient toutes de morphologie similaire, causent une panoplie de manifestations cliniques allant d'affectations cutanées qui guérissent spontanément à des infections viscérales fatales en passant par des exacerbations inflammatoires causant de graves défigurations. On regroupe habituellement les espèces de *Leishmania* en complexes selon la similarité biochimique de leurs iso-enzymes (Tableau 1).

espèces de phlébotomes	distribution géographique	espèces de <i>Leishmania</i>	principales maladies humaines	transmission	principaux hôtes mammifères
<i>Phlebotomus papatasi</i> , <i>Phlebotomus dubosqi</i> , <i>Phlebotomus saleni</i>	Asie centrale et de l'ouest, Afrique du Nord, Sahel	<i>Leishmania (Leishmania)</i> <i>major</i>	cutanée (bouton d'orient)	rurale zoonotique	grande gerbille (<i>Rhombomys</i> <i>opimus</i>), gros rat du sable (<i>Psammomys obesus</i>)
<i>Phlebotomus sergenti</i>	Asie centrale et de l'ouest, Afrique du Nord	<i>Leishmania (Leishmania)</i> <i>tropica</i>	cutanée (bouton d'orient)	urbaine anthroponotique	homme, daman des rochers
<i>Phlebotomus longipes</i> , <i>Phlebotomus pedifer</i>	Ethiopie, Kenya	<i>Leishmania (Leishmania)</i> <i>aethiopica</i>	cutanée et cutanée diffuse	rurale zoonotique	daman des rochers (<i>Heterohyrax brucei</i> , <i>Procapra spp.</i>)
<i>Phlebotomus argentipes</i> , <i>Phlebotomus orientalis</i> , <i>Phlebotomus martini</i>	Sous-continent indien, Afrique de l'Est	<i>Leishmania (Leishmania)</i> <i>donovani</i>	viscérale (kala azar)	épidémique anthroponotique	homme
<i>Phlebotomus ariasi</i> , <i>Phlebotomus perniciosus</i>	Asie centrale et de l'ouest, bassin méditerranéen	<i>Leishmania (Leishmania)</i> <i>infantum</i>	viscérale infantile	zoonotique péri-domestique	chien domestique
<i>Lutzomyia longipalpis</i>	Amérique centrale et du sud	<i>L. (L.) infantum (syn.</i> <i>chagasi)</i>	viscérale infantile	zoonotique péri-domestique	chien domestique, renard (<i>Lycalopex vetulus</i> , <i>Cerdocyon thous</i>)
<i>Lutzomyia olmeca olmeca</i>	Amérique centrale	<i>Leishmania (Leishmania)</i> <i>mediciana</i>	cutanée (ulcère des chicleros)	forestière zoonotique	rongeurs forestiers (<i>Oryzomys</i> <i>phyllotis</i> et d'autres)
<i>Lutzomyia flaviscutellata</i>	Amérique du sud	<i>Leishmania (Leishmania)</i> <i>amazonensis</i>	cutanée	forestière zoonotique	rongeurs forestiers (<i>Proechimys</i> <i>spp.</i> et d'autres)
<i>Lutzomyia wellcomei</i> , <i>Lutzomyia complexus</i> , <i>Lutzomyia carrerai</i>	Amérique centrale et du sud	<i>Leishmania (Viannia)</i> <i>braziliensis</i>	Cutanéo-muqueuse (espudias)	forestière zoonotique	rongeurs forestiers (<i>Akodon</i> <i>spp.</i> , <i>Proechimys spp.</i> et d'autres)
<i>Lutzomyia peruensis</i> , <i>Lutzomyia verrucarum</i>	Pérou	<i>Leishmania (Viannia)</i> <i>peruviana</i>	cutanée (uta)	herbes hautes zoonotique	réservoir inconnu, peut être le chien ?
<i>Lutzomyia unbratilis</i>	Amérique du sud	<i>Leishmania (Viannia)</i> <i>guyanensis</i>	cutanée, souvent métastatique (pian bois)	forestière zoonotique	Parasiteux (<i>Choloepus</i> <i>didactylus</i>), fourmillier (<i>Tamandua tetradactyla</i>)
<i>Lutzomyia trapidoi</i>	Amérique centrale	<i>Leishmania (Viannia)</i> <i>panamensis</i>	cutanée	forestière zoonotique	Parasiteux (<i>Choloepus</i> <i>didactylus</i>)

Tableau 1 : Diverses espèces du genre *Phlebotomus* sont responsables de la transmission de la leishmaniose dans l'Ancien Monde et des espèces du genre *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde. Chaque espèce de phlébotome transmet généralement une seule espèce de parasite et chaque parasite a une manifestation clinique particulière. Les réservoirs d'animaux sont importants pour maintenir le cycle de vie de nombreuses espèces de *Leishmania* et, par conséquent, la transmission est souvent zoonotiques et rurales ou forestières. Des exceptions importantes sont *Leishmania tropica* et *Leishmania donovani* dont le réservoir est l'homme. Tiré de P.A. Bates / International Journal for Parasitology 37 (2007) 1097–1106

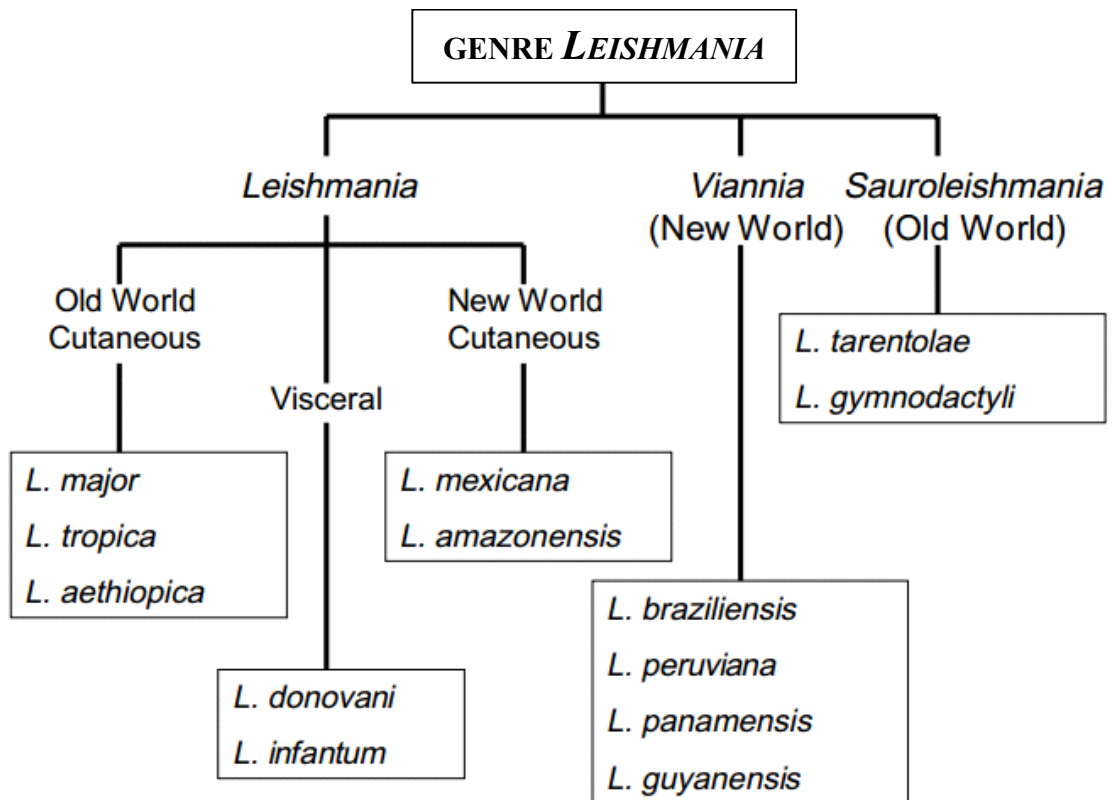


Figure 2 : Classification du genre *Leishmania* illustrant les 3 sous-genres Tiré de P.A. Bates / International Journal for Parasitology 37 (2007) 1097–1106

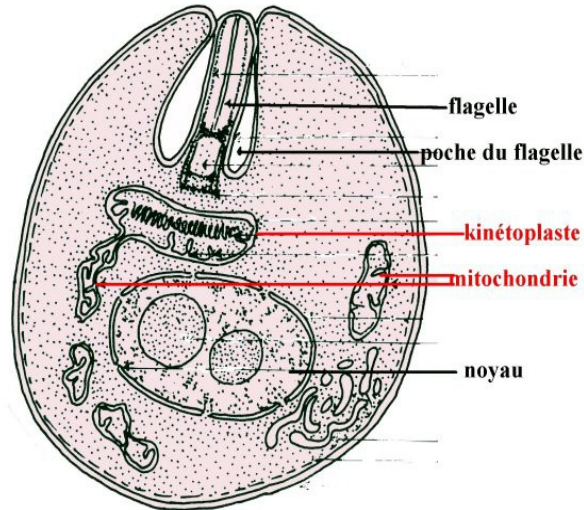
1.3 le parasite

Les *Leishmania* sont des protozoaires flagellés

Elles présentent au cours de leur cycle de développement deux stades morphologiques successifs.

1.3.1 le stade amastigote

La forme amastigote se présente comme un petit corpuscule arrondi ou ovalaire de 2 à 6 μm de diamètre, possédant un noyau, un kinétoplaste et un flagelle interne. La forme amastigote se retrouve à l'intérieur des cellules du système de phagocytes mononuclés du vertébré mammifère (Figure 3 et 4).



forme amastigote de *Leishmania* sp.

Figure 3 : Forme amastigote tiré de LEISHMANIOSES Pr Y. DIENG. LEISHMANIOSES Protozooses dues à Flagellés genre *Leishmania* transmises par Phlébotomes. 370 millions individus sont exposés.

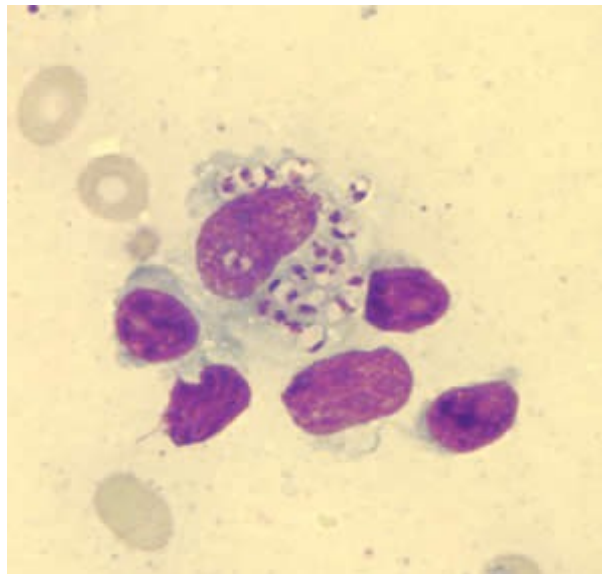


Figure 4 : Amastigote de leishmanies dans des macrophages coloration au May Grünwald Giemsa tiré de Public Health Image Labratory (PHIL) du CDC (Center for Disease Control and Prevention)

1.3.2 le stade promastigote

La forme promastigote présente un corps long (15-25 μm) et mince (2 μm), avec un noyau central, un kinétoplaste et un long flagelle libre antérieur. Ce stade flagellé est libre dans le tube digestif du phlébotome vecteur (Figure 5 et 6).



Figure 5 :Forme promastigote coloré au May Grünwald Giemsa tiré de Gupta S, Nishi. Visceral leishmaniasis: Experimental models for drug discovery. *Indian J Med Res* 2011;133:27-39

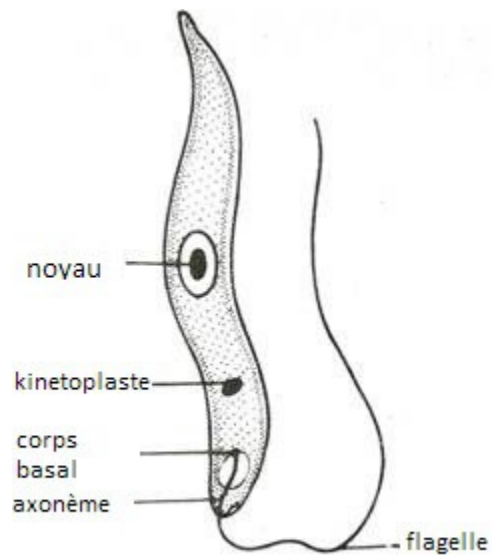


Figure 6 : Forme promastigote de *L. donovani* tiré de Parasite *Leishmania Donovanii* : Life Cycle, Mode of Infection and Treatment, Samiksha S.

1.3.3 Cycle de vie et morphologie (4)

Le parasite *Leishmania* suit un cycle de vie dimorphique et dixène c'est à dire qui nécessite deux hôtes, le phlébotome (dit mouche des sables) et un mammifère (Figure 7). Lorsqu'une femelle phlébotome infectée prend un repas sanguin chez un hôte mammifère, elle salive au site de piqûre et régurgite par la même occasion le parasite sous sa forme promastigote. Il est alors très mobile grâce à un flagelle situé en position antérieure. Ce promastigote pénètre alors un phagocyte (principalement un monocyte/macrophage) du système réticulo-endothélial se transformant alors en amastigote. L'amastigote est ovoïde ou sphérique, de 2,5 à 5 μm de diamètre avec un très court flagelle et n'est plus mobile. S'en suit une multiplication du parasite par fission binaire dans le phagolysosome du phagocyte qui est finalement lysé. Les parasites ainsi libérés sont phagocytés par d'autres cellules monocytaires de proximité dans lesquelles le processus se poursuit. Le cycle est complété lorsqu'une mouche prend un repas sanguin au site d'infection et aspire des phagocytes contenant *Leishmania*. Un fois dans le tube digestif de l'arthropode, les parasites se différencient à nouveau en promastigotes après 12 à 18 heures. Ils sont d'abord au stade procyclique où ils se divisent activement mais ne sont pas infectieux. Des promastigotes plus allongés et mobiles, appelés nectomonades, commencent à apparaître après 4 jours et s'attachent aux microvillosités des cellules épithéliales de l'intestin médian par leur flagelle. À partir du jour 7, les parasites migrent vers la partie antérieure de l'intestin médian jusqu'à la valve du stomodaeum qui sépare l'intestin médian de l'avant du système digestif. Les nectomonades se transforment alors en haptomonades qui sont plus petits et plus arrondis et en promastigotes métacycliques qui eux, ne se divisent plus, sont plus minces avec un long flagelle et hautement mobiles. C'est cette forme qui est infectieuse pour les mammifères. La valve du stomodaeum se dégrade et permet la migration des métacycliques vers l'œsophage, le pharynx et le proboscis. On pense que ce sont ces parasites qui sont transmis au mammifère lors du repas sanguin.

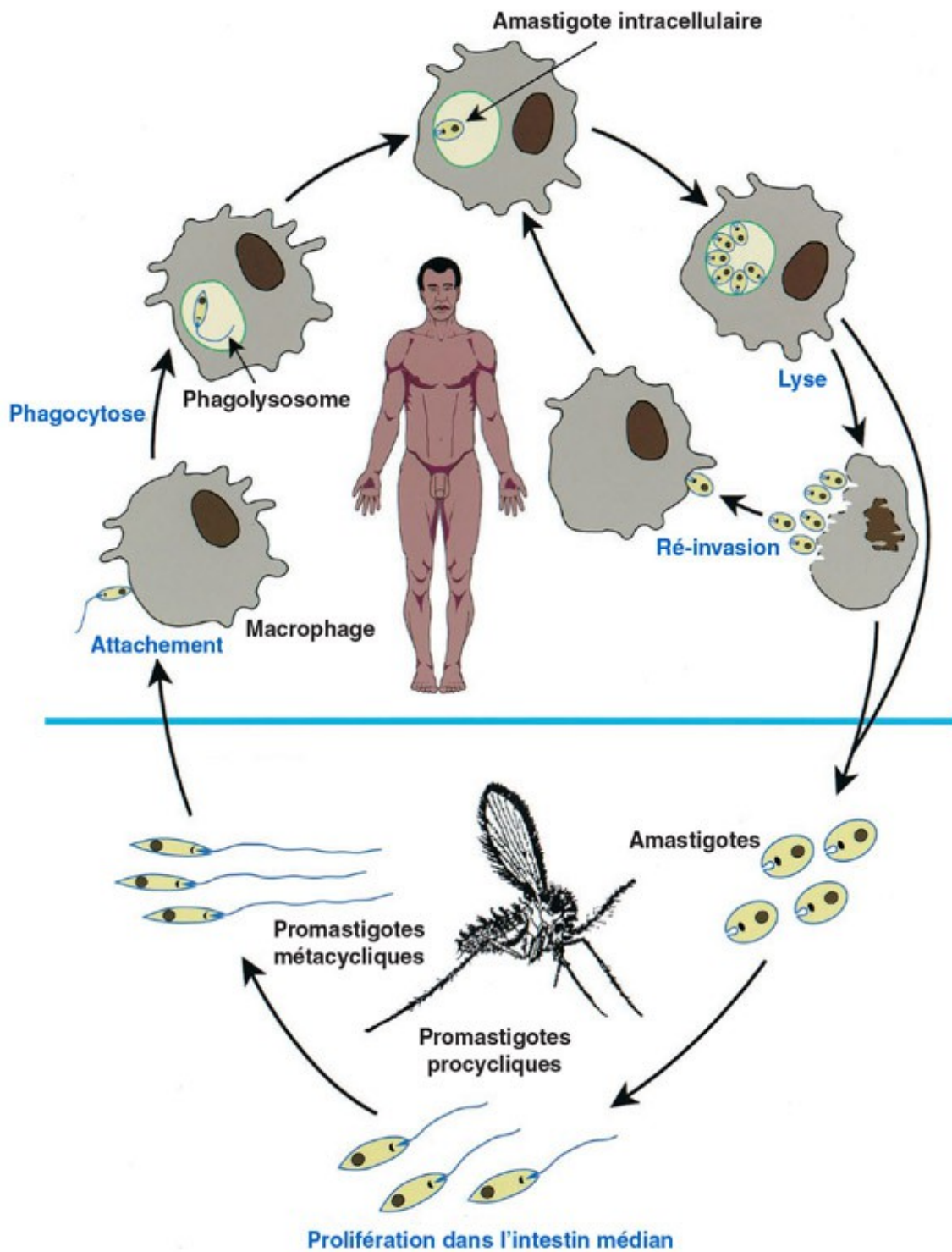


Figure 7 : Schéma du cycle de vie de *Leishmania* tiré de Handman E. *Leishmaniasis: current status of vaccine development. Clin Microbiol Rev.* 2001;14(2):229–43.

Les différents stades du parasite *Leishmania* peuvent être identifiés selon leur morphologie ou leur emplacement dans le tube digestif du vecteur mais également selon les molécules qui composent leur surface. Les promastigotes sont recouverts d'un glycocalyx variant entre 7 nm chez les procycliques et 17 nm pour les métacycliques alors que les amastigotes en sont presque complètement dépourvus. Ce manteau est constitué de composés glycosylés et de protéines ayant tous une ancre de glycosylphosphatidylinositol (GPI).

Chez les promastigotes, la molécule de surface la plus abondante est le lipophosphoglycane (LPG). Sa structure varie d'une espèce de *Leishmania* à l'autre mais est principalement composée d'unités répétées d'un disaccharide et d'un phosphate suivant l'ancre de GPI. Les espèces se différencient par la présence de chaînes latérales de glycanes, ainsi que par la composition et la situation de celles-ci sur la structure de base du LPG. Le LPG de *L. major*, par exemple, est très ramifié alors que celui de *L. donovani* ne l'est pas. Cette molécule de surface est très importante pour l'infection des mouches des sables et joue un rôle dans l'interaction avec les monocytes/macrophages de l'hôte mammifère. La deuxième molécule d'importance chez le promastigote est la glycoprotéine gp63. C'est une métalloprotéase qui requiert la présence de zinc et qui a une grande variété de substrats tels la caséine, la gélatine, l'albumine, l'hémoglobine et le fibrinogène. Elle est environ 10 fois moins abondante que le LPG mais tout comme lui, elle recouvre entièrement la surface du parasite. Etant plus petite, la gp63 semble ensevelie sous le LPG. Une autre classe de glycolipides ayant une ancre GPI est le phospholipide de glycosylinositol (GIPL). Ces molécules sont 10 fois plus abondantes que le LPG et de petit poids moléculaire. Ayant une longue demi-vie, elles joueraient un rôle de protection de la surface du promastigote puisque le LPG est éliminé continuellement. Il existe également d'autres protéines de surface du parasite comme celles du complexe gp46/PSA-2 qui possèdent une ancre GPI. Finalement, certaines molécules peuvent être sécrétées par le parasite telles les phosphatases acides et les protéophosphoglycanes (PPG). Les phosphatases acides sont des enzymes hydrolytiques qui semblent jouer un rôle dans la résistance du parasite à son hôte de même que dans sa pathogénicité et sa nutrition.

Pour ce qui est des molécules retrouvées à la surface des amastigotes, on observe deux différences majeures : une diminution marquée de l'expression du LPG et une diminution (moindre que celle du LPG) de la gp63.

1.3.4 Le vecteur

Phlebotomus papatasi a été le premier phlébotome découvert. Il a été initialement décrit en 1786 comme *Bibio papatasi* par Scopoli. Le nom de l'espèce vient de l'italien vernaculaire 'pappataci', ce qui signifie un buveur silencieux (5). Le phlébotome *Phlebotomus papatasi* est d'un intérêt particulier car il joue un rôle clé dans un certain nombre de maladies qui affectent les humains (Figure 8).



Figure 8 :Un phlébotome prenant son repas sanguin tiré de Public Health Image Labrary (PHIL) du CDC (Center for Disease Control and Prevention)

1.3.4.1 Taxonomie

Les phlébotomes appartiennent à l'embranchement des Arthropodes, classe des Insectes, Ordre des Diptères, sous-ordre des Nématocères, famille des *Psychodidae* et à la sous-famille des *Phlebotominae*. Selon Lewis *et al.*, (1977), la sous-famille des *Phlebotominae* comprend cinq genres, les genres *Phlebotomus* et *Sergentomyia* dans l'Ancien Monde, et les genres *Lutzomyia*, *Warileya* et *Brumptomyia* dans le Nouveau Monde. Ultérieurement, le genre *Chinius* est décrit par Leng, 1987. En 1991, Artemiev a proposé 24 genres, élevant certains sous-genres au rang de genres et en créant de nouveaux. Léger et Depaquit (1999) en retiennent 13, en se basant sur des arguments morphologiques et biogéographiques.

Il existe 700 espèces de phlébotomes parmi lesquelles une trentaine serait de possibles vecteurs (6).

1.3.4.2 Epidémiologie

Dans l'Ancien monde, les phlébotomes du genre *Phlebotomus* sont principalement responsables de la transmission de la leishmaniose (7), alors que la transmission dans le Nouveau monde se fait généralement par les phlébotomes du genre *Lutzomya* (8). Les rongeurs (tels les mérions) et d'autres animaux comme les canidés constituent des réservoirs de *Leishmania*. Via leur piqûre, les phlébotomes femelles transmettent aux Hommes les agents pathogènes provenant d'animaux infectés alors que les mâles se nourrissent de nectar de plante.

Les phlébotomes sont également des vecteurs pour la bartonellose, la verruga peruana et la fièvre pappataci.

1.3.4.3 Morphologie

Les phlébotomes sont des diptères hématophages présentant un corps grêle et allongé de petite taille, de 1 à 3 mm de long. Le corps d'une couleur jaune terne au noir, ainsi que les ailes ont un aspect velu. La tête forme un angle de 45° avec le corps donnant à l'insecte une allure bossue.

La tête (Figure 9 A) est formée en grande partie par une capsule chitineuse (épiscrane), limitée de chaque côté par un grand œil composé. Sur la région frontale s'insèrent deux antennes formées chacune de 16 segments : deux segments basaux, et 14 segments beaucoup plus longs et minces, constituant le flagellum. L'ensemble des pièces buccales forme une trompe courte. Seules les femelles portent des mandibules dentelées (9).

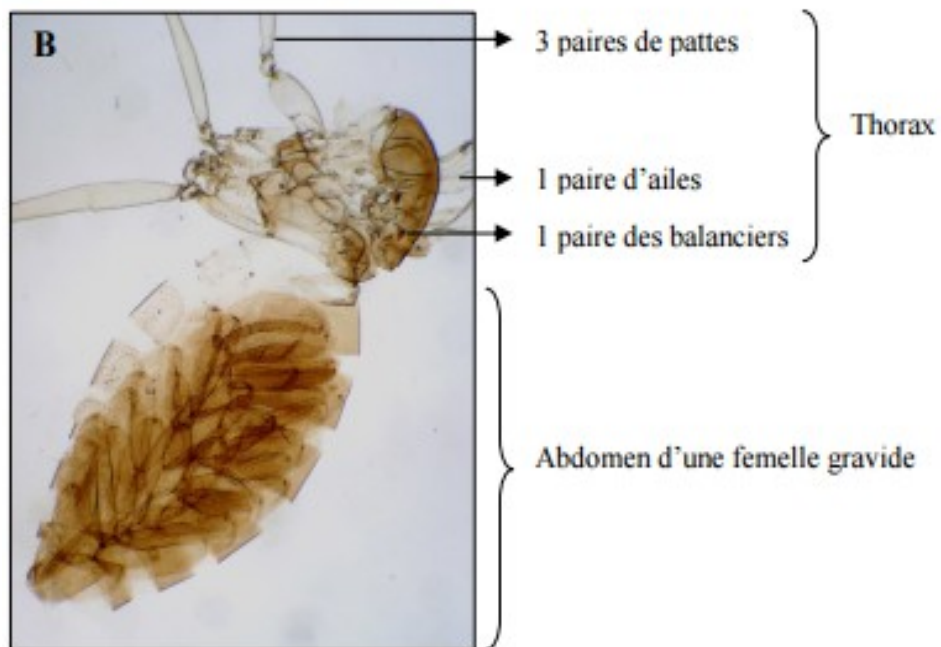
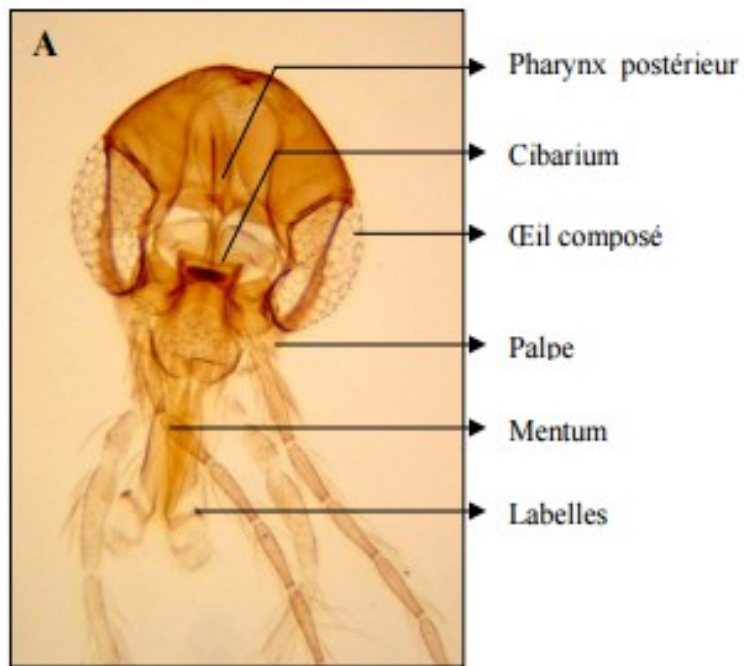
Le thorax (Figure 9 B) porte une paire d'ailes et des balanciers qui assurent l'équilibration de l'insecte pendant le vol. Les ailes sont lancéolées et comprennent sept nervures longitudinales et des nervures transverses. Sur chacun des trois segments thoraciques fusionnés est insérée une paire de pattes articulées, longues, fines et couvertes de soies.

L'abdomen (Figure 9 B) est composé de dix segments. Les trois derniers sont modifiés pour constituer le genitalia (10).

Chez le mâle, l'armature génitale très développée (Figure 9 C) se compose de trois paires de prolongements: une paire de coxites sur lesquels s'articulent les styles ; une paire de pièces médianes, les paramères naissant à la base des coxites ; une paire de prolongements ventraux appelés lobes latéraux et enfin, soudés à la partie interne de ces derniers, deux lames membraneuses, les lamelles sous-médianes entre lesquelles s'ouvre l'anus. Entre les paramères, se situent les fourreaux ou gaines du pénis protégeant deux filaments génitaux.

Chez la femelle, l'appareil génital interne se compose de trois organes pairs: deux ovaires, deux glandes annexes et deux spermathèques (Figure 9 D). Ces spermathèques sont formées chacune d'une capsule chitineuse, de morphologie variable, suivie d'un conduit plus ou moins long, qui vient déboucher dans l'atrium génital.

L'armature génitale du mâle, les spermathèques et l'armature buccale de la femelle varient dans leur morphologie et sont utilisés dans l'identification et la classification des espèces (11).



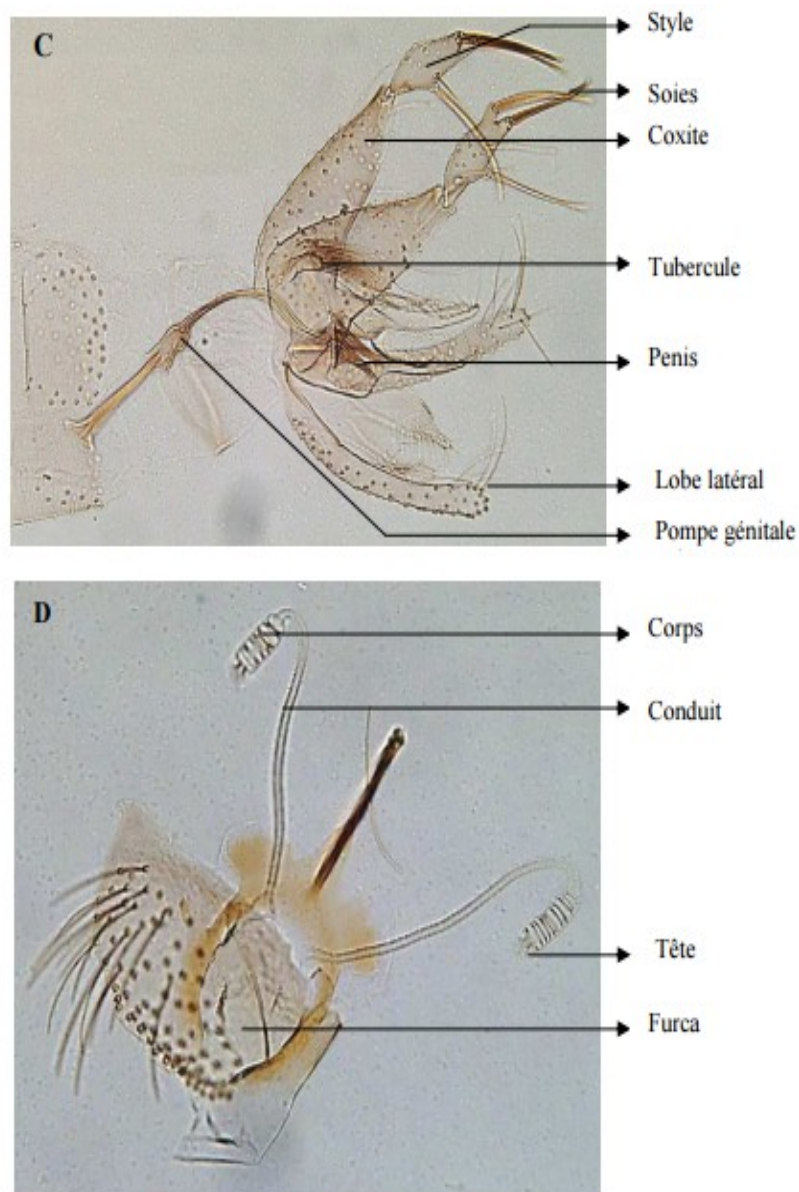


Figure 9 : Morphologie d'un phlébotome adulte. A Tête (vue ventrale). B Thorax et abdomen. C Génitalia mâle. D Spermathèques tiré de *Les phlébotomes de la région afrotropicale. Outil d'identification des 166 espèces de phlébotomes de cette région (groupe vecteur de leishmanioses)* A. Niang, J.-P. Hervy, J.-P. Depaquit, P. Boussès, I. Davidson, B. Geoffroy, N. Léger, J. Trouillet, R. Killick-Kendrick, M. Killick-Kendrick, J.-A. Rioux, J. Brunhes - réalisé en collaboration avec l'IFAN . IRD-Edition 2004

1.3.4.4 cycle de vie

Le développement des phlébotomes se déroule dans des sols riches en matières organiques. La présence de substances issues de matières fécales de lagomorphes ou de rongeurs semble nécessaire. Les œufs sont petits, elliptiques et de couleur brunâtre. Dans les conditions optimales, le développement de l'œuf à l'adulte se déroule en 4 à 6 semaines (Figure 10). Les larves ne sont pas aquatiques, contrairement aux moustiques. Les œufs sont déposés dans des zones très humides (gouttières, endroits à très forte hygrométrie, riches en détritux). Les larves, qui éclosent

rapidement, se nourrissent de débris organiques et végétaux. Après quatre stades larvaires, elles évoluent en nymphes, 5^{ème} et dernier stade, qui elles-mêmes deviennent adultes en quelques jours (Figures 12 à 14). Le développement de l'œuf à L4 prend 3 à 5 semaines. Ce sont les L4 qui assurent la survie hivernale, en entrant en diapause. Le stade nymphal, précédant l'apparition des adultes, dure entre 1 et 2 semaines. Les phlébotomes recherchent leurs hôtes dès que le soleil est couché et restent au repos le jour dans des endroits sombres suffisamment frais et humides comme les fissures et les trous des murs de pierre, les caves sombres ou les bâtiments d'élevage (9).

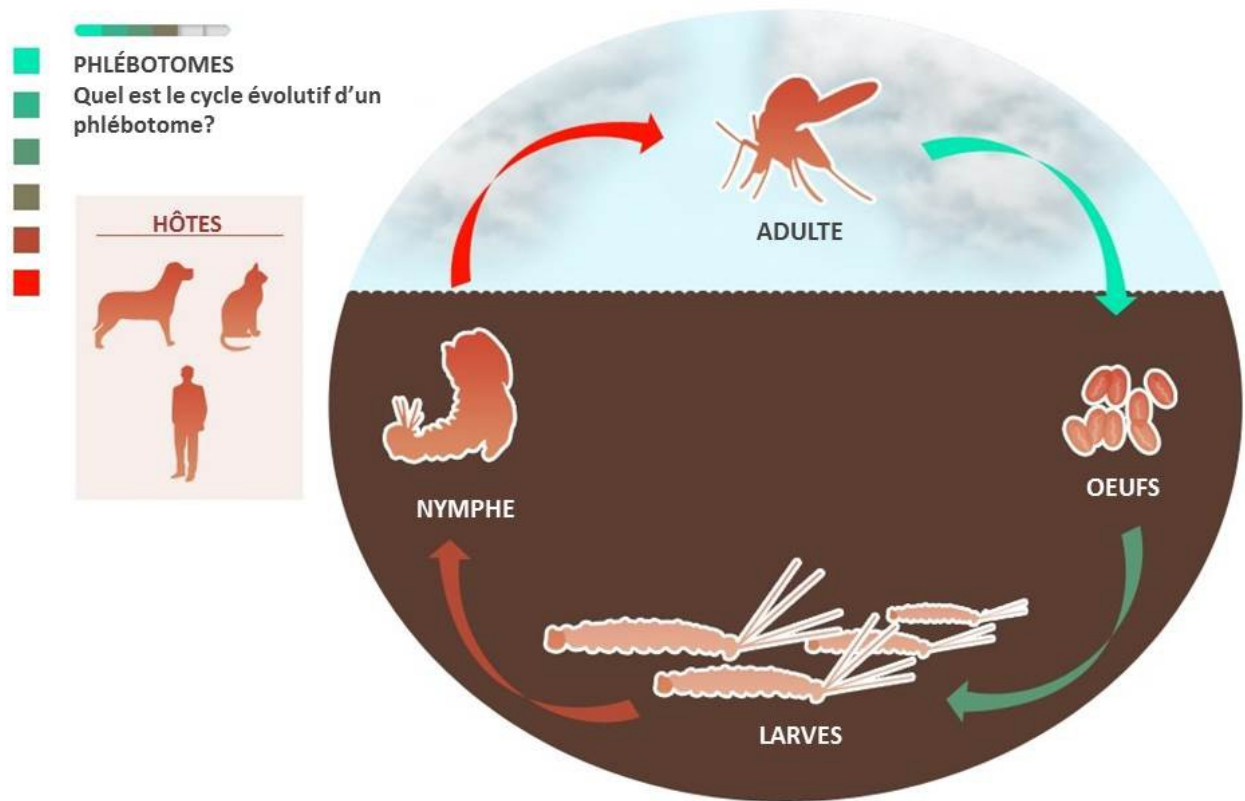


Figure 10 : Cycle évolutif des phlébotomes tiré du site fleatickrisk.com propriété du groupe Merial



Figure 11 : Accouplement de phlébotomes – à gauche la femelle, à droite le mâle tiré de Associazione Culturale Scientifica "Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina"



Figure 12 : Phlébotome à l'état de larve de stade 1 avec 2 soies caudales tiré de Associazione Culturale Scientifica "Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina"



Figure 13 : Phlébotome à l'état de larve de stade 4 avec 4 soies caudales tiré de Associazione Culturale Scientifica "Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina"

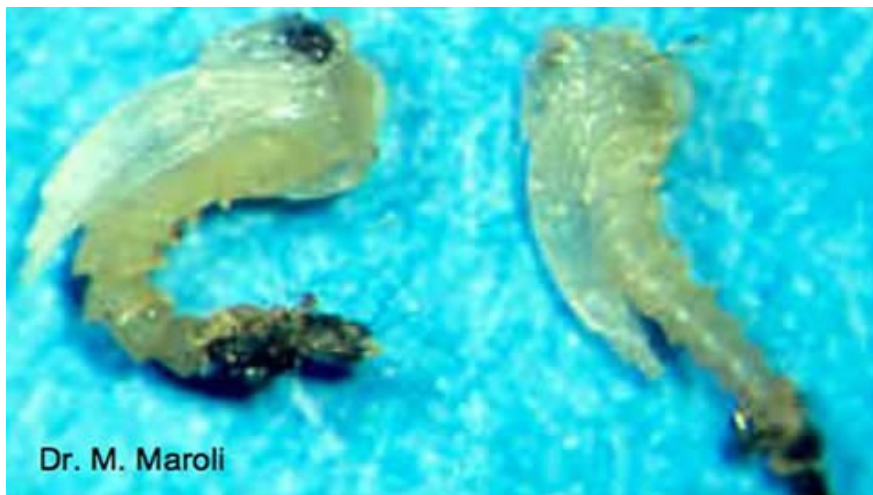


Figure 14 : Phlébotomes à l'état de pupes mûres – dans celle de gauche on aperçoit déjà l'ébauche de l'œil et des ailes tiré de Associazione Culturale Scientifica "Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina"

Le rayon de vol des phlébotomes est limité. Cependant, ils peuvent être emportés par le vent sur de longues distances, ce qui pourrait entraîner leur présence dans des régions jusque-là non enzootiques (10). Les lieux de reproduction naturels des phlébotomes n'étant pas clairement identifiés, il est impossible de prendre des mesures de lutte visant à réduire les stades de développement du vecteur dans l'environnement. Les programmes de lutte contre la leishmaniose sont maintenant limités au traitement insecticide sur les chiens.

2 Epidémiologie de la leishmaniose

2.1 En France

La leishmaniose est endémique dans le sud de la France, où la maladie autochtone est causée par *Leishmania infantum* et affecte à la fois les humains et les chiens (12). La prévalence de la leishmaniose canine est comprise entre 3 et 66% selon la région et les méthodes utilisées. Les leishmanioses humaines sont également importées en France, principalement de la Guyane française et de l'Afrique du Nord. La surveillance de la leishmaniose humaine autochtone et importée est basée sur une notification passive au Centre National de Référence des Leishmanioses (CNRL) créé en 1998. Entre 1999 et 2012, 317 cas autochtones et 1 154 cas importés ont été notifiés CNRL (Figure A). Le nombre moyen de cas autochtone notifiés par année était de 22,6 avec principalement des cas de leishmaniose viscérale (84,5%). Tous les malades ont été infectés dans le sud de la France. L'incidence de la leishmaniose est de 0,22 pour 100 000 habitants dans la zone endémique. Les cas importés étaient plus fréquents (moyenne annuelle de 82,4 cas) et se composaient principalement de cas de leishmaniose cutanée (CL) (91%), essentiellement des leishmanioses cutanées à *L. major* importés du Maghreb et de l'Afrique subsaharienne et des leishmanioses cutanées à *L. guyanensis* de Guyane française. L'évolution temporo-spatiale de la maladie en France semble relativement stable.

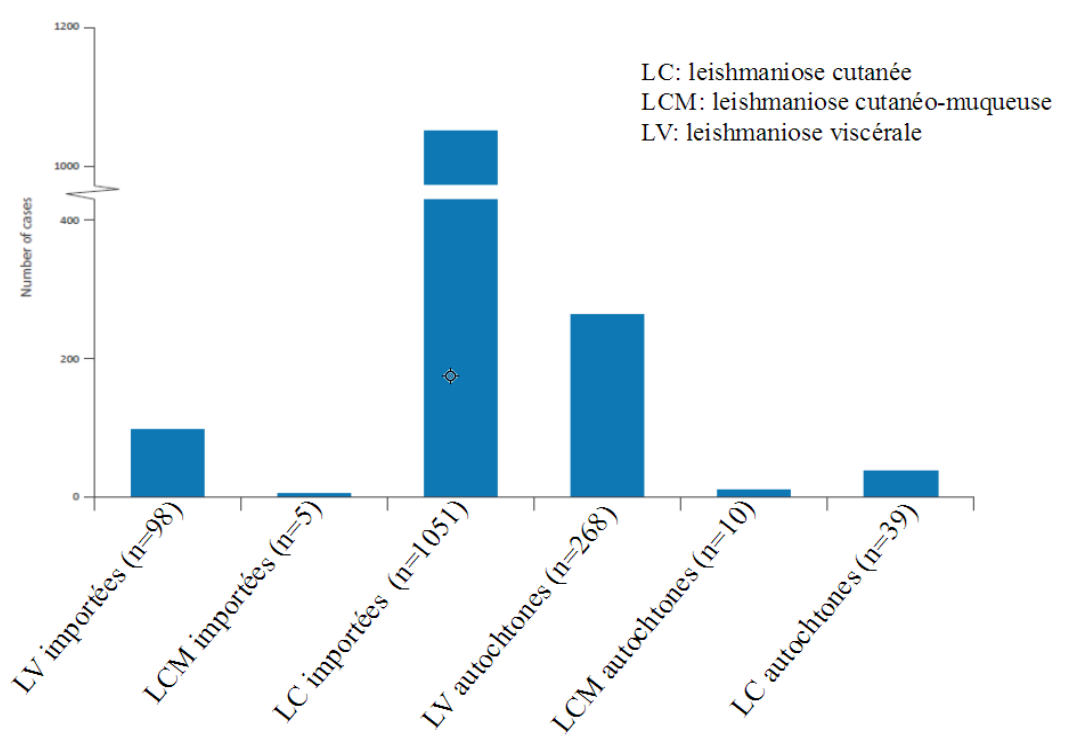


Figure 15 : Nombre de cas déclarés de leishmanioses autochtones et importées en France entre 1999 et 2012 (n=1471) Lachaud L. et al. Euro surveill , 2013

2.2 Aux Etats-Unis

La leishmaniose endémique est rare aux Etats-Unis bien que les phlébotomes se retrouvent jusque dans l'état de New York.

Périodiquement des cas isolés de leishmaniose cutanée localisée ou diffuse ont été signalés dans les zones frontalières du Mexique comme le sud du Texas, dans l'Oklahoma (13) ou en Pennsylvanie, sans que les patients aient voyagé en zones à risque. Le réservoir habituel des leishmanies est le rat des bois des plaines du Sud, mais les parasites ont aussi été identifiés chez des coyotes, des chiens et des chats domestiques. Transmis par le phlébotome *Lutzomyia anthophore*, ces cas de leishmaniose sont habituellement associés à l'incursion dans l'habitat du rat des bois.

La plupart des cas de leishmaniose diagnostiqués aux Etats-Unis sont acquis ailleurs : les voyageurs américains, les employés du gouvernement, les étudiants diplômés, les travailleurs d'ONG et les militaires sont des groupes à risque à l'étranger. Entre 1985 et 1990, les «Centers for Disease Control and Prevention» (CDC) ont été alertés pour 129 cas de voyageurs américains ayant contracté la maladie à l'étranger.

Pendant la première guerre du Golfe, environ 400 cas de leishmaniose cutanée et 12 cas de leishmaniose viscérale ont été signalés (14). L'agent étiologique pour la plupart des cas de leishmaniose cutanée semble avoir été *L. major*. Depuis 2001, plus de 700 militaires américains ont été diagnostiqués avec des leishmanioses cutanées et 4 avec la leishmaniose viscérale après avoir été en poste en Afghanistan et au Moyen-Orient.

Les conflits en Irak et en Afghanistan ont conduit à environ 2000 cas confirmés en laboratoire (et au moins le double du nombre de cas non confirmés) de leishmaniose cutanée et cinq cas de leishmaniose viscérale confirmés en laboratoire (15).

Jusqu'à 1% des forces américaines qui servent dans le théâtre de l'Asie du Sud-Ouest pourraient avoir été infectés (16).

2.3 Dans le monde

La répartition géographique de la leishmaniose est généralement limitée aux régions tropicales et tempérées (habitats naturels du phlébotome) à cause de sa sensibilité aux climats froids (Figure 16). Avec l'augmentation des voyages internationaux, de l'immigration, des exercices militaires à l'étranger et la co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la leishmaniose est de plus en plus répandue dans le monde entier (1) (Figures 17 à 19).

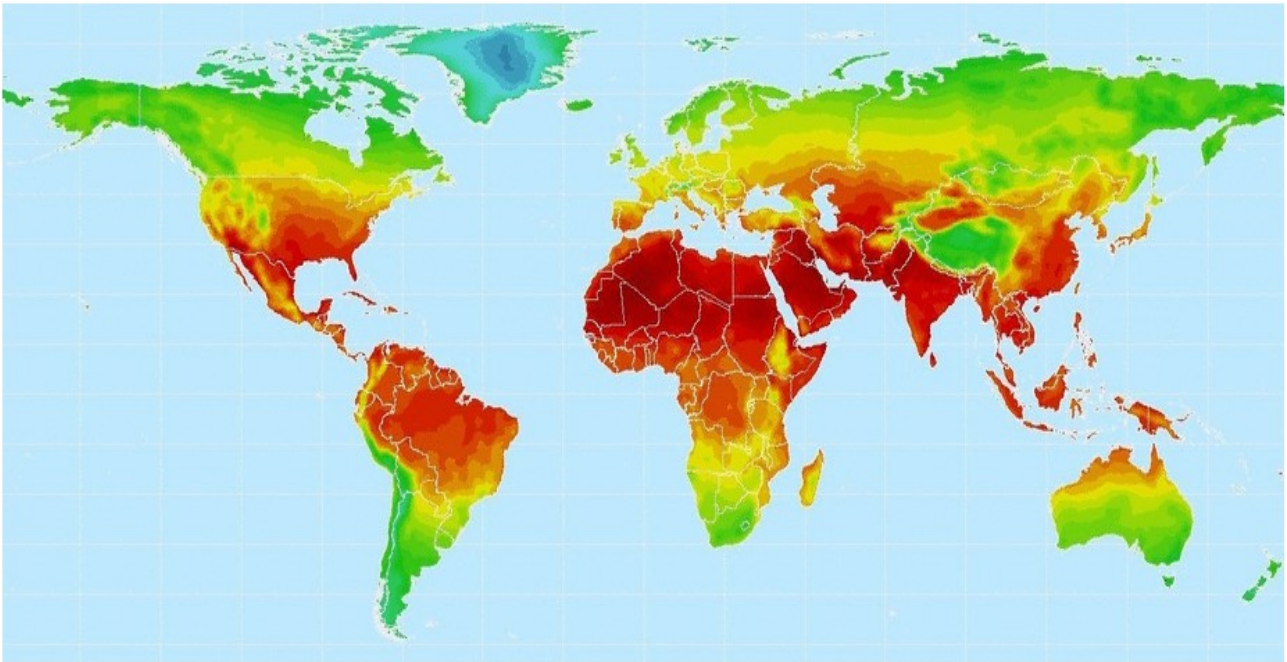


Figure 16: Carte des température du monde (en rouge les pays les plus chauds), Climate Research Unit, Univ. of East Anglia.

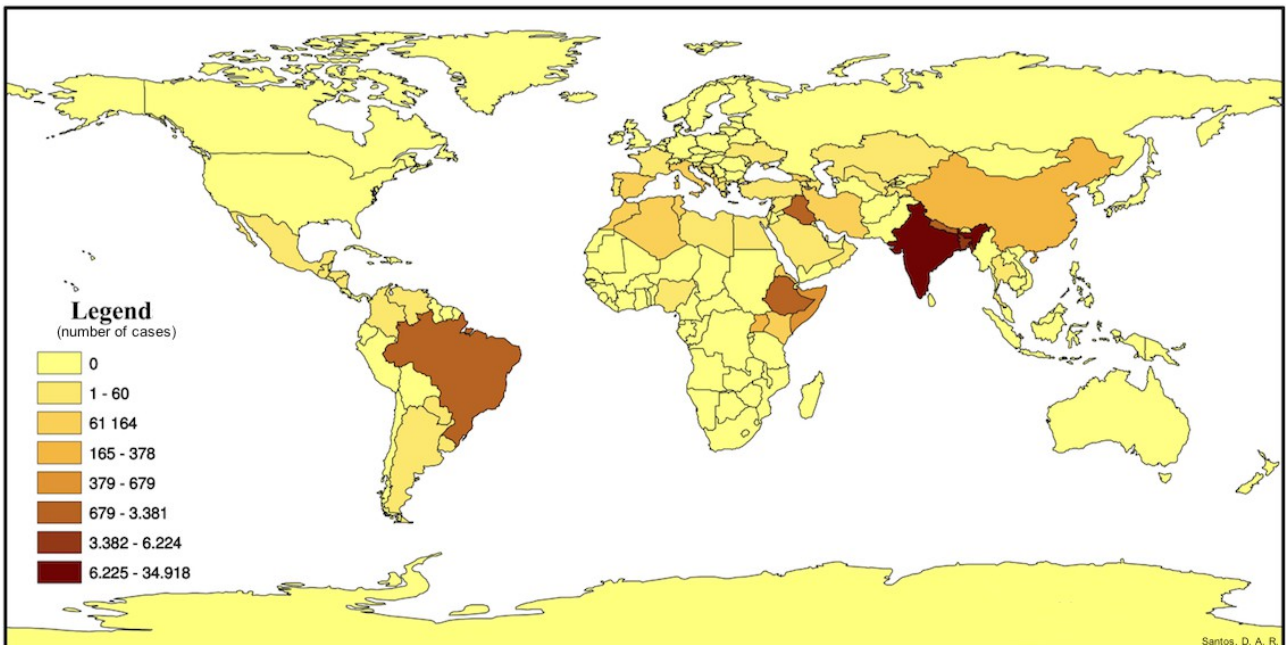


Figure17: La distribution mondiale LV dans les 10 dernières années, Roqueline A.G.M.F. Aversi-Ferreira, Jucimária Dantas Galvão, Sylla, Figueredo da Silva, Giovanna Felipe Cavalcante, Ediana Vasconcelos da Silva, Naina Bhatia-Dey and Tales Alexandre Aversi-Ferreira (2014). Geographical and Environmental Variables of Leishmaniasis Transmission, Leishmaniasis - Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment, Dr. David Claborn (Ed.).

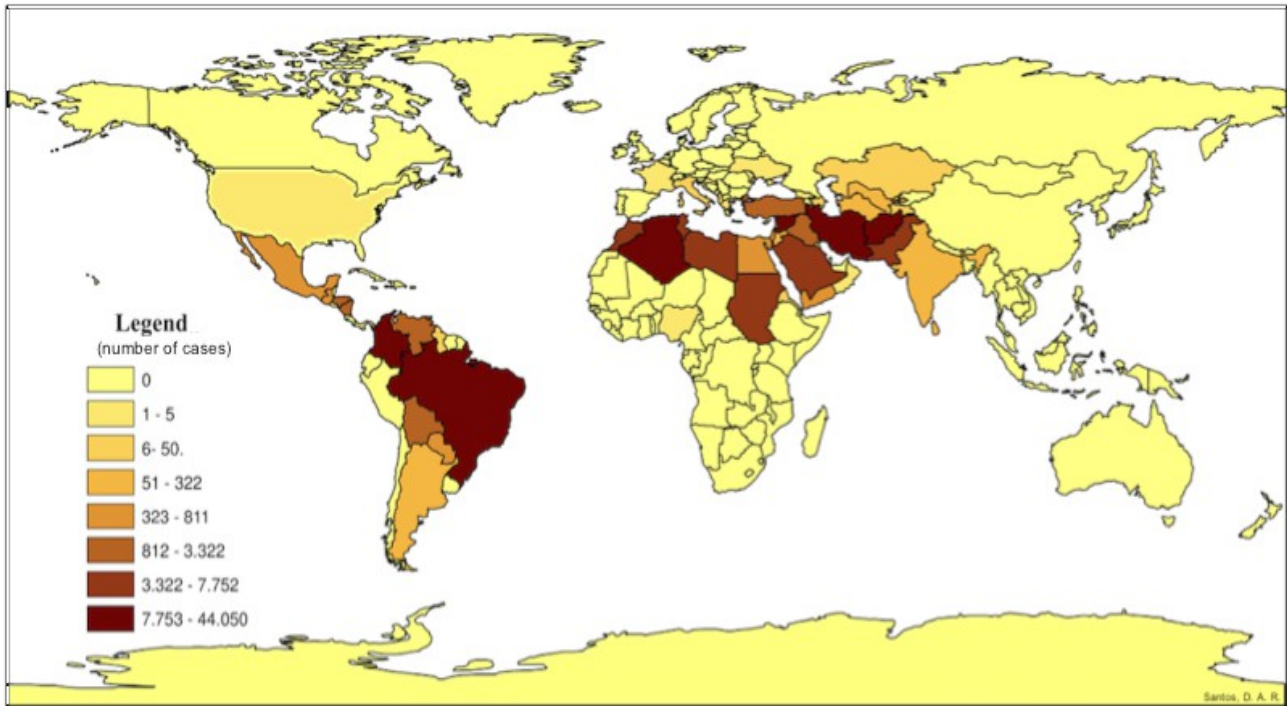


Figure 18 : La distribution mondiale LC dans les 10 dernières années, Roqueline A.G.M.F. Aversi-Ferreira, Jucimária Dantas Galvão, Sylla, Figueredo da Silva, Giovanna Felipe Cavalcante, Ediana Vasconcelos da Silva, Naina Bhatia-Dey and Tales Alexandre Aversi-Ferreira (2014). *Geographical and Environmental Variables of Leishmaniasis Transmission, Leishmaniasis - Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment*, Dr. David Claborn (Ed.).

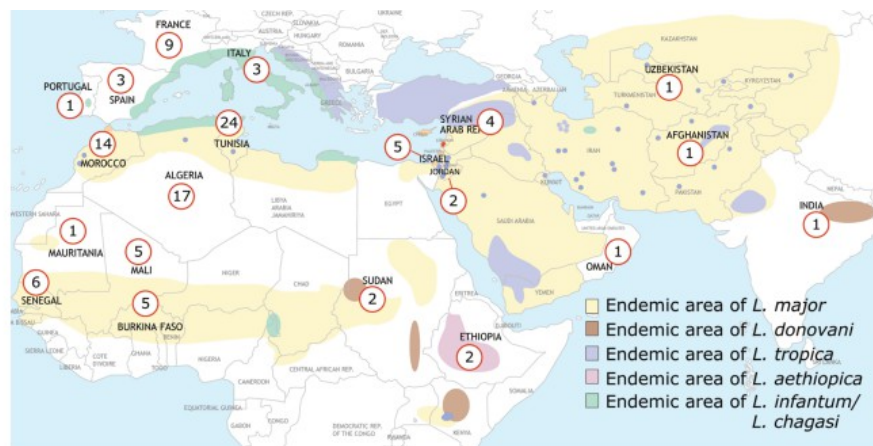
L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) signale que la leishmaniose est endémique dans 98 pays et trois territoires sur cinq continents (Afrique, Asie, Europe, Amérique du Nord, Amérique du Sud), avec une incidence estimée officielle annuelle de plus de 220 000 cas de maladie cutanée et 58 000 cas maladie viscérale (1). Cependant, ces données sont considérées comme des sous-estimations, car il manque des informations pour un tiers des pays pendant la période de surveillance et seuls les pays avec des espèces parasites connus pour provoquer des maladies humaines ont été inclus dans la collecte des données (17).

En conséquence, les estimations révisées des incidences annuelles sont de 700 000 à 1 200 000 cas de leishmaniose cutanée et de 200 000 à 400 000 cas de leishmaniose viscérale (dont 90% en Inde, au Bangladesh, en Éthiopie, au Soudan, au Soudan du Sud et au Brésil). Environ trois quarts (70-75%) des cas dans le monde de leishmaniose cutanée se produisent dans 10 pays : l'Afghanistan, l'Algérie, l'Iran, la Syrie, l'Éthiopie, le nord du Soudan, la Colombie, le Brésil, le Costa Rica et le Pérou (18).

En Colombie, l'armée qui luttait contre les Forces Armées Révolutionnaires de Colombie (FARC) a connu plus de 30 000 cas de leishmaniose sur une période de trois ans.

Les leishmanioses viscérale et cutanée chez les patients atteints du SIDA sont décrites comme des infections opportunistes potentielles. La co-infection avec le VIH a été signalée dans plus de 35 pays à travers l'Europe du Sud, le Bassin Méditerranéen, l'Amérique Centrale et du Sud et l'Inde (17). La maladie survient dans le contexte d'une immunosuppression sévère. L'incidence de la co-infection a diminué dans les pays développés en raison de l'utilisation généralisée de la thérapie antirétrovirale.

Ancien Monde



10 espèces de *Leishmania* contractés dans 29 pays différents

Nouveau Monde

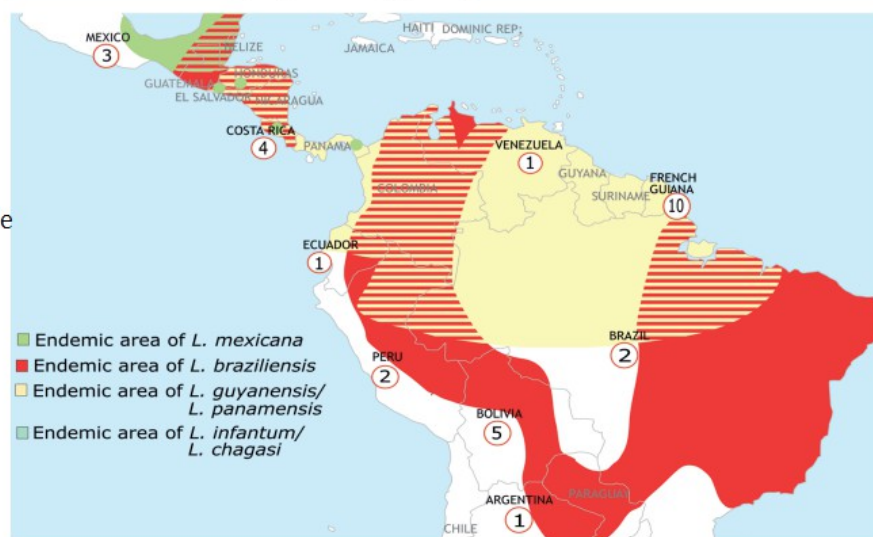


Figure 19 : Pays où les patients ont contracté l'infection et répartition géographique des principales espèces de *Leishmania* agents de leishmaniose cutanée: 2006-2011 Morizot et al. CID. 2013; 57

2.4 Conséquences sur l'épidémiologie des différences ethniques, sexuelles et liées à l'âge

Bien qu'aucune disparité ethnique ne soit reconnue ou décrite pour la leishmaniose, certaines associations mineures avec divers groupes ethniques ont été notées. Cependant ces données se traduisent plus fortement en association avec l'exposition.

L'incidence de l'infection est accrue chez les hommes et est environ le double de celle retrouvée chez les femmes. Les taux élevés d'infection chez les hommes, en particulier en terme de leishmaniose viscérale, peuvent être dus à une augmentation de l'exposition environnementale à l'habitat du phlébotome par le travail et les activités de loisir.

La leishmaniose affecte divers groupes d'âge, selon les espèces infectantes, l'emplacement géographique, le réservoir de la maladie et l'immuno-compétence de l'hôte. Les individus d'âges extrêmes peuvent être moins en mesure de développer une réponse immunitaire efficace vis-à-vis de l'infection et donc manifestent plus souvent la maladie (17).

La leishmaniose viscérale se retrouve dans tous les groupes d'âge en Inde et au Brésil, où aucun réservoir animal n'a pu être identifié. Dans les régions où les réservoirs animaux sont connus, tel que le bassin méditerranéen, la leishmaniose viscérale touche principalement les enfants (par exemple, *L. infantum* touche principalement les enfants âgés de 1 à 4 ans). Cette apparente prédilection pour les jeunes semble se produire dans les zones de forte endémicité à cause d'une immunité protectrice probable qui réduit le risque de réinfection chez les adultes. La leishmaniose viscérale non traitée chez une femme enceinte peut également avoir des conséquences sur le fœtus ou entraîner une leishmaniose viscérale congénitale.

3 Clinique

Bien que les espèces de *Leishmania* diffèrent sur le plan biologique et sur celui de l'expression clinique de l'infection, elles ont des caractéristiques communes et un syndrome clinique donné peut être la conséquence de l'infection par des espèces de *Leishmania* différentes (13, 19, 20 et 21).

3.1 La leishmaniose cutanée

Le large spectre de manifestations cliniques de la leishmaniose cutanée est souvent comparée à celle de la lèpre. La leishmaniose cutanée peut être localisée ou diffuse. Différentes espèces, ainsi que des facteurs de l'hôte, peuvent également influencer sur le tableau clinique. Par exemple certaines espèces provoquent des ulcères «humides» et d'autres des ulcères «secs».

La caractéristique de la leishmaniose cutanée est de présenter des lésions cutanées qui peuvent guérir spontanément en 2 à 10 mois. L'inoculation se produit après qu'un phlébotome pique une partie exposée du corps (généralement les jambes, les bras, le cou ou le visage). La période d'incubation varie de 1 à 4 mois, suivie par l'apparition d'une papule érythémateuse qui peut se transformer en une plaque ou un ulcère. Ces lésions sont généralement indolores.

La présentation de la maladie cutanée varie en fonction du stade de la maladie. Les lésions sont habituellement retrouvées dans des zones exposées (par exemple, le visage, les bras, les jambes). La lésion de la peau commence comme une papule rouge non douloureuse et ferme de plusieurs centimètres au site de piqûre du phlébotome. Avec le temps, la lésion devient plus sombre, s'élargit avec une ulcération centrale, des croûtes séreuses et la formation de granulomes. La frontière a souvent une bordure érythémateuse surélevée connue comme le signe du volcan. (Figure 20)



Figure 20 : Lésion typique de Leishmaniose montrant une apparence volcanique avec bords roulés. Robert Norris, MD, Stanford University Medical Center.

Les lésions peuvent être humides et ouvertes avec un exsudat séropurulent ou les ulcères peuvent être secs avec une croûte et devenir fibrotiques ou hyperkératosiques avec la guérison (après environ 3-6 mois, laissant une bordure surélevée) (Figure 21).



Figure 21 : Lésions de leishmaniose cutanée guérie. Robert Norris, MD, Stanford University Medical Center.

Des adénopathie loco-régionales, des nodules sous-cutanés et des lésions satellites peuvent être présents. Une réaction inflammatoire peut être présente au niveau de la peau entourant la plaie. La guérison se produit en plusieurs mois ou années, laissant une cicatrice hypopigmentée rétractée caractéristique. Ainsi, bien que cette forme soit souvent spontanément résolutive, elle peut créer un préjudice esthétique grave et des cicatrices permanentes.

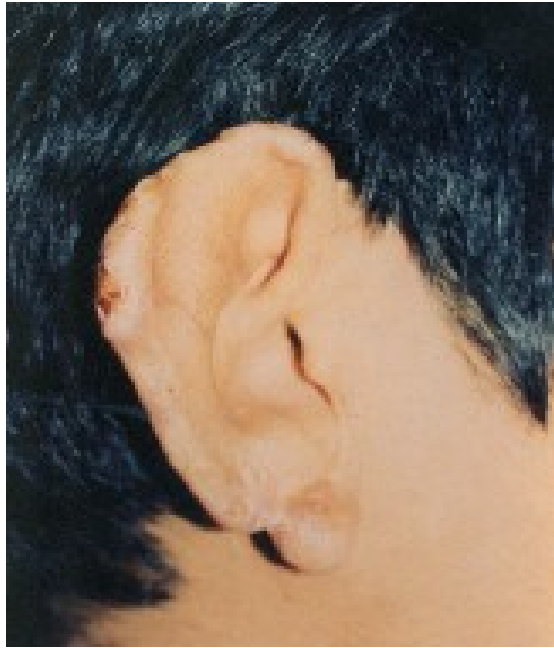


Figure 22: Lésions de leishmaniose cutanée. Robert Norris, MD, Stanford University Medical Center.

3.1.1 Maladie cutanée localisée



Figure 23 : LCL de l'Ancien Monde située sur le tronc d'un soldat en poste au Koweït. Cette ulcération non douloureuse mesure 4 cm par 3 cm et s'est développée en 6 mois suite à une piqûre de phlébotome. Jennifer J Lee MD, Assistant Professor, Division of Dermatology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center

Les espèces du Nouveau Monde et l'Ancien Monde causent des leishmanioses cutanées localisées (LCL). Celles du Nouveau Monde provoquent habituellement un nodule solitaire, tandis que dans l'Ancien Monde la maladie est associée à des lésions multiples (Figures 23 et 24). Les signes généraux d'une atteinte systémique sont absents. Les plaies peuvent évoluer dans le temps vers une extension lymphatique localisée. Elles débutent par une petite papule inflammatoire ou vésiculaire qui augmente régulièrement de taille.



Figure 24 : LCL de l'Ancien Monde située sur le bras droit du même soldat stationné au Koweït. Cette lésion mesurant 3cm par 2cm se situe sur la zone non protégée par la manche. On peut noter l'apparition de lésions satellites. Jennifer J Lee MD, Assistant Professor, Division of Dermatology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center

Les lésions sont habituellement indolores et non prurigineuses, bien qu'une surinfection bactérienne puisse se produire (Figure 19). La guérison peut se produire spontanément après 2 à 12 mois d'évolution mais il restera des cicatrices indélébiles et des changements de pigmentation.



Figure 25 : Lésion de leishmaniose cutanée active avec infection bactérienne secondaire probable. Jennifer J Lee MD, Assistant Professor, Division of Dermatology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center

3.1.2 La leishmaniose cutanée diffuse

La leishmaniose cutanée diffuse (LCD) se développe plutôt chez un hôte développant une faible réponse immunitaire. Ce tableau clinique est associé à une immunité à médiation cellulaire déficiente qui permet au parasite de diffuser dans les tissus sous-cutanés et a été rapporté chez des patients atteints de SIDA.

L'infection est caractérisée par une lésion primaire en forme de nodule non ulcéré de petite taille qui se propage lentement sur plusieurs zones de la peau (le visage, les oreilles, les extrémités, les fesses) jusqu'à ce que le corps entier soit affecté. Des plaques, des ulcères et des nodules peuvent se former sur tout le corps, ressemblant à la lèpre lépromateuse (Figure 26).



Figure 26 : LCD. Jacinto Convit, Institut national de dermatologie à Caracas, Venezuela.

Il n'y a cependant pas d'atteinte neurologique ou systémique. Bien que les lésions ne soient ni destructrices ni érosives, elles sont défigurantes (Figure 27). Ces infections sont chroniques et, rebelle aux antileishmaniens classiques, peuvent réapparaître après traitement.

Bien que la LCD soit plus fréquemment provoquée par des espèces du Nouveau Monde en Amérique Centrale et du Sud, dans l'Ancien Monde et en Afrique de l'Est en particulier, l'infection à *L. aethiopica* peut se présenter sous la forme d'une LCD.



Figure 27 : Femme présentant une infection à *L. aethiopica* . OMS

3.1.3 La leishmaniose récidivante

La leishmaniose récidivante, également connue sous le nom de leishmaniose lupoïde ou tuberculoïde est une forme chronique de la leishmaniose cutanée anthroponosique qui peut durer de longues années. Elle est presque exclusivement associée à l'infection par *L. tropica*. Les lésions, d'évolution lente, siègent habituellement sur les parties exposées ; elles se caractérisent par une cicatrice dont la périphérie est active. Elle attaque généralement le visage, les bras et les jambes (Figure 28). En l'absence de traitement, la maladie est destructrice et le patient reste défiguré. La rareté des amastigotes au niveau de la lésion peut facilement conduire à un diagnostic tardif ou erroné. La leishmaniose récidivante peut survenir des années après qu'une lésion cutanée localisée ait guéri

Du point de vue histologique, la lésion se caractérise principalement par une forte infiltration lymphocytaire, la présence de cellules géantes et de rares cellules épithélioïdes et histiocytaires. On note parfois une nécrose fibrinoïde, mais pas de caséification. Les parasites sont rares ou non visibles, mais on peut les isoler par culture.



Figure 28: Récidive de la leishmaniose. Kenneth F. Wagner, MD.

3.1.4 La leishmaniose cutanée post Kala azar

C'est l'évolution cutanée d'une leishmaniose viscérale anthroponotique due à *L. donovani*. C'est une maladie de l'adulte jeune. La leishmaniose cutanée post Kala azar suit le traitement de la leishmaniose viscérale et a surtout été décrite en Afrique (environ 2% des cas) et en Inde (environ 10% des cas).

La variante indienne se produit chez les patients entre 1 et 20 ans après la guérison apparente de la leishmaniose viscérale. Cette infection est caractérisée par de multiples maculopapules hypo ou hyperpigmentées. Au fil du temps, ces macules peuvent se transformer en grandes plaques non douloureuses et en nodules qui recouvrent le visage et le tronc (Figure 29). La maladie ressemble à la lèpre lépromateuse et nécessite une thérapie intensive. La variante africaine se produit peu de temps après le traitement de la leishmaniose viscérale et se caractérise par une éruption érythémateuse sur le visage, les fesses et les extrémités. Ces lésions disparaissent spontanément au bout de plusieurs mois.



Figure 29 : Leishmaniose cutanée post Kala azar. RE Naval Medical Research Unit Kuntz et RH Watten, Taipei, Taiwan.

Au Soudan, les patients présentent souvent un érythème facial constitué de petites papules morbilliformes (ressemblant à la rougeole) qui s'étendent à d'autres parties du corps (Figure 30). Ce syndrome peut guérir spontanément, mais les rechutes sont fréquentes. La maladie est généralement difficile à traiter à la phase d'état.

L'inquiétude actuelle, en plus de l'extension de la co-infection avec le VIH est la progression de la résistance aux dérivés stibiés (plus de 60% en Inde).

Les lésions cutanées post-Kala azar sont classés en trois types, comme suit:

- Macules dépigmentées: les premières lésions présentes sur le tronc et les extrémités
- Plaques érythémateuses: apparaissent tôt au cours de la maladie, sur le nez, les joues et le menton, avec une distribution en ailes de papillon. Elles sont photosensibles et deviennent saillantes vers le milieu de la journée,
- Nodules roses jaunes: apparaissent surtout sur le visage et remplacent les lésions antérieures. L'absence d'ulcération distingue ces nodules de ceux de la leishmaniose cutanée (bouton d'Orient)

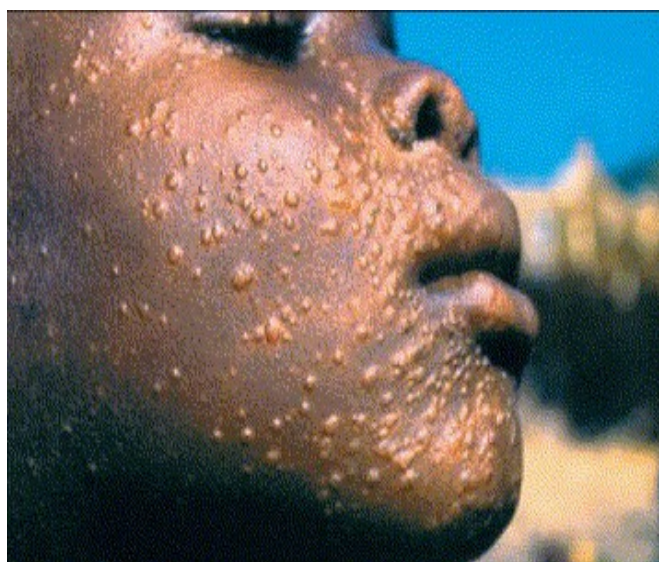


Figure 30 : Leishmaniose cutanée Post Kala azar. Craig G Stark, MD International SOS Regional Medical Director, Government Services, Asia Pacific, Middle East and Africa

3.2 Leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM)

Les lésions cutanéomuqueuses, également appelées «espundia» en Amérique du Sud, se développent habituellement par des "métastases" parasitaires plutôt que par propagation locale. Ce tableau clinique est le plus souvent causé par des espèces du Nouveau Monde, bien que dans le Vieux Monde, *L. aethiopica* ait également été signalé à l'origine de cette forme évolutive.

L'infection initiale par *L. braziliensis* se caractérise par une lésion cutanée persistante qui guérit finalement. Néanmoins, moins de 30% des patients ne rapportent aucune histoire de leishmaniose cutanée initiale. La période d'incubation est de 1 à 3 mois. La progression de l'ulcère est lente et régulière. Plusieurs années plus tard, l'atteinte de la muqueuse respiratoire se produit, provoquant une inflammation et une mutilation du nez, de la bouche, de l'oropharynx et de la trachée (Figures 31 à 33). Ceci entraîne des symptômes d'obstruction nasale et des saignements. Ces lésions peuvent

devenir des sites d'infection, conduisant parfois à une septicémie. Des cas ont été rapportés pour lesquels la durée entre la lésion primaire et l'apparition de lésions muqueuses est de deux décennies.

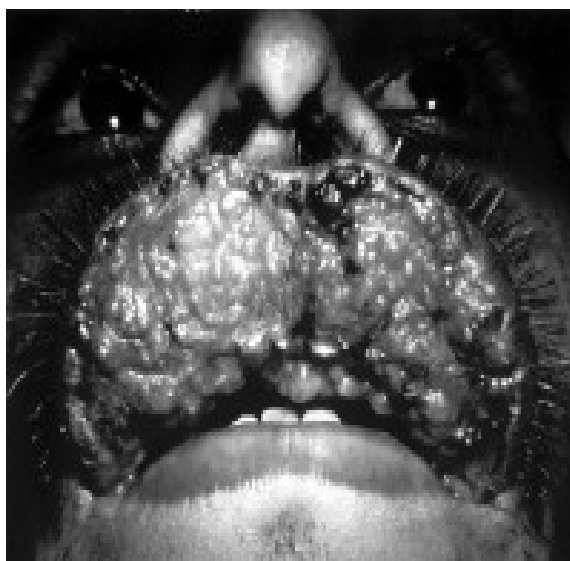


Figure 31 : Leishmaniose cutanéomuqueuse. Kenneth F. Wagner, MD.

Les lésions cutanéomuqueuses sont difficiles à traiter et récidivent souvent. Au cours d'une infection prolongée, la mort survient, provoquée par les troubles respiratoires et la malnutrition.

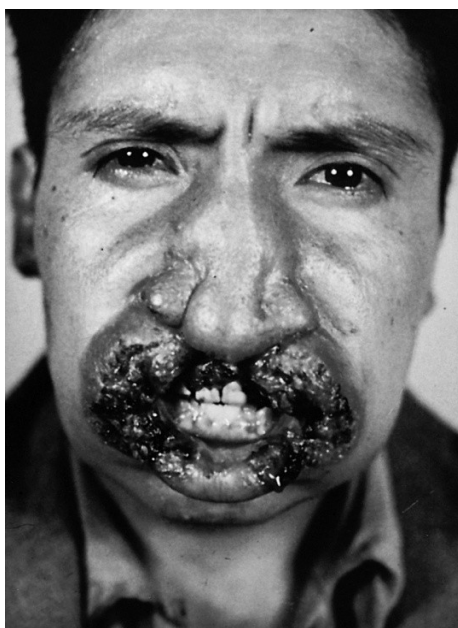


Figure 32 : Espundia. Jacinto Convit, Institut national de dermatologie à Caracas, Venezuela.

Les enfants sont rarement touchés.

La leishmaniose cutanéomuqueuse provoque la destruction irréversible de l'oropharynx et du nez, ce qui entraîne une destruction de la face.

La lésion cutanée initiale a souvent un temps de guérison long. Dans la plupart des cas, une cicatrice guérie peut être identifiée sur la base d'un examen attentif. Des mois ou des années après

l'infection initiale, les patients peuvent se plaindre de rhinorrhée, d'épistaxis ou de congestion nasale.

La lésion survient généralement à la jonction cutanéomuqueuse autour du nez et peut se propager vers l'intérieur, détruisant les tissus et conduisant à une déformation qui nécessite une réparation par de la chirurgie plastique. La lésion guérit avec des cicatrices, provoquant une forme caractéristique en nez de tapir.

L'examen révèle les caractéristiques suivantes:

- Un excès de tissu obstruant les narines, une granulation septale et la perforation du cartilage du nez donnant lieu à des changements externes appelés "bec de perroquet" ou "nez de chameau".
- Présence possible de granulation, d'érosion et d'ulcération de la bouche, de la lèvre, des lèvres, du pharynx et du larynx avec conservation des structures osseuses. L'enrouement peut être un signe d'atteinte laryngée.
- Gingivite, parodontite.
- Adénopathies localisées.
- Atteinte des muqueuses génitales et oculaires dans les cas graves.



Figure 33: Leishmaniose cutanéomuqueuse. Kenneth F. Wagner, MD.

4 Diagnostic (1)

Historiquement, le diagnostic de leishmaniose dépendait de l'isolement, de la visualisation et de la mise en culture du parasite à partir de tissu infecté.

Pour la maladie viscérale, le parasite peut être détecté directement (amastigotes dans les tissus) dans le sang (en cas d'immunodépression sévère), de la moelle osseuse, du foie ou de la rate. La méthode la plus sensible est la ponction splénique dont les complications iatrogènes peuvent être graves, notamment hémorragiques. Dans la pratique actuelle, les techniques sérologiques très sensibles et spécifiques ont rendu de telles procédures invasives moins essentielles au diagnostic notamment en zone d'endémie.

Dans ces zones d'endémie, le diagnostic de la leishmaniose est souvent basée sur l'histoire du patient et l'examen physique. Très peu de tests diagnostiques abordés dans les sections ci-dessous sont disponibles dans les pays en voie de développement.

Dans les formes cutanée localisée et cutanéomuqueuse de la leishmaniose, la réponse immunitaire vis-à-vis du parasite est forte tandis que le parasite est peu présent dans la peau et/ou la muqueuse, en particulier dans les maladies anciennes (bien qu'au stade très précoce de la maladie un grand nombre de parasites puissent souvent être retrouvés). Par conséquent, la mise en évidence du parasite soit par examen direct soit par la culture peut être difficile (16).

4.1 La leishmaniose cutanée

Dans plus de 70% des cas de leishmaniose cutanée, une étude microscopique du parasite coloré au Giemsa ou une coupe histologique peut révéler la présence du parasite et devrait être réalisé en première intention. La culture des organismes est peu sensible (environ 40%), parce que les organismes sont difficiles à isoler à partir de la lésion et ce d'autant plus qu'elle est ancienne. Par conséquent, le diagnostic est souvent épidémiologique (voyage en zone endémique, tableau clinique).

Le parasite se cultive à 22°C en milieu liquide (par exemple, en milieu de Schneider ou en RPMI1640) enrichi avec du sérum de veau fœtal décomplémenté ou en milieu gélosé (par exemple milieu de Novy-MacNeal-Nicolle (NNN)). Les cultures peuvent produire des résultats positifs en 1 à 3 semaines (16).

4.2 Leishmaniose viscérale

Une variété de tests sérologiques immunodiagnostiques ont été développés pour aider au diagnostic de la leishmaniose viscérale. Ces tests peuvent donner des résultats faussement négatifs en raison de l'insuffisance des concentrations d'anticorps en cas d'évolution avancée de la maladie et des résultats faussement positifs dans le contexte d'autres maladies infectieuses (réactions dites croisées chez les patients atteints de lèpre, de tuberculose, de paludisme, de schistosomiase, et surtout de maladie de Chagas ou de trypanosomose africaine.) ou auto-immunes.

Le dépistage sérologique peut être réalisé par des techniques d'immunofluorescence indirecte (IFI), dont la sensibilité est de 80 à 100% chez les patients atteints de leishmaniose viscérale non infectés par le VIH.

Une détection et un dosage immuno-enzymatique par la méthode ELISA des anticorps présents chez le malade atteint de LV peut être combiné avec l'IFI et/ou un western blot pour augmenter la sensibilité et surtout la spécificité. La «Polymerase chain reaction» (PCR) est utilisée de plus en plus fréquemment dans le cadre du diagnostic parasitaire direct; elle est plus sensible (92-99% de la sensibilité; spécificité de 100%) que l'examen microscopique et permet un diagnostic plus précoce d'une leishmaniose d'apparition récente comparé aux tests sériques (22).

Le test de diagnostic sérologique rapide rK39 fait suite à la découverte d'un gène codant pour une protéine associée à la kinésine contenant une séquence répétitive de 117 paires de bases codant pour 39 résidus d'acides aminés. On détecte grâce à ces tests les anticorps produits par le patient vis-à-vis de l'antigène K39 recombinant (23) (Figure 34). Un test de ce genre utilisant l'antigène rK39 est commercialisé sous plusieurs marques (par exemple : IT LEISH Individual Rapid Test® ou Kalazar Detect®). Les utilisateurs doivent se conformer aux instructions du fabricant notamment en ce qui concerne la nature de l'échantillon testé : sérum ou sang total. En effet, certains réactifs

commercialisés basés sur cette technologie ne sont utilisables que sur du sérum alors que d'autres ne le sont que sur du sang total prélevé par ponction digitale.

Plusieurs études ont été menées pour évaluer la sensibilité et la spécificité de ce test, et pour la comparer à d'autres méthodes. Sundar *et al.* et Goswami *et al.* ont évalué sa sensibilité et sa spécificité à respectivement 100 % et 98 % au cours de 2 études indépendantes. Dans une autre étude, le test rK39 présente une sensibilité de 90% contre 89% pour l'ELISA et une spécificité de 100% contre 98 % pour l'ELISA. Ces techniques sont très sensibles et spécifiques dans le diagnostic de la leishmaniose viscérale et leishmaniose cutanée post-Kala azar (24).



Figure 34 : Test de diagnostic sérologique rK39 de la leishmaniose viscérale. C'est un test facile, très sensible et spécifique. Dans ce cas, la deuxième bandelette de gauche montre un résultat positif . .Parvin R, Rahman ME, Islam MN, Uddin SN, Khaleque MA, Choudhury AM. Diagnostic efficacy of Aldehyde test in late cases of Kala-azar. *Mymensingh Med J.* 2007;16:160-4

La sensibilité diagnostique des tests détectant les anticorps vis-à-vis de l'antigène K39 recombinant semble être en corrélation avec la maladie active viscérale provoquée par *L. donovani*, *L. chagasi* et *L. infantum*. Ces anticorps ne sont pas détectés au cours des infections cutanées et cutanéomuqueuses. Des études ont confirmé son utilité diagnostique en Inde et au Brésil, mais ont montré une utilité limitée au Soudan en raison de la variabilité des espèces régionales (25, 26, 27).

Le test utilisant l'antigène K39 est le seul test sérologique rapide disponible et fiable ayant été validé rigoureusement pour le diagnostic de leishmaniose viscérale (28, 29).

4.3 Résumé de la nature des échantillons prélevés pour le diagnostic

Si possible, pour augmenter la sensibilité, il faut utiliser plusieurs techniques et obtenir plusieurs

échantillons par individu (soit à partir de différentes lésions soit à partir de différents fragments de la même lésion). On prélèvera préférentiellement les zones qui paraissent être apparues le plus récemment, les plus actives et les moins susceptibles d'être surinfectées.

4.3.1 Préparation de la peau

Il faut nettoyer soigneusement la zone pertinente de la peau (par exemple, avec de l'alcool à 70%). Il est préférable de ne pas utiliser d'iode car cela pourrait inhiber la croissance du parasite en culture. Si de l'iode est utilisée, il faudra rincer abondamment.

On peut pratiquer une anesthésie locale (par exemple injection de lidocaïne à 1% avec épinéphrine 1: 100 000) à travers la peau intacte nettoyée avec de l'alcool à 70% au niveau du derme sous-jacent à la zone qui sera échantillonné. Il est important d'éviter les fortes concentrations d'anesthésique qui peuvent inhiber la croissance du parasite en culture.

4.3.2 Biopsies (30)

On cherche à biopsier stérilement la frontière active de la lésion à l'aide de "punchs" à biopsie de diamètres variant entre 4 et 6 mm. L'échantillon est divisé en trois parties :

- Une partie stérile pour la culture de la leishmaniose et d'autres cultures (bactérienne, mycobactérienne et fongique); la partie placée dans un milieu de culture peut également être utilisé pour la PCR.
- Une partie pour les frottis d'empreinte
- Une partie pour un examen histologique des coupes de tissus (fixés au formol à 10%; intégré dans de la paraffine). On utilise des colorations à l'hématoxyline et à l'éosine, au May-Grünwald-Giemsa ou d'autres colorations spécifiques afin d'aider à exclure d'autres étiologies infectieuses, mycobactériennes ou fongiques.

4.3.3 Frottis de tissus (30)

On commence par débrider soigneusement les parties pertinentes des lésions ulcéreuses, puis on applique une pression pour assurer une bonne hémostase afin de faire un frottis non sanglant. Le meilleur emplacement pour obtenir des échantillons de lésions ulcéreuses est la zone immédiatement adjacente ou en dessous de la bordure active (par exemple, sous la lèvre nécrotique de la lésion).

Technique du frottis par fente de la peau: Certains praticiens font d'abord une incision avant de faire le grattage.

Pour cette technique, il faut pincer la peau pour exclure le sang et utiliser une lame de scalpel pour inciser sur plusieurs millimètres de long une fente profonde à travers la peau intacte dans le derme supérieur. Pour les lésions ulcéreuses, on commence l'incision dans la bordure active et on continue radialement vers l'extérieur sur plusieurs millimètres de peau intacte. (Cette technique peut également être utilisée pour des lésions nodulaires).

L'échantillonnage de tissu est obtenu en grattant le derme supérieur (par exemple, sous la partie nécrotique des lèvres de la lésion ou le long des parois de l'incision) avec une lame de scalpel ou un

vaccinostyle. Après obtention de l'échantillonnage de tissu on fait un frottis aussi mince que possible. La lame est séchée à l'air, puis fixer dans le méthanol et colorer avec du May-Grünwald-Giemsa (MGG). Bien que des prélèvements dermiques peuvent également être mis en culture, le risque de contamination est élevé.

Pour éviter de faire un frottis sanglant, certains praticiens recommandent de placer brièvement la surface de la coupe sur de la gaze ou une serviette en papier pour enlever l'excès de sang. Cependant, on risque de retirer les formes amastigotes qui sont présentes sur la surface de l'échantillon.

Après le frottis, le tissu n'est plus stérile mais il est encore utilisable (par exemple, pour la PCR).



Figure 35 : Prélèvement dermique, banque d'images de l'université de Tulane

4.3.4 Aspiration à l'aiguille (31)

Le praticien remplit une seringue de 1,0 à 3,0 ml (la meilleure aspiration est obtenue avec des seringues de plus grand volume), montée d'une aiguille à injection sous-cutanée (23 à 27 G, les aiguilles de petit calibre étant particulièrement utiles pour les lésions faciales), de 0,1 ml de sérum physiologique stérile.

Pour les lésions ulcéreuses de la peau, il faut insérer l'aiguille à travers la peau intacte stérile, dans la frontière active du derme (Figure 36).

Ensuite il faut déplacer à plusieurs reprises l'aiguille d'avant en arrière sous la peau, tangentiellement à l'ulcère, et tourner simultanément la seringue en appliquant une aspiration douce, jusqu'à ce que le jus teinté de rose de tissu se retrouve dans le moyeu de l'aiguille. Si nécessaire (en cas d'aspiration nulle), on peut injecter 0,05 à 0,1 ml de solution saline sous la peau et recommencer l'aspiration. Une fois la ponction obtenue, on retire l'aiguille de la peau et on décharge l'aspiration dans le milieu de culture adapté (chaque aspiration dans un flacon de culture différent).

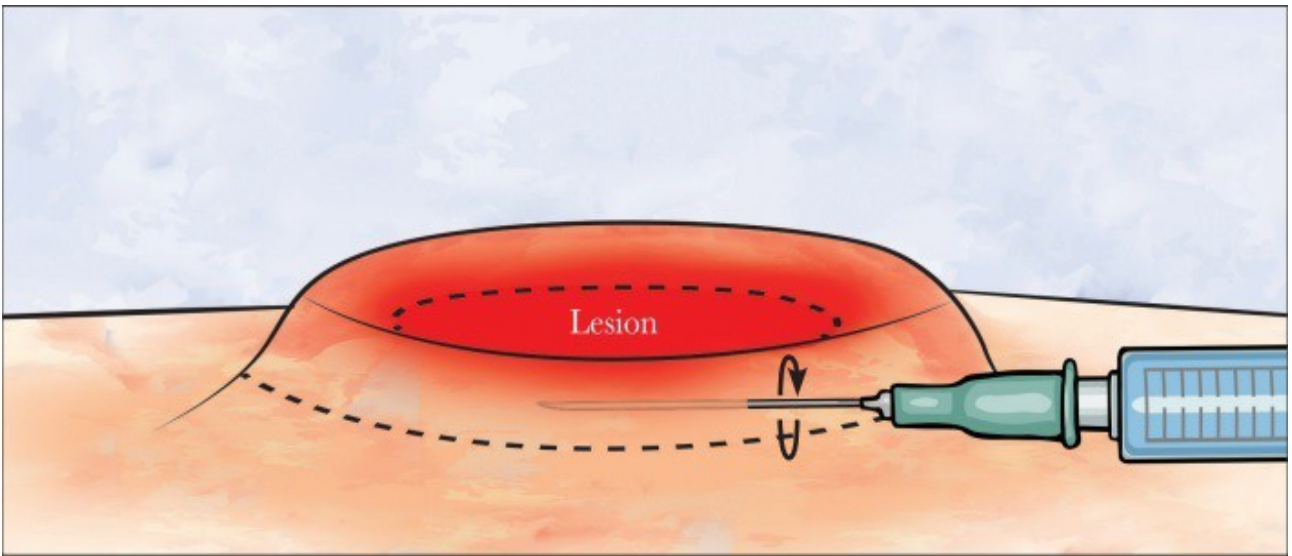


Figure 36 : Aspiration à l'aiguille. Practical guide for specimen collection and reference diagnosis of Leishmaniasis CDC

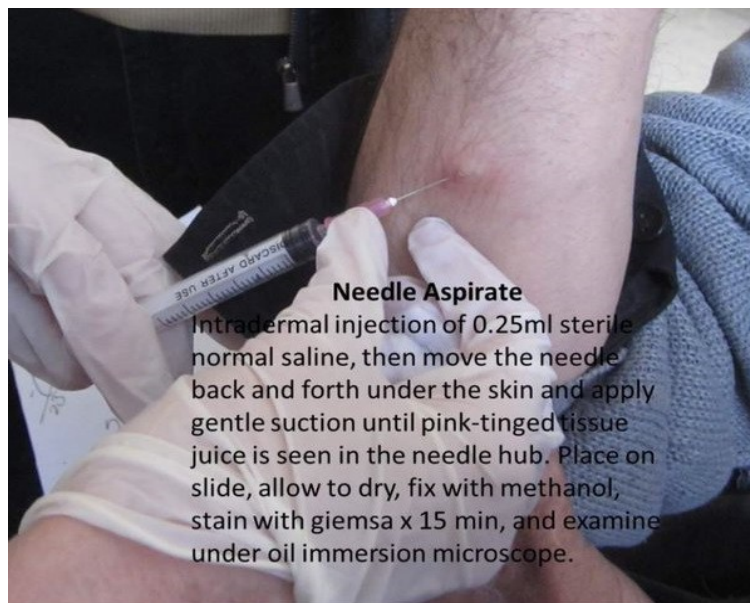


Figure 37 : Aspiration a l'aiguille, Josette McMichael MD Dermatologist. Adj Asst Prof. Global dermatology-Global health

4.4 Examen des prélèvements au laboratoire

La visualisation directe des amastigotes avec leur kinétoplaste cytoplasmique rouge en forme de tige les distingue des autres parasites et permet le diagnostic (Figure 38).

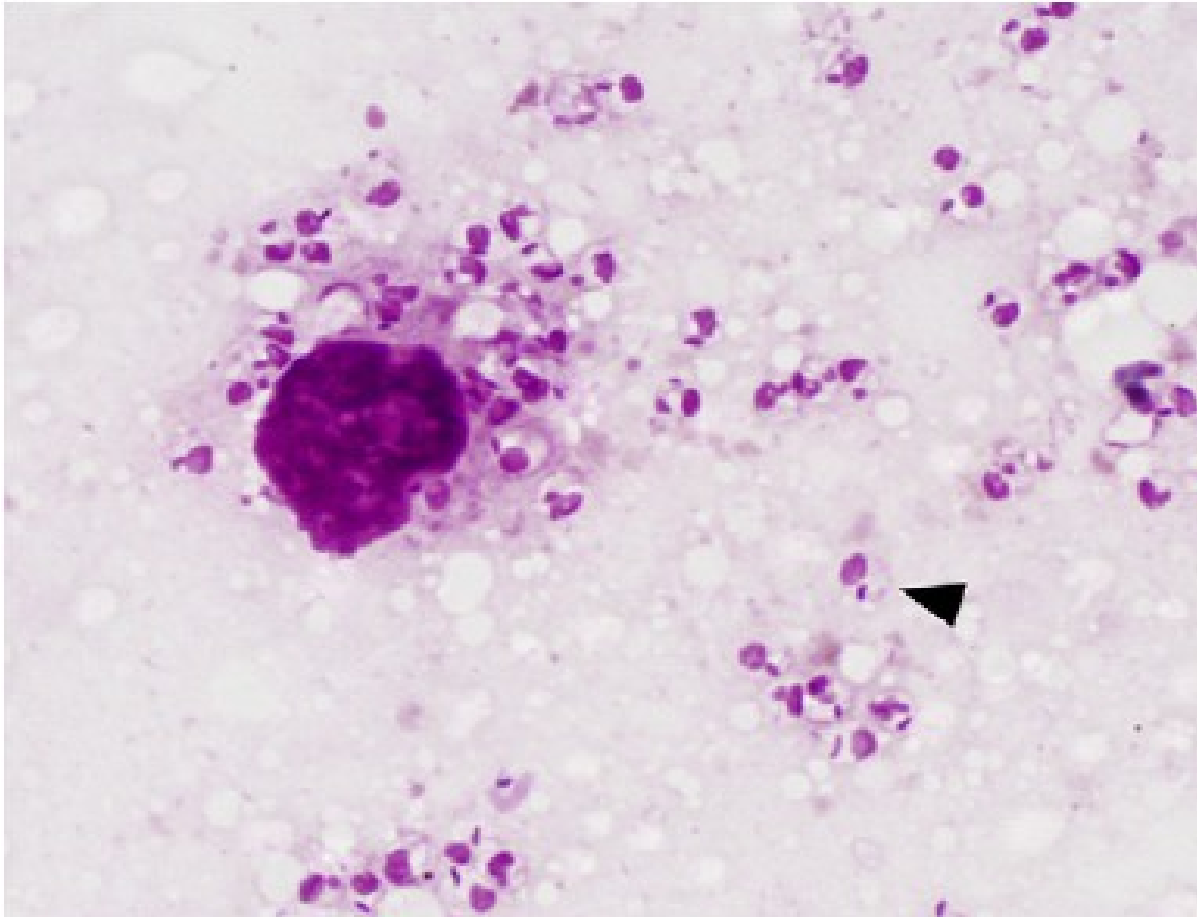


Figure 38 : Amastigote libre dans une préparation colorée au MGG, grossissement $\times 1\ 000$. Bryan H. Schmitt, Jon E. Rosenblatt, Bobbi S. Pritt *Infectious disease clinics of North America* 2012 ; 26: 513-54.

La probabilité de trouver un parasite dans un échantillon de tissu est fonction de la charge parasitaire, de l'efficacité de la réponse immunitaire de l'hôte, de l'âge de la lésion et dépend également de l'absence de toute contamination bactérienne coexistante au niveau de l'ulcère.

Dans le cas d'une leishmaniose cutanéomuqueuse, le prélèvement de tissu peut être obtenu par grattage dentaire ou muqueux, bien que les parasites puissent être difficiles à isoler. La coloration au MGG permet de révéler les parasites.

4.4.1 Les résultats histologiques

La leishmaniose est une maladie qui implique le système réticulo-endothélial. Les macrophages parasités diffusent l'infection à toutes les parties du corps, en particulier à la rate, le foie et la moelle osseuse.

4.4.1.1 identification de l'organisme

La visualisation directe de leishmanies fait le diagnostic, mais cela peut être difficile dans des coupes de tissus en raison de la petite taille du parasite et de ses caractéristiques distinctives subtiles sur des colorations d'hématoxyline et d'éosine en routine. Le diagnostic est généralement beaucoup plus facile en utilisant des préparations colorées au MGG.

Indépendamment de la méthode de préparation, l'identification exige souvent un pathologiste expérimenté et de longues recherches en utilisant un grossissement élevé, en particulier lorsque les organismes sont rares. May-Grünwald-Giemsa, Brown-Hopps ou Gram sont les colorations utilisées pour améliorer la détection des leishmanies (32).

Le parasite est constitué d'un noyau et d'un kinétoplast entouré d'une paroi cellulaire. L'observation de l'ensemble de ces trois caractéristiques est nécessaire pour établir un diagnostic microscopique (Figure 39).

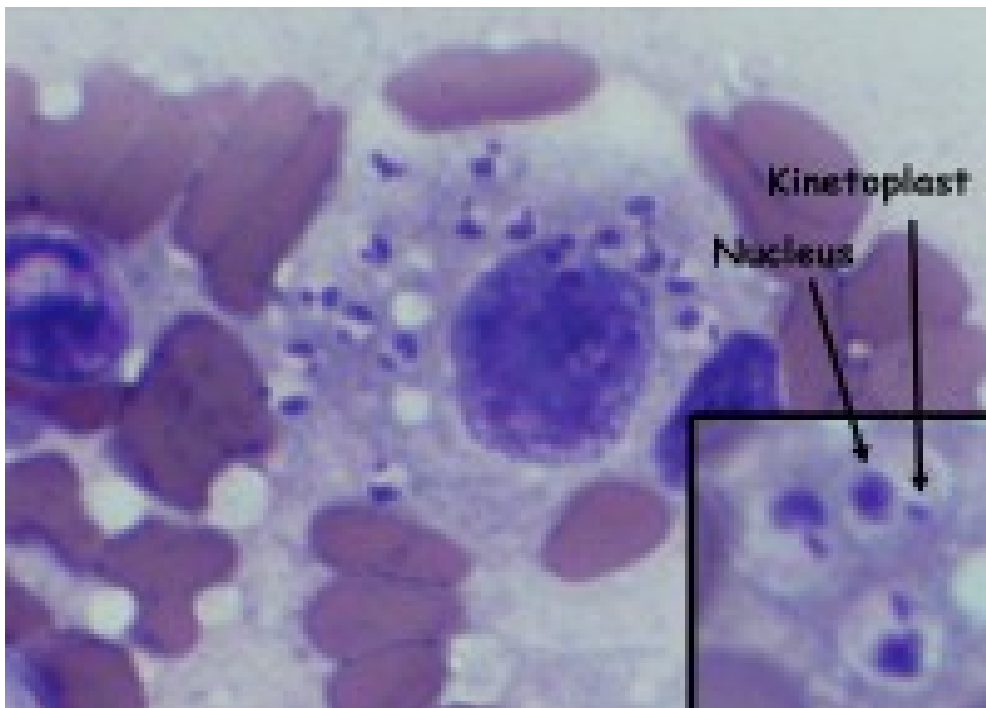


Figure 39 : Amastigotes dans un macrophage au grossissement $\times 1000$. L'encart montre la membrane cellulaire et pointe le noyau et le kinétoplaste qui sont nécessaires pour confirmer que l'inclusion vue dans un macrophage est bien un amastigote. Pranatharthi Haran Chandrasekar, MBBS, MD Professor, Chief of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Wayne State University School of Medicine

La sensibilité diagnostique de l'identification microscopique des amastigotes de *Leishmania* est généralement de 75 à 85%, mais elle peut varier largement en fonction de la taille du prélèvement, de l'expérience du clinicien à échantillonner une zone appropriée, de l'expérience du personnel de laboratoire pour la réalisation des frottis ou des coupes de tissus et de l'expérience de l'observateur à détecter et identifier le parasite.

La plupart des experts en leishmaniose estiment que le moyen idéal pour identifier le parasite microscopique est d'utiliser des préparations directes à partir de la lésion.

4.4.1.2 Maladie cutanée

La leishmaniose cutanée localisée est caractérisée par une acanthose irrégulière. L'acanthose est un épaississement de la peau, plus précisément une augmentation de l'épaisseur du corps muqueux de Malpighi) avec ou sans ulcération épidermique et un infiltrat dermique dense de cellules inflammatoires mixtes, notamment des cellules plasmiques, des lymphocytes et histiocytes. Au début de l'évolution de la maladie localisée, de nombreux organismes peuvent être trouvés facilement dans le cytoplasme des macrophages. Le vieillissement de la lésion remplace l'infiltrat par des granulomes non caséux dans lesquels peu ou pas d'organismes peuvent être vus.

Les lésions ulcérées sont souvent secondairement infectées par des bactéries qui provoquent des modifications histologiques qui peuvent être non spécifiques. Les résultats obtenus à partir de biopsies de lésions évoluant depuis plus de 6 mois ou partiellement traitées sont souvent non contributifs au diagnostic.

La leishmaniose cutanée diffuse se produit chez les personnes ayant une immunité cellulaire déficiente vis-à-vis du parasite. Le diagnostic histologique est simple dans ces cas. Le derme contient des plages de macrophages contenant un grand nombre d'amastigotes avec quelques lymphocytes.

Les récurrences de leishmaniose sont généralement difficiles à confirmer en raison de la rareté des organismes encore présents et à cause de sa ressemblance histologique avec le *lupus vulgaris*. Le *lupus vulgaris* est une forme chronique et progressive de tuberculose cutanée chez des individus présentant une immunité modérée et un degré élevé de sensibilité à la tuberculine. Les lésions sont généralement solitaires mais deux ou plusieurs sites peuvent être impliqués simultanément. Dans environ 90 % des patients, la tête et le cou sont touchés.

La leishmaniose cutanée post-Kala azar a une histologie variable qui est déterminée par le degré d'immunité de l'hôte et de la charge parasitaire. On peut voir une réaction granulomateuse avec un faible nombre de parasites, tout comme des infiltrats diffus histiocytaires ou xanthomateux avec de nombreux parasites.

4.4.2 Cultures tissulaires

Les cultures de tissus sont régulièrement utilisées pour aider au diagnostic de leishmaniose et permettre l'identification de l'espèce de *Leishmania* impliquée dans la pathologie. Le parasite est, en culture, sous forme promastigote, flagellée et mobile (19). Cette technique a approximativement la même sensibilité que celle du diagnostic histologique mais des compétences techniques sont nécessaires.

Les échantillons peuvent être cultivés sur un milieu de Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) (le milieu NNN est un milieu diphasique ; la phase solide est à base d'agar-agar additionné de 15 % de sang de lapin défibriné, la phase liquide est aqueuse additionnée de proline et d'antibiotiques). Les cultures

mettent généralement de quelques jours à deux semaines pour se positiver. Les résultats sont positifs dans environ 75% des cas.

D'autres cultures, *in vivo* cette fois-ci, peuvent être effectuées par inoculation des tissus dans les coussinets et le nez d'un hamster ou de certaines souches de souris très sensibles. C'est une méthode sensible, en particulier dans les cas difficiles, mais les résultats peuvent prendre plusieurs semaines à plusieurs mois (1).

Avec la culture réussie, le parasite peut être envoyé à des établissements spécialisés pour identification par PCR de l'ADN du parasite ou par l'électrophorèse des isoenzymes.

4.4.3 Polymerase Chain Reaction (PCR)

Au cours des dernières années, des avancées significatives dans le domaine des techniques de PCR spécifiques des différentes espèces de *Leishmania* ont permis la réalisation d'un diagnostic direct rapide avec une forte sensibilité. La PCR peut amplifier l'ADN du parasite en utilisant des séquences de la région variable de l'ADN du kinétoplaste (33). L'identification moléculaire est réalisée depuis fin 1998. L'identification est basée sur l'analyse du polymorphisme nucléotidique d'une région de 1265 pb du gène de la RNA polymérase II, à partir d'un travail original de Croan *et al.* (Biochem. Parasitol. 1997, 89, 149-159). L'intérêt de cette approche, qui fait appel aux techniques d'amplification génétique et de séquençage, est d'utiliser des amorces « universelles », valables pour toutes les espèces du genre *Leishmania*. Cette méthode a nécessité préalablement le séquençage de cette région pour toutes les espèces de *Leishmania* connues. La banque du CNRL basé à Montpellier contient 31 espèces différentes de Trypanosomatidés, parmi lesquelles 26 appartiennent au genre *Leishmania*. Ce travail a montré qu'il existe un polymorphisme nucléotidique de la région étudiée, permettant de distinguer spécifiquement chacune de ces espèces entre elles. Cette technique est actuellement utilisée systématiquement en parallèle avec l'identification isoenzymatique. Cette approche moléculaire présente deux avantages principaux : elle est pratiquée directement sur les prélèvements biologiques (biopsies cutanées, moelle osseuse, sang) avec une meilleure sensibilité que la culture et son délai de réponse est rapide (moins de 10 jours).

Le diagnostic de leishmaniose par PCR est de plus en plus largement disponible dans les laboratoires et sur le terrain (34, 35). Même dans des endroits éloignés et dans des conditions difficiles, cette technique a fait ses preuves, comme en témoigne l'expérience de l'armée américaine en Irak.

4.4.4 Test cutané à la leishmanine (Monténégro Test)



Figure 40 : Test cutané Monténégro positif, banque d'images de l'université de Tulane

Le test cutané à la leishmanine, aussi connu comme le test cutané Monténégro (pour son introduction au Monténégro, Amérique du Sud) est similaire au dérivé de protéine purifiée utilisé pour *Mycobacterium tuberculosis*. Ce test a été utilisé dans les pays en voie en développement pour déterminer les réactions d'hypersensibilité retardée, de type IV. Il a démontré son efficacité au cours des leishmanioses cutanées (36).

Des promastigotes morts sont injectés par voie intradermique; une zone de 5 mm d'induration apparaissant au cours de 48 à 72 heures suivantes suggère une infection passée. Les résultats sont négatifs lors de leishmaniose viscérale active. Les résultats se positivent 2-3 mois après l'infection, généralement après une thérapie réussie. Les résultats du test sont également positifs chez les patients atteints leishmaniose cutanée post-Kala azar.

Les deux principaux inconvénients de ce test sont que les infections aiguës ne peuvent pas être identifiées (dans les régions endémiques, plus de 70% de la population seraient positifs au test) et que les immunodéprimés peuvent avoir un test négatif. Ainsi ce test peut être utile à des fins épidémiologiques d'évaluation du risque d'une populations d'une zone géographique donnée connue précédemment comme naïve de devenir positive c'est à dire de se sensibiliser aux antigènes de *Leishmania* du fait d'une progression de la maladie dans la zone étudiée.

5. Traitements

5.1 Considérations générales

5.1.1 Quand traiter

Bien que le traitement soit théoriquement recommandé pour tous les cas de leishmaniose, ce n'est plus le cas en pratique. La décision de traiter médicalement une leishmaniose dépend de divers facteurs et doit être le résultat de l'étude de la balance bénéfice/risque (1).

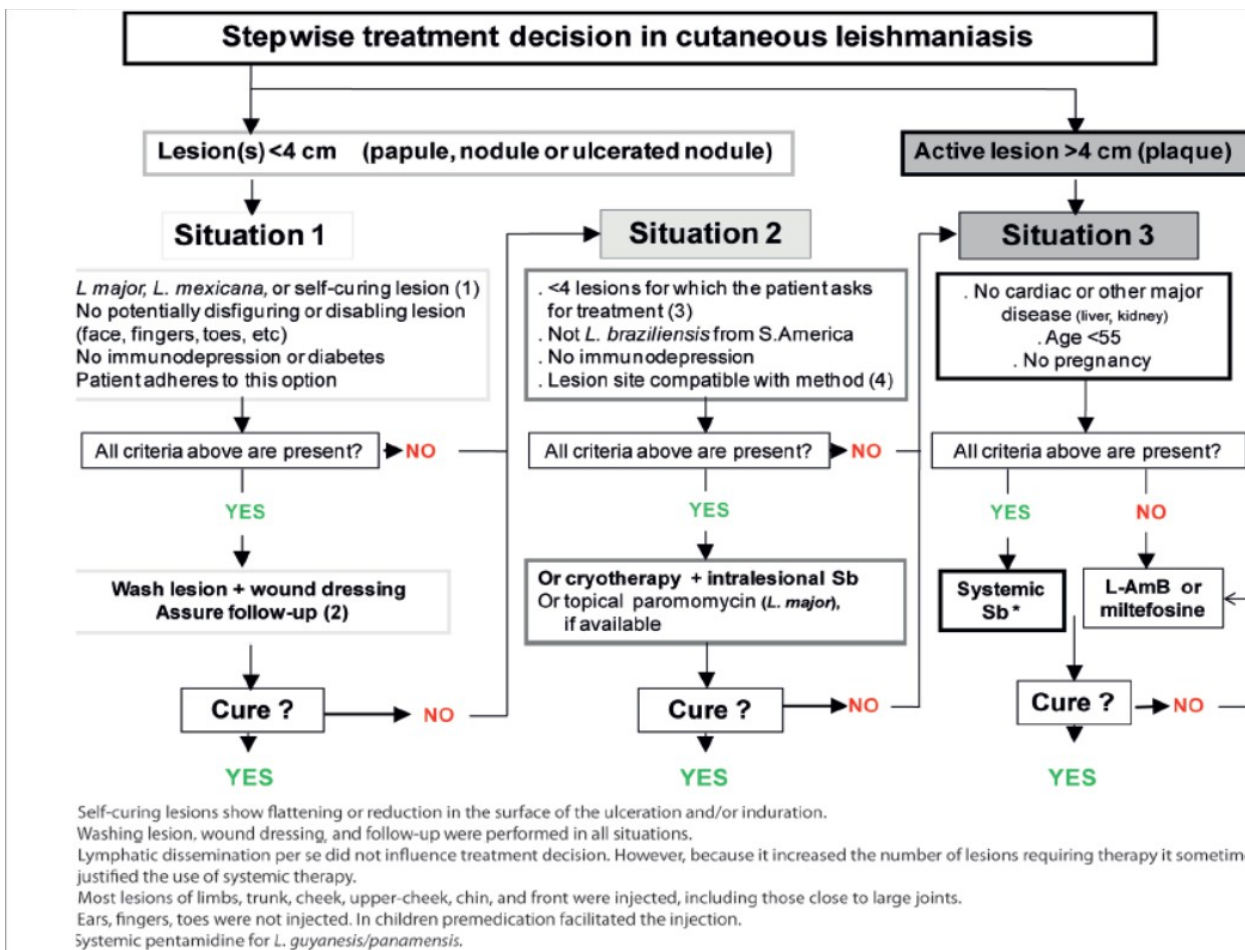


Figure 41 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la leishmaniose cutanée Morizot et al. CID. 2013; 57

Compte tenu de la morbidité associée, on traite toujours les formes viscérales, cutanéomuqueuses et sévères de leishmaniose cutanée. Les patients doivent recevoir un traitement par composés antimonisés pentavalents.

Des cas dus à *L. Tropica* et certains à *L. major* en Afghanistan peuvent présenter un développement plus agressif ou chronique. *L. Tropica* a été impliqué dans des cas de récurrences ou de leishmanioses viscérotropes. A cause de cela un traitement plus agressif peut être nécessaire dans les cas causés par ces espèces.

Les leishmanioses cutanées du Nouveau Monde à *L. mexicana* n'évoluent pas en leishmaniose

cutanéomuqueuse et ne nécessitent pas de traitement systémique. Les leishmanioses cutanées aiguës de l'Ancien Monde tendent à régresser spontanément (par exemple, *L. major* de l'Irak), mais les patients atteints de cette infection devraient recevoir un traitement si les lésions sont défigurantes, douloureuses, infectées, sur les articulations ou lentes à guérir.

5.1.2 Gestion individualisée

Le traitement d'un patient est évalué au cas par cas puisque la leishmaniose peut être causée par différentes espèces ou sous-espèces de *Leishmania* qui expriment différents degrés de virulence et d'expression clinique. Considérant le tableau clinique de la maladie, la région géographique dans laquelle l'infection se produit, l'état immunitaire du patient et les tentatives antérieures de traitement, on peut débiter une thérapeutique adaptée.

5.1.3 Les options de traitement

En général, les soins peuvent être réalisés en ambulatoire.

Plusieurs options de traitement médical sont utilisées à travers le monde pour une maladie cutanée. En plus des médicaments utilisables par voie parentérale ou orale, les thérapies locales pour certaines formes de leishmaniose cutanée comprennent:

- la cryothérapie,
- l'infiltration de stibogluconate de sodium ou d'antimoniote de méglumine,
- la thermo-thérapie à 40-42 °C,
- diverses préparations topiques contenant de la paromomycine associée à 10% à 15% d'urée.

Il est impératif, pour le traitement de la leishmaniose, de traiter simultanément la malnutrition, les maladies infectieuses concomitantes (par exemple, l'infection par le VIH, la tuberculose) ou une infection locale (surinfection bactérienne). Les personnes souffrant de malnutrition sont plus à risque de contracter la leishmaniose. Cela accroît la morbidité et la mortalité au cours des leishmanioses cutanéomuqueuse et viscérale et diminue la réponse au traitement.

D'autres éléments sont à prendre en considération :

- Au début de la thérapie, il faut faire un suivi biologique et cardiaque des patients; certains schémas thérapeutiques alternatifs exigent des niveaux de surveillance proportionnels à leurs effets nocifs connus,
- l'administration d'un traitement antibiotique pour traiter les infections bactériennes des plaies surinfectées et la consultation d'un spécialiste des maladies infectieuses ou d'un dermatologue pour un diagnostic et un traitement définitif,
- il faut fournir des soins de soutien pour les patients atteints des formes les plus sévères. Le traitement de soutien comprend le repos, un régime riche en protéines et en calories, des transfusions sanguines et les soins des plaies.

Malgré une guérison clinique, des cas de réactivation de la leishmaniose ont été rapportés suite à des transplantations (37).

5.1.4 Immunisation

Dans certaines régions du monde (par exemple, la Russie ou le Moyen-Orient), des promastigotes vivants atténués de *L. major* ont été utilisés de manière préventive pour immuniser contre la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde. Cette pratique produit une forme modifiée de la maladie et se traduit par une cicatrice au site d'injection. L'immunité vis-à-vis des infections ultérieures à *L. major* est généralement bonne. Cependant, comme avec l'infection naturelle, une immunité croisée vis-à-vis d'autres espèces de *Leishmania* ne se produit pas.

Beaucoup plus universellement utiles et cosmétiquement acceptables des formulations de vaccins contre la *Leishmania* sont à l'étude. A ce jour, aucun vaccin destiné à l'Homme n'est disponible dans le commerce.

5.2 Pharmacothérapie

Les thérapies disponibles contre la leishmaniose sont limitées et comprennent ce qui suit (38) :

- Agents antimoniés pentavalents antiparasitaires
- Amphotéricine B
- Miltéfosine orale
- Pentamidine
- Autres agents
- Antibiotiques

5.2.1 Agents antimoniés pentavalents antiparasitaires

Les piliers du traitement de la leishmaniose sont les composés antimoniés pentavalents introduits dans les années 1930. Les deux préparations disponibles sont le stibogluconate de sodium (Pentostam[®]) produit en Grande-Bretagne et l'antimonié de méglumine (Glucantime[®]) produit en France. Leur efficacité est similaire. Selon les espèces et les régions, les taux de guérison sont généralement de 80 à 100% (39).

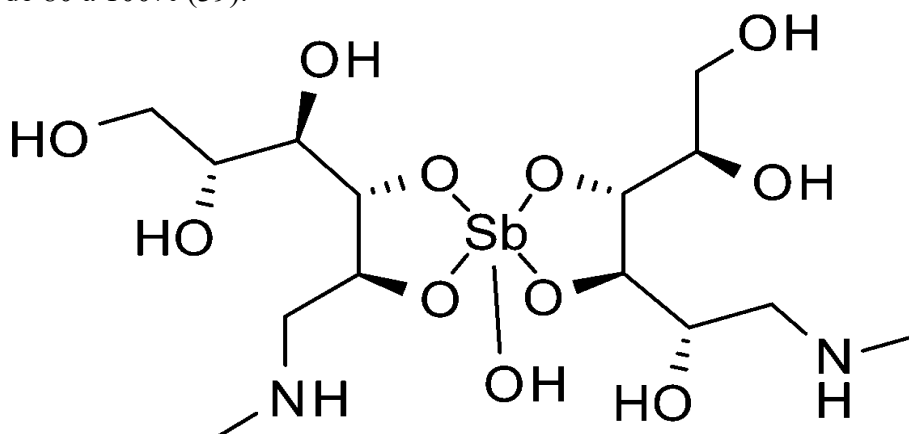


Figure 42 : L'antimonié de méglumine en représentation de Cram (Glucantime[®]) Roberts WL, McMurray WJ, Rainey PM (). "Characterization of the antimonial antileishmanial agent meglumine antimonate (glucantime)". *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 ; 42 : 1076–82

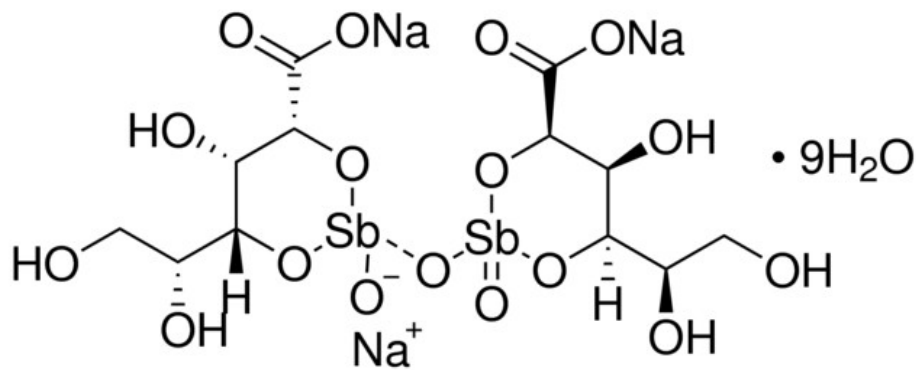


Figure 43 : Le stibogluconate de sodium en représentation de Cram (Pentostam®), image de Sigma-Aldrich

les dérivés antimoniés pentavalents sont dotés d'une activité leishmanicide (intracellulaire) mais sont inefficaces contre les formes flagellées libres. On ignore s'ils ont une action sélective sur les formes intracellulaires ou si de petites quantités de produit se transforment, à l'intérieur de la cellule, en un dérivé trivalent actif inhibant les enzymes parasites de la glycolyse.

Comme ces produits sont mal absorbés par voie orale et très irritants pour les voies digestives, ils doivent être administrés par voie parentérale ou par injection locale. Plus de 80% de la dose est excrétée inchangée dans les urines dans les 6 heures qui suivent l'administration.

Une alimentation riche en protéines doit être administrée pendant toute la durée du traitement, celui-ci étant précédé si possible par la correction d'une éventuelle carence en fer ou de toute autre carence spécifique.

Le Pentostam® est utilisé pour le traitement de la leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse mais également comme médicament de choix dans le traitement de la leishmaniose viscérale, à l'exception des régions en Europe et en Inde où la résistance au stibogluconate augmente.

En raison de sa toxicité cardiaque (conduction ventriculaire), rénale et pancréatique, les patients doivent être surveillés par un suivi biologique et clinique étroit. L'évaluation périodique de la conduction cardiaque contrôlée par ECG est recommandée. Les altérations de l'ECG sont fonction de la dose et sont généralement réversibles. Le plus souvent une inversion des ondes T et un allongement de l'intervalle Q-T précèdent l'apparition d'une arythmie grave.

Une étude menée au Guatemala qui a combiné l'utilisation par voie intraveineuse de stibogluconate et d'allopurinol a montré une efficacité améliorée contre les infections cutanées à *L. (Viannia) panamensis* par rapport au stibogluconate seul (40). Cependant ces résultats n'ont pas été identiques dans le traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse. Dans de nombreuses régions du monde, l'injection intralésionnelle directe d'agents antimoniés pentavalents est utilisée pour traiter la maladie cutanée même si cela peut être douloureux et techniquement difficile.

Malheureusement, la résistance à cet agent est en augmentation. Dans la province de Bihar en Inde, où la leishmaniose viscérale est endémique, la résistance s'élève à 43%.

Ces médicaments se présentent sous forme de solution injectable contenant l'équivalent de 85 mg/ml (antimoniate de méglumine) ou 100 mg/ml (stibogluconate de sodium) d'antimoine pentavalent (Sb^{5+}), en ampoule de 5 ml

5.2.1.1 Posologie et administration

Les doses administrées par voie intramusculaire sont exprimées en antimoine pentavalent (Sb^{5+}). Toutes les doses, rapportées au kg de poids corporel, sont valables aussi bien pour l'enfant que pour l'adulte.

5.2.1.2 Leishmaniose viscérale

La posologie efficace est une injection intra-musculaire (IM) de 20 mg de Sb^{5+} par kg et par jour (sans dépasser un maximum de 850 mg de Sb^{5+}), pendant au moins 20 jours consécutifs. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition des parasites dans des ponctions de rate effectuées à intervalles de 14 jours.

En cas de récurrence, la cure doit être immédiatement recommencée, en utilisant les mêmes doses quotidiennes.

5.2.1.3 Leishmaniose cutanée

Les formes à *L. braziliensis* et à *L. aethiopica* ne suivent pas le traitement général énoncé ci après.

Les injections au niveau des lésions sont efficaces contre les lésions nodulaires au stade précoce. L'infiltration doit être profonde jusqu'à obtention d'un blanchiment complet à la base de la lésion. Un traitement par voie générale est nécessaire quand les lésions sont enflammées, ulcérées ou situées à un endroit où des cicatrices risqueraient d'être inesthétiques ou incapacitantes, en particulier s'il y a obstruction des voies lymphatiques ou une atteinte cartilagineuse.

En traitement local, une injection de 1 mL /cm² de lésion répétée 2 à 10 fois tous les 2 à 15 jours.

En traitement général, une injection IM de 10-20 mg de Sb^{5+} par kg et par jour jusqu'à guérison clinique ou disparition du parasite dans le suc dermique recueilli par scarification. Les récurrences sont rares.

5.2.1.4 Leishmaniose cutanée à *L. braziliensis*

Une injection IM de 20 mg de Sb^{5+} par kg et par jour jusqu'à guérison de la lésion et pendant au moins 4 semaines. Les récurrences s'expliquent en général par l'utilisation de doses insuffisantes ou par l'interruption du traitement. En cas de récurrence après une cure complète, il faut utiliser la pentamidine.

5.2.1.5 Leishmaniose cutanéomuqueuse à *L. braziliensis*

Une injection IM de 20 mg de Sb^{5+} par kg et par jour jusqu'à disparition du parasite dans le suc dermique recueilli par scarification et pendant au moins 4 semaines. En cas de toxicité ou d'insuffisance de la réponse au traitement, on administrera 10-15 mg de Sb^{5+} par kg toutes les 12 heures, pendant la même durée. En cas de récurrence, la cure doit être recommencée, mais au moins deux fois plus longtemps. Si le traitement ne donne aucun résultat, il faut utiliser l'amphotéricine B ou la pentamidine.

5.2.1.6 Leishmaniose tégumentaire diffuse à *L. amazonensis*

Une injection IM de 20 mg de Sb^{5+} par kg et par jour jusqu'à l'amélioration clinique et pendant plusieurs mois. Il faut s'attendre à des récurrences tant que l'immunité n'est pas établie.

5.2.2 L'amphotéricine B

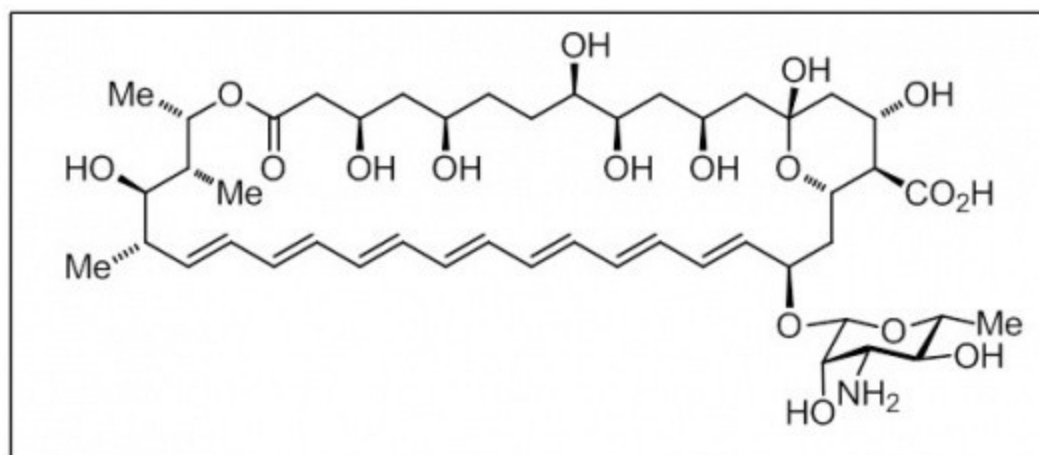


Figure 44 : L'amphotéricine B en représentation de Cram , image de l'Université de Strasbourg

L'amphotéricine B est efficace contre les lésions cutanéomuqueuses résistantes aux agents antimoniaux pentavalents et la leishmaniose viscérale.

5.2.2.1 Mécanisme d'action

L'amphotéricine B est un antifongique de la famille des macrolides polyènes, extrait de *Streptomyces nodosus*.

L'amphotéricine B se fixe sur des stérols de la membrane cellulaire de champignons sensibles, la rendant perméable et provoquant sa lyse membranaire. Sa sélectivité est basée sur le fait que l'amphotéricine B se fixe à un stérol contenu dans les membranes des champignons : l'ergostérol (alors que les membranes cellulaires humaines contiennent du cholestérol).

L'amphotéricine B agit au niveau de l'ergostérol membranaire de *Leishmania* en créant des canaux transmembranaires perméables aux cations monovalents, notamment au potassium. D'autres mécanismes d'action ont été décrits : blocage de la fusion endosome-lysosome ou déclenchement de mécanismes oxydatifs intracellulaires indépendants du potassium (41).

L'amphotéricine B désoxycholate (Fungizone[®]) est utilisée en Inde, Aux Etats-Unis et en Europe, l'amphotéricine B sous sa forme liposomale (AmBisome[®]) a été considérée comme le médicament de référence pour la leishmaniose viscérale en raison de son schéma plus court et sa toxicité inférieure.

Dans une étude comparative ouverte, Sundar *et al.* démontrent que l'efficacité d'une injection unique d'AmBisome[®] est équivalente à l'efficacité d'un traitement conventionnel par l'amphotéricine B sur 30 jours pour la leishmaniose viscérale. En outre, le groupe de malades traité par amphotéricine B liposomale engendre des coûts moindres en terme d'hospitalisation et a moins d'effets indésirables liés à la perfusion (fièvre, frissons) comparé au groupe traité par amphotéricine

B classique (42).

Une autre étude de Sundar *et al.* suggère que des combinaisons de médicaments, y compris l'AmBisome®, la miltéfosine et la paromomycine (pour des durées aussi courtes que 7-10 jours), fournissent des schémas plus sûrs, moins chers et plus efficaces par rapport à un traitement classique de la leishmaniose viscérale par 30 jours d'amphotéricine B (43).

Un traitement monodose à l'AmBisome® a montré un taux de guérison de 91% en Inde, mais il est toujours considéré comme trop cher pour le traitement général (44). Dans les zones endémiques de l'Inde du nord, l'AmBisome® est utilisée en combinaison avec la miltefosine. Un schéma de courte durée consistant en une dose unique de l'amphotéricine liposomale suivi par 7-14 jours de miltéfosine a abouti à des taux de guérison supérieurs à 90% (45).

La réponse à l'AmBisome® peut être sous-optimale chez les patients infectés par le VIH (46).

5.2.2.2 Posologie et administration

L'amphotéricine B est une substance extrêmement toxique, à n'utiliser que sous une surveillance médicale rigoureuse.

Elle doit toujours être administrée en perfusion intraveineuse lente, si possible au moyen d'un cathéter veineux central.

L'administration de 5 mg d'hydrocortisone, sous forme de succinate sodique, une heure avant la perfusion peut atténuer les réactions aiguës, notamment les frissons, la fièvre et les vomissements.

Les solutions pour perfusion doivent être préparées de façon extemporanée en dissolvant 50 mg de poudre dans 10 ml d'eau stérile et en complétant à 500 ml au moyen de glucose à 5% de façon à obtenir une concentration finale de 100 microgrammes d'amphotéricine B par ml. Les solutions contenant des électrolytes ou des conservateurs sont incompatibles, car ces agents favorisent la précipitation.

Chez l'adulte, on commence par une dose de 5 à 10 mg, augmentée quotidiennement de 5 à 10 mg jusqu'à atteindre la dose maximale de 0,5 à 1 mg/kg. Cette dose est ensuite administrée par perfusion un jour sur deux. Il faut en général atteindre une dose globale de 1-3 g.

5.2.2.3 Précautions

Le traitement doit se dérouler constamment sous une surveillance médicale rigoureuse.

Lorsqu'on utilise des doses élevées, il faut contrôler régulièrement la fonction rénale et la kaliémie.

La prise de boisson doit être abondante. Des suppléments potassiques sont parfois nécessaires pour compenser les pertes urinaires. Les doses doivent être réduites en cas d'altération notable de la fonction rénale, en particulier si le taux de créatinine plasmatique augmente de plus de 50%. Il peut alors être intéressant d'administrer par perfusion un diurétique osmotique comme le mannitol.

La numération sanguine doit être surveillée régulièrement car une insuffisance médullaire n'est pas rare. Parfois, une transfusion est indispensable.

5.2.2.4 Effets indésirables

Frissons, fièvre et vomissements sont fréquents pendant la perfusion, et l'on peut également

observer une anaphylaxie, des bouffées vasomotrices, des myalgies, des arthralgies, des céphalées et une anorexie. Ces symptômes sont souvent plus intenses les premiers jours du traitement.

Une certaine détérioration de la fonction rénale, partiellement irréversible, est à prévoir.

Une anémie monochrome progressive peut signaler une insuffisance médullaire. La leucopénie et la thrombopénie sélectives sont moins courantes.

On a également observé des cas de paralysie des nerfs périphériques, de troubles visuels, d'acouphènes et de dysurie.

5.2.3 Miltéfosine orale

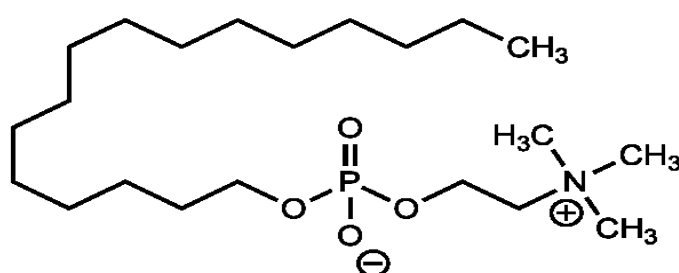


Figure 45 : La miltefosine en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

5.2.3.1 Mécanisme d'action

La miltefosine (Impavido®) possède une action cytotoxique marquée sur les lignées cellulaires tumorales animales et humaines, alors que des cellules normales, comme les macrophages ou les cellules souches de la moelle osseuse, sont insensibles à son action. En raison de sa similarité avec les constituants de la membrane à l'état normal, il est généralement admis que la miltefosine exerce son action cytotoxique sur les cellules tumorales par le biais d'interactions avec les fonctions essentielles de leur membrane. Plusieurs études suggèrent qu'une des actions essentielles du produit est l'inhibition de la protéine kinase C, de la phospholipase C et de la biosynthèse de la phosphatidylcholine.

La miltefosine est un analogue alkyl-lysophospholipid avec une activité *in vitro* contre les promastigotes et certains stades amastigotes de *Leishmania*. La miltefosine est transportée dans la cellule via un complexe protéique situé sur la membrane plasmique du parasite. Elle agit sur les lipides membranaires et entraîne l'apoptose de *Leishmania*.

La découverte d'un traitement administré par voie orale, abordable et bien toléré pour la leishmaniose viscérale a radicalement changé les schémas thérapeutiques des pays en voie de développement, les rendant accessibles au plus grand nombre. La miltefosine est le seul agent oral qui a démontré une efficacité contre la leishmaniose. Ce médicament est un analogue de la phosphatidylcholine qui a été initialement développée comme un agent antinéoplasique.

Les phases 2 et 3 de l'étude du médicament en Inde ont montré qu'administré par voie orale la miltefosine était efficace de 95 à 97% dans le traitement des patients atteints de leishmaniose viscérale (47). Le traitement oral de 2,5 mg / kg / jour et d'une durée de 4 à 6 semaines a été généralement bien toléré. Les effets indésirables fréquents sont une élévation du niveau de la

créatinine (spontanément résolutif à l'arrêt du traitement) et des troubles gastro-intestinaux.

Une autre étude sur le traitement de la leishmaniose viscérale, qui a comparé la miltéfosine orale avec l'amphotéricine B désoxycholate en intraveineux (i.v.), a montré un taux de guérison définitive après 6 mois respectivement de 94% et 97%.(48)

Un essai de phase 4 en 2011 au Bangladesh a montré qu'une monothérapie par miltéfosine orale (2,5 mg / kg / j) pendant 28 jours est efficace dans le traitement de la leishmaniose viscérale chez les enfants et les adultes (49). Ce médicament est approuvé en Inde pour le traitement de la leishmaniose viscérale.

En Mars 2014, la FDA a approuvé l'utilisation de la miltéfosine orale dans la leishmaniose viscérale due à *L. donovani*; la leishmaniose cutanée due à *L. braziliensis*, *L. guyanensis* et *L. panamensis*; et la leishmaniose cutanéomuqueuse due à *L. braziliensis* (50). Les recommandations de la FDA sont pour les patients âgés de 12 ans ou plus, pesant au moins 30 kg et elles excluent les femmes enceintes ou allaitantes.

5.2.3.2 Posologie

A la fois chez l'adulte et chez l'enfant : 2,5 mg/kg/j sur une période de 28 jours.

5.2.3.3 Précaution d'emploi

La miltéfosine est déconseillée chez la femme enceinte, elle a parfois présenté des effets tératogènes et embryotoxiques sur les modèles animaux.

5.2.4 Pentamidine intramusculaire

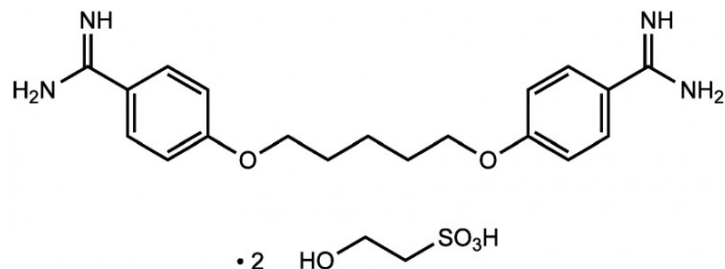


Figure 46 : L'iséthionate de pentamidine en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

C'est une diamidine active sur les protozoaires, ce produit est administré par voie parentérale car il se résorbe mal par voie digestive. Il ne passe pas dans le liquide céphalo-rachidien. On retrouve pendant plusieurs mois des traces du médicament dans le foie et les reins, par suite de sa fixation sélective à ce niveau. Seule une faible fraction est excrétée inchangée dans les urines dans les 24 heures.

L'injection de pentamidine en intramusculaire est efficace contre la leishmaniose viscérale. La pentamidine est le médicament utilisé en Guyane pour traiter *L. (Viannia) guyanensis* où la résistance antimoniale est répandue (51). La résistance à la pentamidine est commune en Inde avec des taux élevés de rechute.

5.2.4.1 Mécanisme d'action

La pentamidine est un antileishmanien et un trypanocide.

L'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) est un dérivé organique de synthèse doué de propriétés trypanocides sur *Trypanosoma gambiense* et *rhodesiense*. Il est également actif sur les leishmanies et sur le *Pneumocystis carinii*.

Le mode d'action de la pentamidine n'est pas complètement élucidé. Son action trypanocide semble s'effectuer, soit par inhibition de la synthèse de l'ADN par blocage de la thymidine-synthétase, soit par fixation sur l'ARN de transfert.

5.2.4.2 Posologie et administration

La poudre doit être reconstituée au moyen d'eau pour préparations injectables.

Adultes et enfants: au stade précoce, 4 mg/kg par injection, pour un total de 7-10 injections i.m. à raison d'une par jour ou d'une tous les deux jours.

5.2.4.3 Précautions

Par suite du risque d'hypotension et de syncope, le patient doit toujours rester allongé sur le dos et être gardé sous observation au moins 30 minutes après chaque injection.

Si possible, on contrôlera chaque jour la tension artérielle, la numération de la formule sanguine, la créatinine sérique et la glycémie.

Chez les sujets immunodéprimés, il peut être nécessaire d'interrompre ou de suspendre le traitement en cas de détérioration rapide de la fonction médullaire, rénale ou pancréatique.

5.2.4.4 Effets indésirables

Une néphrotoxicité sans gravité est fréquente, mais en général entièrement réversible.

Les lésions pancréatiques résultent au départ de l'hypoglycémie provoquée par la libération excessive d'insuline. Par la suite, on observe parfois un manque d'insuline endogène et une pancréatite.

Comme autres effets indésirables, on peut citer l'hypocalcémie, des troubles digestifs, un état confusionnel, des hallucinations, une arythmie, une induration locale et, parfois, un abcès aseptique. Sont en revanche rares la thrombopénie, la leucopénie, les troubles fonctionnels hépatiques ainsi que le syndrome de Stevens-Johnson.

5.2.5 D'autres agents

Administrés par voie orale l'itraconazole, le fluconazole, l'allopurinol et la dapsons ont été évalués à l'échelle internationale, mais aucun n'est aussi efficace que les composés antimoniés pentavalents. Toutefois, compte tenu de leur profil de tolérance, ces produits peuvent être utiles dans l'accélération de la guérison chez les patients atteints de leishmaniose cutanée qui n'évolue pas en forme cutanéomuqueuse et qui tend vers l'auto-guérison.

5.2.5.1 La dapsons (Disulone®)

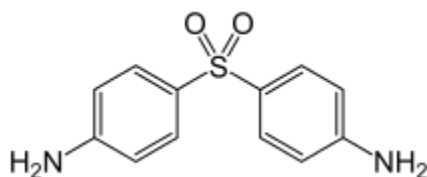


Figure 47: La dapsons en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

La dapsons est un dérivé sulfoné actif vis-à-vis des infections à bacille de Hansen. Il présente une marge de sécurité satisfaisante. Il agit sur les fonctions des polynucléaires neutrophiles en inhibant les fonctions cytotoxiques des polynucléaires et l'activité des lysosomes

La dapsons s'est révélée être efficace dans la plupart des cas indiens de leishmaniose cutanée après 6 semaines de traitement (52).

5.2.5.3 Le fluconazole (Triflucan®)

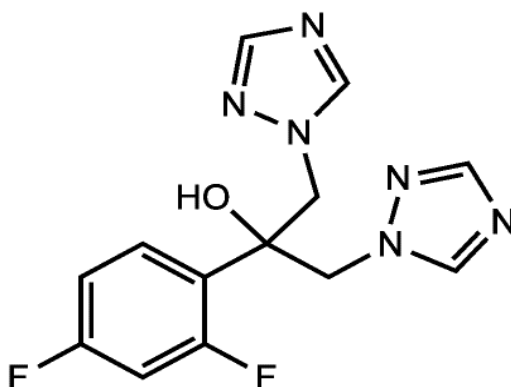


Figure 48 : Le fluconazole en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

Le fluconazole est un agent antifongique bis-triazolé utilisable par voies orale et injectable intraveineuse.

Le fluconazole agit en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol d'origine fongique. Il est plus spécifique de la synthèse des stérols des champignons que de celle des stérols des mammifères.

Le fluconazole empêche la croissance de *Leishmania* en inhibant la 14- α -déméthylation du lanostérol au niveau du CYP-450

Le fluconazole aurait été efficace pour 79% des patients atteints de leishmaniose cutanée simple causée par *L. major* en Arabie Saoudite (53).

5.2.5.4 L'itraconazole (Sporanox®)

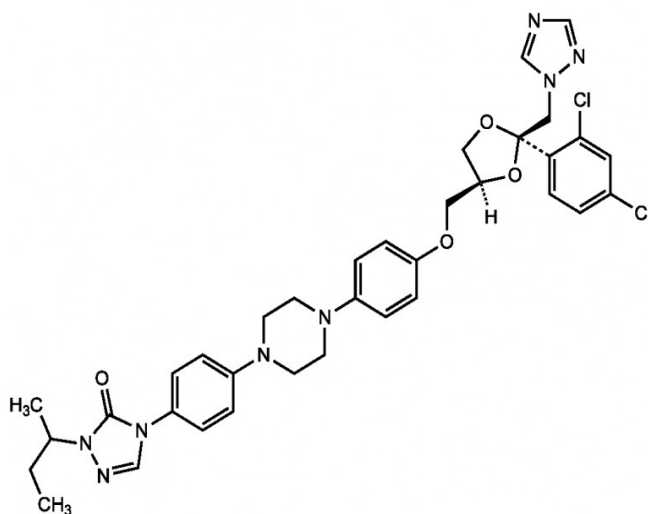


Figure 49 : L'itraconazole en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

L'itraconazole est un agent antifongique triazolé synthétique qui ralentit la croissance des cellules fongiques en inhibant la synthèse de CYP-450 dépendant de l'ergostérol, un élément essentiel des membranes cellulaires fongiques. Sur *Leishmania* son action cible la C14 α -déméthylase (CYP51A1).

5.2.5.5 L'allopurinol (Zyloric®)

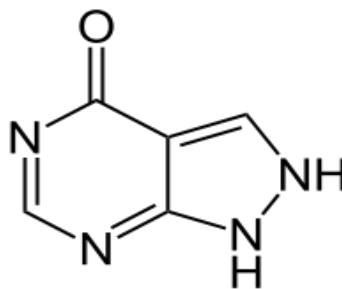


Figure 50 : L'allopurinol en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

L'allopurinol est un uricofreinateur: il empêche la formation d'acide urique. Il inhibe la xanthine-oxydase qui est une enzyme catalysant la biosynthèse de l'acide urique. Il diminue l'uricémie et l'uraturie.

L'allopurinol est également un substrat pour la xanthine-oxydase qui le métabolise en oxypurinol, lui-même inhibiteur de cette enzyme. Il est responsable, en grande partie, de l'effet thérapeutique de l'allopurinol.

L'allopurinol est utilisé dans le traitement de la leishmaniose en association avec le Glucantime®. L'efficacité de l'allopurinol dans le traitement de la leishmaniose est due à la similarité de cette molécule avec l'hypoxanthine que les leishmanies sont incapables de synthétiser. Les leishmanies incorporent ainsi dans leur ARN un constituant extrêmement toxique pour elles, dans lequel l'allopurinol a pris la place de l'hypoxanthine, ce qui inhibe leur synthèse protéique.

5.2.5.6 Antibiotiques

Les patients atteints de leishmaniose peuvent avoir une maladie systémique concomitante ou une infection locale. La leishmaniose viscérale est une infection opportuniste importante au cours du SIDA et les patients co-infectés par le VIH peuvent développer des manifestations inhabituelles de leishmaniose. Des lignes directrices pour la prévention et le traitement des maladies opportunistes chez les patients infectés par le VIH ont été établis (54).

5.2.5.7 La paromomycine

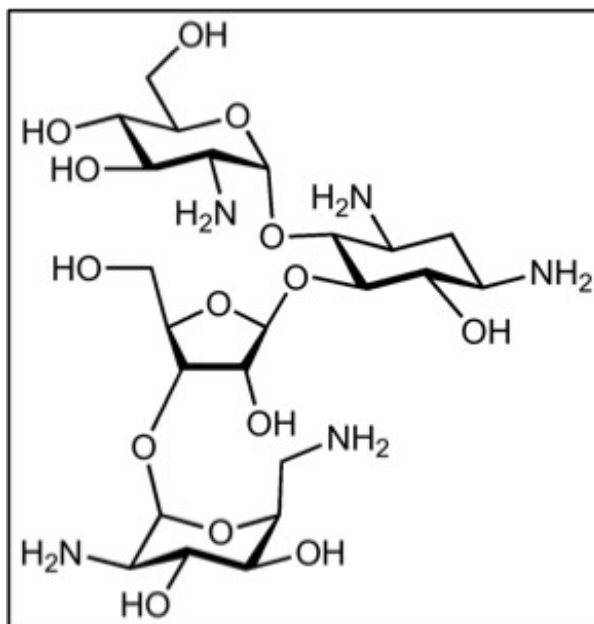


Figure 51 : La paromomycine en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

L'activité bactéricide des aminosides est le résultat de leur capacité de se lier à la partie 30S des ribosomes microbiens inhibant ainsi la synthèse des protéines et induisant une destruction progressive de l'enveloppe cellulaire.

Le mécanisme d'action de la paromomycine n'est pas exactement connu, cependant on sait que les ribosomes mitochondriaux ainsi que l'induction du dysfonctionnement respiratoire et la dépolarisation de la membrane mitochondriale sont impliqués. Dans une étude menée par Jhingram *et al.* en 2009, le potentiel de la membrane mitochondriale a été significativement diminué après 72 heures d'exposition à la paromomycine, ce qui indique que cette organelle pourrait être la cible ultime du médicament (55).

La paromomycine est un antibiotique aminoglycosidique que l'on administre habituellement par voie intramusculaire. L'événement indésirable le plus courant est une légère douleur au point d'injection (55 %). Une ototoxicité réversible s'observe chez 2 % des patients. La néphrotoxicité est rare. Des effets hépatotoxiques peuvent se produire chez certains malades, comme en témoigne l'augmentation de la concentration des enzymes hépatiques ; on a également fait état de cas de tétanie. Une forme galénique topique existe pour le traitement de la leishmaniose cutanée

5.3 Prise en charge de la leishmaniose cutanée

Le traitement de la leishmaniose cutanée diffère selon l'étiologie et la situation géographique de l'infection. Pour certains types de leishmaniose cutanée où le potentiel d'atteinte des muqueuses est faible, un topique à base de paromomycine peut être utilisé dans les cas où peu de petites lésions sont présentes et non situées sur le visage ou sur une articulation. Ce traitement nécessite un suivi attentif.

Pour les lésions plus invasives:

- celles ne répondant pas à un traitement topique;
- en cas de dissémination métastatique aux ganglions lymphatiques,
- en cas de lésions multiples de la peau, grandes et défigurantes (en particulier celles sur le visage, près de surfaces muqueuses ou près des articulations)

le stibogluconate de sodium ou la pentamidine peut être utilisé.

5.3.1 Miltéfosine orale

Cette molécule a rencontré des niveaux variables de succès dans le cadre du traitement de la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde. Dans un essai contrôlé randomisé du Brésil, la miltéfosine utilisée seule était significativement meilleure que le stibogluconate parentéral chez les enfants plus âgés et les adultes (56).

En Colombie, le traitement par la miltéfosine a guéri 91% des infections impliquant *L. (Viannia) panamensis*, résultats similaires à la thérapie par antimoniés, alors que le taux de guérison n'a été seulement que de 53% au cours des infections impliquant *L. (Viannia) braziliensis* au Guatemala, bien en dessous des taux de guérison aux agents antimoniés.

Cependant, une autre étude en Bolivie a montré que l'utilisation de la miltéfosine par voie orale pendant 28 jours a donné un taux de guérison de 82% par rapport à 88% pour l'antimoniote de méglumine administré par voie intramusculaire contre *L. (Viannia) braziliensis* (57). La tolérance pour la miltéfosine orale était tellement supérieure à celle de l'antimoniote de méglumine intramusculaire que les investigateurs n'ont pas pu convaincre les médecins traitants locaux de continuer à traiter le groupe de contrôle par le traitement intramusculaire.

5.3.2 Topique à la paromomycine

5.3.2.1 Etudes sur les topiques à la paromomycine

La paromomycine topique s'est montrée efficace contre la leishmaniose cutanée due à *L. major* et *L. mexicana*. Puisque ces espèces n'ont pas tendance à provoquer une maladie viscérale ou cutanéomuqueuse, ce topique peut épargner les effets indésirables systémiques associés aux médicaments par voie parentérale indispensables ces cas. Ce traitement par topique n'est pas recommandé pour le traitement des espèces du Nouveau Monde qui sont connues pour évoluer vers une infection cutanéomuqueuse.

Dans une étude sur un groupe de 375 patients d'une région de la Tunisie où la leishmaniose est endémique, Ben Salah *et al.* ont démontré que la crème topique à la paromomycine, avec ou sans gentamicine, était efficace contre la leishmaniose cutanée sous sa forme ulcérée. Les sujets de l'étude ont reçu soit un topique à 15% de paromomycine, soit un topique à 15% de paromomycine additionné de 0,5% de gentamicine, soit le topique contrôle (ne contenant ni gentamicine ni paromomycine). Après 20 jours de traitement, la paromomycine seule a permis d'atteindre un taux de 82% de guérison, la paromomycine-gentamicine a elle a permis d'atteindre un taux de 81% de guérison, et un taux de 58% de guérison a été atteint avec le topique contrôle (58).

Cette étude de phase 3 a été réalisée sur la base des résultats positifs d'une étude précédente de phase 2 menée en Tunisie et à Paris (59).

La paromomycine-gentamicine et la paromomycine seule, appliquées pendant 20 jours sur des ulcères induits par *Leishmania* ont donné lieu à une exposition systémique inférieure de 10% à celle

obtenue avec un traitement standard par paromomycine intramusculaire. Il n'y a eu aucun effet rénal toxique cliniquement significatif ou d'effets ototoxiques. La formation de vésicules au niveau de la lésion était plus fréquente dans les 2 groupes recevant la molécule active que dans le groupe recevant le topique contrôle. Les cliniciens et les patients devraient prévoir que lorsque la crème est utilisée, une réaction inflammatoire transitoire avec élargissement de la lésion et formation de vésicules peut se produire pendant le traitement. Les cliniciens investigateurs de cette étude postulent que la réaction inflammatoire facilite la résolution de l'ulcère (58). La surinfection était plus fréquente avec la crème de contrôle qu'avec la crème à la paromomycine à cause de l'absence d'effet antibactérien local des aminosides.

Cette étude fournit la preuve que la formulation avec la paromomycine est un traitement efficace de la leishmaniose cutanée due à *L. major* en Tunisie. Le traitement précoce de la leishmaniose cutanée à *L. major* avec une crème est plus simple que les options de traitement actuelles et suit les recommandations de l'OMS à savoir (citation du chapitre 10 du rapport de l'OMS de mars 2010) :

- Il faut s'efforcer d'améliorer l'accessibilité et de réduire le coût des tests de diagnostic, des médicaments, des insecticides et des moustiquaires, y compris dans le cas de la leishmanine produite conformément aux bonnes pratiques de fabrication.
- La recherche doit être encouragée, et en particulier les essais multicentriques, de manière à constituer une base de données pour l'élaboration de meilleurs schémas thérapeutiques destinés au traitement de la leishmaniose cutanée, de la leishmaniose des muqueuses et de la LDPKA.
- Les pays doivent être invités à adopter des politiques novatrices fondées sur l'utilisation d'associations médicamenteuses au fur et à mesure de leur mise sur le marché et à opter dans l'intervalle pour la meilleure monothérapie disponible.
- Il faut s'efforcer d'encourager l'évaluation, au niveau régional, des thérapies appropriées aux conditions locales, notamment en ce qui concerne le traitement topique de la leishmaniose cutanée.
- Il convient d'encourager la mise au point de vaccins prophylactiques et thérapeutiques ainsi que de substances immunomodulatrices.

La similitude dans le taux de guérison naturelle pour les infections à *L. major* dans des zones géographiquement séparées comme la Tunisie et l'Iran suggère que cette crème serait un traitement efficace pour la leishmaniose cutanée à *L. major* en général. La paromomycine associée à la gentamicine et la paromomycine seule sont tout aussi efficaces contre *L. major*, mais l'association paromomycine-gentamicine est plus efficace que la paromomycine seule contre les espèces américaines telles que *L. panamensis* et *L. amazonensis* (2).

Une pommade contenant 15% de paromomycine et 12% de chlorure de méthylbenzéthonium a permis d'obtenir un taux de guérison encore plus élevé de 87% après 20 jours de traitement pour une infection cutanée à *L. major* (60). Malheureusement, les performances de cette crème sur des infections causées par *L. tropica* ont été décevantes.

Bien qu'actuellement la paromomycine n'est pas disponible dans le commerce aux en France, cette crème peut être disponible dans les pharmacies en mélange et est utilisé en Israël pour le traitement de lésions à *L. major*.

Dans une étude au Panama, 2 formulations anti-leishmaniennes topiques, WR 279 396 (paromomycine à 15% associée à de la gentamicine à 0,5%) dans une base de crème complexe et la paromomycine seule (15% de paromomycine dans la même base de crème complexe), ont chacune été administrées à 15 sujets atteints de LC non compliquée (61). La lésion de référence (la lésion qui est confirmée comme étant due à *Leishmania*) et toutes les autres lésions ont été traitées une fois par jour pendant 20 jours.

Le traitement de la LC du nouveau monde est considéré comme un échec si la lésion n'est pas sensiblement plus petite aux temps de contrôle intermédiaires ni complètement guérie à 6 mois (62). Les taux de guérison pour tous les paramètres cliniques se sont avérés plus élevés dans le groupe WR 279 396 que dans le groupe traité par paromomycine seule.

Le traitement topique par le WR 279 396 peut être comparé à un traitement topique par la paromomycine seule dans cette étude, à un traitement topique à la paromomycine 15% plus chlorure de méthylbenzéthonium à 12% dans la littérature. Le WR 279 396 est supérieur par rapport à la paromomycine seule sur la base du taux de guérison de la lésion de référence, et est statistiquement supérieur à la paromomycine seule sur la base du taux de guérison par patient et par lésion. Bien que la gentamicine (le composant qui différencie WR 279 396 de la paromomycine seule) ne soit pas connue comme un agent anti-leishmanien, Daneshvar et d'autres ont réussi à produire des lignées atténuées de *Leishmania* par culture de promastigotes sous pression de la gentamicine (63, 64 et 65). Les promastigotes des lignées atténuées peuvent pénétrer mais pas survivre dans les macrophages extraits de la moelle osseuse murine, et les souris inoculées par voie sous cutanée avec des parasites atténués ne développent pas de lésions cutanées de LC. Dans les lésions traitées avec WR 279 396, il se peut que des parasites subissant une exposition constante à la gentamicine du WR 279 396 se trouvent atténués, ceci augmente leur vulnérabilité à la fois au traitement par la paromomycine et aux mécanismes de défense immunitaire de l'hôte.

La paromomycine à 15% associée au chlorure de méthylbenzéthonium à 12% n'a pas été évalué seule contre *L. panamensis*. Cependant, la combinaison de cette formulation topique avec de courtes périodes d'injections d'antimoine par voie parentérale a été testé sur *L. panamensis* dans une zone endémique de la Colombie, et ce traitement n'a pas permis d'augmenter le taux de guérison par rapport aux traitement de courte durée par les antimoniés seuls (66). En revanche, cette combinaison a été testé au Guatemala (sur les espèces *L. braziliensis* et *L. mexicana*) où elle a été très efficace (86% des patients ont été guéris) par rapport à la crème contrôle avec laquelle seuls 39% des patients ont été guéris (67).

5.3.2.2 innovation et WR 279396

Le WR 279396 est une nouvelle formulation hydrophile composé de 15% de paromomycine et de 0,5% de gentamicine, développée à l'Institut de Recherche Walter Reed Army en tant que traitement topique efficace, pratique et sûr pour le traitement des leishmanioses cutanées non compliquées. Le nombre et l'emplacement des lésions ainsi que le risque de dissémination de la maladie doivent être compatibles avec l'utilisation d'un traitement local topique au lieu d'un médicament systémique. La paromomycine et la gentamicine, deux antibiotiques aminoglycosides, inhibent la synthèse des protéines chez les bactéries et s'accumulent dans les lysosomes où les *Leishmania* se multiplient (59). La paromomycine a également prouvé son activité antileishmanienne *in vitro* et est efficace lorsqu'elle est administrée par voie parentérale au cours de la leishmaniose viscérale (68). L'inclusion dans la formulation du WR 279396 de la gentamicine, un aminoglycoside connu pour atténuer l'activité des *Leishmania* (63), a augmenté l'efficacité antileishmanienne de la paromomycine chez les rongeurs (2, 58, 59). Le nouveau véhicule hydrophile utilisé dans le WR 279396 est conçu pour faciliter la pénétration du médicament, et cette nouvelle formulation permet de surmonter les lacunes en termes d'efficacité et de sécurité qui ont été décrites en relation avec les précédentes crèmes à la paromomycine (58, 59, 69). Dans deux essais contrôlés randomisés en Tunisie dans le traitement de la leishmaniose cutanée à *L. major* (58, 59), le WR 279396 était significativement plus efficace que le placebo, avec un taux de guérison de 94% pour le WR 279396 groupe contre 71% dans le groupe placebo ($p = 0,0045$) dans un essai de phase 2 ($n = 98$) (59), et un taux de guérison de 81% pour le groupe WR 279396 contre 58% dans le groupe de contrôle du véhicule ($p = 0,0001$) dans un essai de phase 3 ($n = 375$) (58).

5.3.2.3 application

Le WR 279396 est développé pour exploiter l'activité anti-leishmanienne des aminoglycosides tout en offrant une bonne tolérance et une grande facilité d'administration. Comme dans les deux autres essais de WR 279.396 (58, 59), une étude menée par Afif Ben Salah (70) a montré que les taux de guérison chez les patients traités par WR 279396 se situaient entre 80 et 90%, avec la plupart des patients guéris au jour 50 de l'étude. En outre, il a été montré de façon statistiquement significative une baisse de la charge parasitaire s'échelonnant entre 13,2 et 76,8 fois dans les lésions traitées par le WR 279396. Cette étude était la première où la concentration de parasites a été mesurée dans des lésions de leishmaniose cutanée traitées localement. En une dizaine de jours les charges parasitaires ont diminué au niveau des dermes superficiel et profond dans le même ordre de grandeur qui avait été observée dans la rate des patients atteints de leishmaniose viscérale traitée avec de l'antimoine par voie systémique (71).

Dans cette étude (70), la toxicité du WR 279396 a été limitée à de brèves réactions locales légères à modérées décrites chez moins de 30% des patients inclus dans l'étude. En outre, le traitement par WR 279396 était facile à appliquer dans des conditions de terrain. Ces résultats représentent de véritables avantages thérapeutiques à la lumière de la toxicité potentielle associée aux traitements parentaux et comparativement aux inconvénients des traitements locaux alternatifs de la leishmaniose cutanée:

- des brûlures au deuxième degré et des infections secondaires avec la thermothérapie, le dispositif ThermoMed nécessite des anesthésiques pour atténuer la douleur des phlyctènes qui résultent du chauffage intense de la peau (72)
- des frais de traitement et des besoins de formation de cliniciens spécialisés avec la cryothérapie,
- une douleur locale importante avec injections antimoniales intralésionnelles(68, 69 et 73). Elles sont particulièrement problématique pour les enfants et les patients atteints de lésions faciales,
- la crème dosée à 15% de paromomycine formulée avec 12% de chlorure de méthylbenzéthonium provoque des picotements inacceptables (74)

Ainsi, trois essais comparatifs indépendants ont établi l'efficacité convaincante du WR 279396 contre la leishmaniose cutanée. Cette thérapie topique est facile à appliquer et est beaucoup moins douloureuse et moins toxique que les interventions de référence (injections intralésionnelles, antimoine systémique). Le WR 279396 représente une approche thérapeutique innovante et facile à mettre en œuvre pour les malades résidant dans des zones endémiques de leishmaniose cutanée, notamment les enfants, et pour les voyageurs.

5.3.2.4 Limites du WR 279396

Bien que pourvu de nombreux avantages comme évoqués ci dessus, le WR 279396 présente certaines limites qu'il convient de rappeler:

- les traitements topiques tels que le WR 279396 peuvent ne pas être appropriés pour des formes disséminées de leishmaniose cutanée,
- certaines zones corporelles sont impossibles à traiter avec un médicament topique,

- en cas d'atteinte concomitante de la muqueuse,
- Le WR 279396 peut ne pas être efficace contre toutes les espèces de *Leishmania*. Il a principalement été testé dans les zones endémiques à *L. major*, mais son évaluation reste en cours sur d'autres espèces notamment celles du Nouveau monde,
- sa disponibilité restreinte pour l'instant puisqu'en France, le produit est toujours en attente d'une autorisation de mise sur le marché.

5.3.3 Autres agents et modalités thérapeutiques

Un traitement de courte durée par des injections intramusculaires de pentamidine pendant quatre jours a été décrit comme étant efficace contre la leishmaniose cutanée en Colombie (75).

Une étude en Tunisie a montré une efficacité clinique de la doxycycline au cours de la leishmaniose cutanée (76).

D'autres modalités thérapeutiques comprennent:

- une crème topique d'imiquimod,
- la cryothérapie,
- la thermothérapie,
- le kétoconazole,
- la thérapie photodynamique,
- l'itraconazole,
- l'allopurinol.

Toutefois, ceux-ci ne sont efficaces que lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec les médicaments de première intention.

En raison de la sensibilité de certaines espèces de *Leishmania* à la température, le traitement local par la chaleur ou le froid fournit une alternative au traitement pharmaceutique dans certains cas. La cryothérapie peut être utilisée sur les petites lésions simples dues à des *Leishmania* de l'Ancien Monde (Figure 52). Des cycles de gel-dégel-regel de 15 à 20 secondes, répétés au besoin pendant 1 à 2 semaines, sont suffisants pour guérir la plupart des cas d'infections simples à *L. tropica* et *L. major*.



Avant traitement



Après traitement



Avant traitement



Après traitement

Figure 52 : Réponse au traitement par cryothérapie d'une LC due à *Leishmania aethiopica*. Images prises à 3 mois d'intervalle . Tiré de <https://www.researchgate.net/publication/224037270> Treatment response of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania aethiopica* to cryotherapy and generic sodium stibogluconate from patients in Silti Ethiopia)

En 2003, la FDA a approuvé le dispositif ThermoMed® pour le traitement de la leishmaniose cutanée. Cet appareil chauffe la peau grâce à des ondes de radiofréquence dirigés vers une zone et à une profondeur spécifiée (Figure 53). Une étude menée en Afghanistan sur des cas d'infection cutanée causée par *L. Tropica* a montré un taux de guérison de 69% 100 jours après le traitement. Cependant, les lésions traitées dans cette étude étaient de petite taille (77).

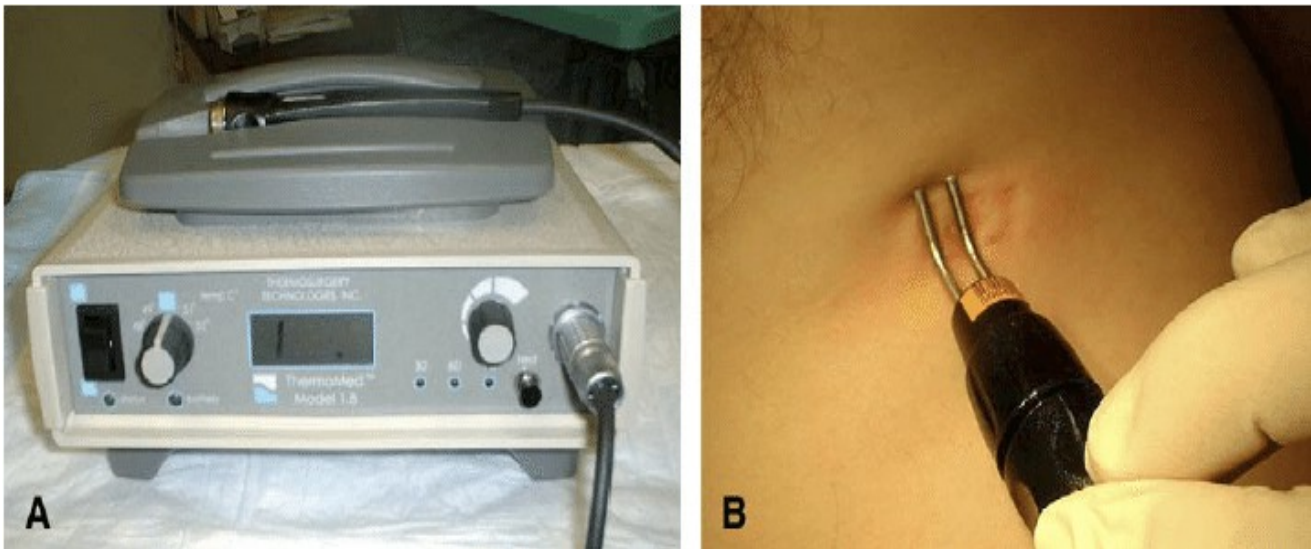


Figure 53 : A, appareil ThermoMed. B, les dents en métal placées sur la peau lésionnelle fournissent une chaleur de radiofréquence localisée à 50 °C sur une surface d'environ 1 cm². Robert J. Willard, Anelia M. Jeffcoat, Paul M. Benson and Douglas S. Walsh. Cutaneous leishmaniasis in soldiers from Fort Campbell, Kentucky returning from Operation Iraqi Freedom highlights diagnostic and therapeutic options. *Journal of the American Academy of Dermatology* . 2005

5.4 Prise en charge des leishmanioses cutanéomuqueuses

Les lésions cutanéomuqueuses sont traitées par une cure de 20 jours d'agents antimoniés pentavalents pour éviter la diffusion des parasites vers les muqueuses faciales. L'amphotéricine B peut être utilisée pour traiter les cas avancés ou résistants.

Une étude menée chez les adultes pour évaluer l'efficacité orale de la miltéfosine dans le traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse a montré que, 12 mois après la fin du traitement, une résolution complète de l'œdème, de l'érythème, de l'infiltration et de l'érosion sur les sites concernés survenaient chez 62% des patients (50). L'étude a été menée en Bolivie où *L. (Viannia) braziliensis* est épidémiologiquement l'espèce la plus répandue.

L'effet protecteur ultérieur contre la maladie cutanéomuqueuse est inconnu pour le moment. Une étude a montré un taux de guérison à 1 an de 75% chez les patients boliviens qui présentaient des leishmanioses cutanéomuqueuses peu sévères. La souche particulière de *L. (Viannia) braziliensis* est connue pour avoir une résistance antimoniale. Les taux de guérison à 1 an se sont révélés plus faibles chez les patients atteints d'une maladie plus grave. Des études à long terme seront nécessaires pour déterminer si une guérison définitive a été atteinte.

5.5 Intervention chirurgicale

L'excision chirurgicale pour gérer la leishmaniose n'est généralement pas recommandée en raison des risques suivants:

- Rechute (exacerbation de la maladie quiescente)
- Récurrence sur le site de l'excision

- Atteinte esthétique importante

Une intervention chirurgicale peut être nécessaire en cas de splénectomie chez les patients atteints de maladie résistante au traitement. Les patients atteints de leishmaniose cutanéomuqueuse sévères peuvent nécessiter une chirurgie oro-faciale.

5.6 Surveillance à long terme

Il faut surveiller attentivement les rechutes ou les recrudescences de leishmaniose chez les patients jusqu'à six mois après succès du traitement.

On doit procéder à un suivi pour les patients six semaines après la dernière dose d'agents antimoniés pentavalents. Des souches pharmacorésistantes de leishmaniose apparaissent en raison de l'utilisation non réglementée de ces composés. Un dosage incorrect et une durée raccourcie de traitement sont des facteurs contributifs. L'amélioration pour la forme cutanée de la maladie est visible dès les premières semaines de traitement. Les patients atteints de la forme viscérale de la maladie devraient voir leur fièvre diminuer au bout de 72 heures et la résolution de l'hépatosplénomégalie au bout de 28 jours.

Les récurrences de leishmaniose cutanéomuqueuse sévère, la leishmaniose cutanée diffuse et la leishmaniose post-Kala azar sont souvent difficiles à traiter et peuvent nécessiter un traitement prolongé.

Un retraitement ou un changement de thérapie médicamenteuse peuvent s'avérer nécessaires chez des patients atteints de maladies résistantes et notamment en cas d'immunodépression.

5.7 Prévention

Le diagnostic précoce et le traitement sont les principales mesures de contrôle de la leishmaniose.

5.7.1 L'immunité après l'infection

Après la réussite du traitement, les patients acquièrent généralement une immunité (à 97-98% efficace) contre les espèces de *Leishmania* par lesquelles ils ont été infectés (1).

5.7.2 Vaccination

Dans certaines régions du monde, les enfants sont superficiellement inoculés avec du matériel infecté dans les zones du corps cachées pour induire une infection afin de promouvoir l'immunité et de prévenir les cicatrices du visage.

Les tentatives pour créer un vaccin humain viable ont été atteintes avec difficulté et ont entraîné des lésions cutanées persistantes. En mai 2005, les chercheurs français du Centre de recherche de l'IRD de Montpellier ont développé avec succès un nouveau vaccin contre la leishmaniose viscérale chez les chiens (78). En utilisant des protéines excrétées par le parasite à la dose de 100 et 200 µg, 100% des chiens (9 sur 9) ont montré une immunité sur une période de 2 ans après infection par *L. infantum*.

5.7.3 Autres mesures

l'éradication des réservoirs, la lutte anti-vectorielle et le traitement de masse des individus qui sont infectés ont rencontré un certain succès, mais ces mesures sont limitées par leur coût et la difficulté de coordonner les efforts.

Des insecticides (par exemple, le diéthyltoluamide [DEET]), des vêtements de protection, des ventilateurs et des moustiquaires imprégnées de perméthrine ou de deltaméthrine offrent une certaine protection pour les visiteurs dans les zones endémiques. Le phlébotome femelle ne fait aucun bruit audible et est assez petit pour passer à travers des moustiquaires standards. Il faut donc des moustiquaires spécialement conçues à mailles fines. Il faut aussi minimiser l'exposition en plein air aux heures les plus risquées (de l'aube au crépuscule).

Parce que la leishmaniose peut être transmise par le sang, les patients infectés ne devraient pas être autorisés à donner leur sang et/ou leurs organes.

Conclusion

La leishmaniose cutanée est une maladie défigurante causée par un protozoaire du genre *Leishmania* qui représente un risque pour près de 350 millions de personnes dans le monde (68). La guérison spontanée des ulcères provoqués par la leishmaniose cutanée peut prendre des mois voire des années (69). Tant les lésions actives que les cicatrices peuvent engendrer de la stigmatisation et entraîner une invalidité (79).

En France, le suivi par le CNRL est utile pour évaluer l'évolution spatio-temporelle de la maladie (12). Il est difficile de déduire à partir des données disponibles si l'incidence de la leishmaniose autochtone diminue ou non: une tendance à la baisse à moyen terme est suggérée par certains chiffres mais actuellement, l'incidence de la leishmaniose semble relativement stable. Le risque de voir émerger des parasites «exotiques» ou hybrides qui seraient transmis localement est presque nul (80). En effet, il n'y a aucune preuve de permissivité entre *P. perniciosus* et *P. ariasi*; la probabilité que cela se produise dans la nature semble extrêmement faible, car, en plus de la permissivité, il faut réunir un certain nombre de facteurs permettant la transmission (sud de la France, saison estivale, absence de traitement, etc.).

Il n'y a pas de consensus sur la stratégie optimale de traitement des leishmanioses cutanées et aucune approche de traitement univoque convient à toutes les présentations cliniques possibles (68, 69). Cependant, comme les traitements systémiques peuvent être très toxiques (68, 69, 81), un traitement local est maintenant recommandé dans les leishmanioses cutanées de l'ancien monde (*L. major*, *L. tropica*) et dans certains cas de leishmaniose cutanée du nouveau monde (68, 69). Cependant, toutes les modalités actuelles de thérapie locale ont des limites, par exemple taux de guérison variables, douleur provoquée par le traitement, difficultés associées à l'administration du traitement (en particulier chez les enfants) et une applicabilité variable chez les patients présentant des lésions multiples ou des lésions situées sur certaines zones du corps où les injections locales sont difficilement réalisables voire impraticables telles la zone péri-orale, les zones génitales, les extrémités des doigts (9, 68, 69).

La validation et la mise sur le marché d'un traitement topique efficace et bien toléré est absolument nécessaire. La formulation optimisée de sulfate d'aminosidine (paromomycine) locale est toujours en cours d'évaluation. Tant pour les patients que pour les prescripteurs, on peut donc espérer une simplification prochaine du traitement de la leishmaniose cutanée. Pour que les bénéfices de cette simplification soient rapidement accessibles à tous les patients, l'effort de recherche pharmaceutique et clinique doit être maintenu.

Annexe 1 : Bibliographie

- 1- Rapport de la réunion du comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmanioses, Genève, 2010
- 2- Grogl M, Schuster BG, Ellis WY, Berman JD. Successful topical treatment of murine cutaneous leishmaniasis with a combination of paromomycin (aminosidine) and gentamicin. *J Parasitol* 1999; 85: 354-359
- 3- Dedet, J.P., Les Leishmanioses. France ed. 1999: Ellipses Paris.
- 4- Handman E. Leishmaniasis: current status of vaccine development. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:229-43.
- 5- Scopoli, . *Deliciae fauna et flora insubrica*. 1786.
- 6- Killick-Kendrick R., Phlebotomine vectors of the leishmaniasis: a review. *Med Vet Entomol*, 1990 ; 4: 1-24.
- 7- Aoun, K, Bouratbine A. "Cutaneous Leishmaniasis in North Africa: a review." *Parasite* 2014 ; 21 : 14
- 8- Barron S *et al.* Hemoflagellates: Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Barron's Medical Microbiology* (4th ed.). 1996 Univ of Texas Medical Branch
- 9- Abonnenc E. Les phlébotomes de la région éthiopienne (*Diptera: Phlebotomidae*). *Mémoire de l'ORSTOM*. 1972 ; 55 : 1-289.
- 10- Adhami J. Anomalies morphologiques des phlébotomes (*Diptera: Psychodidae*) d'Albanie. *SSMTP*. 1991 ; 33 : 169-173
- 11- Adler S, Ber M.- The transmission of *Leishmania tropica* by the bite of *P. papatasi*. *Znd. J. med. Res.* 1941 ; 29 : 803-809.
- 12 - Lachaud L, Dedet JP, Marty P, Faraut F, Buffet P, Gangneux JP, Ravel C, Bastien P, the Working Group for the Notification of Human Leishmanioses in France. Surveillance of leishmaniasis in France, 1999 to 2012. *Euro Surveill.* 2013;18:20534.
- 13- McHugh CP, Melby PC, LaFon SG. Leishmaniasis in Texas: epidemiology and clinical aspects of human cases. *Am J Trop Med Hyg.* 1996; 55: 547-55.
- 14- Magill AJ, Grogl M, Gasser RA Jr, Sun W, Oster CN. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1383-7
- 15- Coleman RE, Burkett DA, Putnam JL, Sherwood V, Caci JB, Jennings BT, *et al.* Impact of phlebotomine sand flies on U.S. Military operations at Tallil Air Base, Iraq: 1. background, military situation, and development of a "Leishmaniasis Control Program". *J Med Entomol.* 2006; 43: 647-62
- 16- Centers for Disease Control and Prevention. Update: Cutaneous leishmaniasis in U.S. military personnel--Southwest/Central Asia, 2002-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004; 53: 264-5
- 17- World Health Organization. Essential leishmaniasis maps: visceral and mucocutaneous leishmaniasis. 2014
- 18- Alvar J, Cañavate C, Gutiérrez-Solar B, Jiménez M, Laguna F, López-Vélez R, *et al.* Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10: 298-319

- 19- ANOPHEL. Les leishmanioses. 2014
- 20- Hide M. Les Leishmanioses: Biodiversité Et Pathogénicité , Editions universitaires européennes EUE, 2010
- 21- Debet JP. Médecine tropicale - Les leishmanioses, Ellipses Marketing, 1999
- 22 - Chargui N, Haouas N, Akrouf F, Khorchani H, Zili J, Azaiez R, Mezhoud H, Babba H. Apport de la PCR dans le diagnostic de la leishmaniose cutanée (203 cas). *Ann Dermatol Venereol.* 2003 ; 130 : 53
- 23- Monno R, Giannelli G, Rizzo C, De Vito D, Fumarola L. Recombinant K39 immunochromatographic test for diagnosis of human leishmaniasis. *Future Microbiol.* 2009; 4: 159-70.
- 24- Kubar J, Fragaki K. Recombinant DNA-derived leishmania proteins: from the laboratory to the field. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 107-14.
- 25- Zijlstra EE, Nur Y, Desjeux P, Khalil EA, El-Hassan AM, Groen J. Diagnosing visceral leishmaniasis with the recombinant K39 strip test: experience from the Sudan. *Trop Med Int Health.* 2001; 6: 108-13.
- 26- Kumar R, Pai K, Pathak K, Sundar S. Enzyme-linked immunosorbent assay for recombinant K39 antigen in diagnosis and prognosis of Indian visceral leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001; 8: 1220-4.
- 27- Lemos EM, Carvalho SF, Corey R, Dietze R. Evaluation of a rapid test using recombinant k39 antigen in the diagnosis of visceral leishmaniasis in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003; 36 : 36-8.
- 28- Hartzell JD, Aronson NE, Weina PJ, Howard RS, Yadava A, Wortmann GW. Positive rK39 serologic assay results in US servicemen with cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg.* 2008; 79: 843-6.
- 29- Singh D, Pandey K, Das VN, Das S, Kumar S, Topno RK, *et al.* Novel noninvasive method for diagnosis of visceral leishmaniasis by rK39 testing of sputum samples. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 2684-5.
- 30 - Pr. Mariam Nacir. Les techniques de préparation des coupes pour les microscopies optique et électronique Université Mohammed V-Agdal, Faculté des Sciences de Rabat, Laboratoire de Zoologie et de Biologie générale, 2011
- 31- Vouldoukis I, Monjour L, Frommel D, Rosenheim M, Datry A, Colomb-Vallet I, Gentillini M. Prélèvement par aspiration à l'aiguille dans le diagnostic de la leishmaniose cutanée. *Presse méd* 1983 ; 2 : 76-77
- 32 – Bryan H. Schimitt, Jon E. Rosenblatt, Bobbi S. Pritt. Laboratory diagnosis of tropical infections, *Infect Dis Clin North Am* 2012 ; 26: 513-54 ·
- 33- Alam MZ, Shamsuzzaman AK, Kuhls K, Schönián G. PCR diagnosis of visceral leishmaniasis in an endemic region, Mymensingh district, Bangladesh. *Trop Med Int Health.* 2009; 14: 499-503.
- 34- Wortmann G, Hochberg L, Houng HH, Sweeney C, Zapor M, Aronson N, *et al.* Rapid identification of *Leishmania* complexes by a real-time PCR assay. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 73: 999-1004.
- 35- Wall EC, Watson J, Armstrong M, Chiodini PL, Lockwood DN. Epidemiology of imported cutaneous leishmaniasis at the Hospital for Tropical Diseases, London, United Kingdom: use of polymerase chain reaction to identify the species. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 86: 115-8.

- 36- Mansur A, Bari Au. Sensitivity of leishmanin skin test in patients of acute cutaneous leishmaniasis. *Dermatol Online J*. 2006; 12: 2.
- 37- Ozcan D, Seçkin D, Allahverdiyev AM, Weina PJ, Aydin H, Ozçay F, *et al*. Liver transplant recipient with concomitant cutaneous and visceral leishmaniasis. *Pediatr Transplant*. 2007; 11: 228-32.
- 38- Centers for Disease Control and Prevention. Parasites home: leishmaniasis. *Epidemiology & risk factors*.
- 39- Rubiano LC, Miranda MC, Muvdi Arenas S, Montero LM, Rodríguez-Barraquer I, Garcerant D, *et al*. Noninferiority of miltefosine versus meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis in children. *J Infect Dis*. 2012; 205: 684-92.
- 40- Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajon JF. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis*. 1992; 165: 528-34.
- 41- Minodier P, Faraut-Gambarelli F, Piarroux R, Gire C, Garnier JM, Dumon H. Traitement de la leishmaniose viscérale infantile. *Arch Pediatr* 1999 ; 6 : 59-66.
- 42- Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med*. 2010; 362: 504-12.
- 43- Sundar S, Sinha PK, Rai M, *et al*. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377: 477-86
- 44- Sundar S, Agrawal G, Rai M, Makharia MK, Murray HW. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose liposomal amphotericin B: randomised trial. *BMJ*. 2001; 323: 419-22.
- 45- Avasthi R, Chaudhary SC, Khanna S. Visceral leishmaniasis simulating chronic liver disease: successful treatment with miltefosine. *Indian J Med Microbiol*. 2009; 27: 85-6.
- 46- Ritmeijer K, Ter Horst R, Chane S, Aderie EM, Piening T, Collin SM, *et al*. Limited Effectiveness of High-Dose Liposomal Amphotericin B (AmBisome) for Treatment of Visceral Leishmaniasis in an Ethiopian Population With High HIV Prevalence. *Clin Infect Dis*. 2011 ; 53: e152–e158
- 47- Prasad R, Kumar R, Jaiswal BP, Singh UK. Miltefosine: an oral drug for visceral leishmaniasis. *Indian J Pediatr*. 2004; 71: 143-4
- 48- Sundar S, Jha TK, Thakur CP, *et al*. Oral miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006; 100: S26-33
- 49- Rahman M, Ahmed BN, Faiz MA, Chowdhury MZ, Islam QT, Sayeedur R, *et al*. Phase IV trial of miltefosine in adults and children for treatment of visceral leishmaniasis (kala-azar) in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 85: 66-9.
- 50- Impavido (miltefosine) prescribing information . Wilmington, DE: Paladin Therapeutics, Inc; 2014.
- 51- Nacher M, Carme B, Sainte Marie D, Couppie P, Clyti E, Guibert P, *et al*. Influence of clinical presentation on the efficacy of a short course of pentamidine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol*. 2001; 95: 331-6.
- 52- Dogra J. Current therapies for treatment of cutaneous leishmaniasis in India. *Infection*. 1992 ; 20: 189-91

- 53- Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. N Engl J Med. 2002; 346: 891-5.
- 54- AIDSinfo.com. Clinical guidelines portal. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: what's new in the guidelines. 2013
- 55- Jhingram A, Chawla B, Saxena S, Barrett MP, Madhubala R. Paromomycin: uptake and resistance in *Leishmania donovani*. Mol Biochem Parasitol. 2009; 164: 111–7
- 56- Machado PR, Ampuero J, Guimarães LH, Villasboas L, Rocha AT, Schriefer A, et al. Miltefosine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Brazil: a randomized and controlled trial. PLoS Negl Trop Dis. 2010; 4: e912
- 57- Soto J, Toledo JT. Oral miltefosine to treat new world cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis. Jan 2007; 7: 7.
- 58- Ben Salah A, Ben Massaoud N, Guedri E, et al. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. N Engl J Med. 2013; 368: 524-32.
- 59- Ben Salah A, Buffet PA, Morizot G, Ben Massoud N, Zâatour A, Ben Alaya N, Haj Hamida NB, El Ahmadi Z, Downs MT, Smith PL, Dellagi K, Grögl : WR 279,396, a third generation aminoglycoside ointment for the treatment of *Leishmania major* cutaneous leishmaniasis: a phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study. PLoS Negl Trop Dis 2009; 3:e432-e432
- 60- El-On J, Livshin R, Even-Paz Z, Hamburger D, Weinrauch L. Topical treatment of cutaneous leishmaniasis. J Invest Dermatol. 1986; 87: 284-8
- 61- Sosa N, Capitán Z, Nieto J, Mieto M, Calzada J, Paz H, Spadafora C, Kreishman-Deitrick M, Kopydlowski K, Ullman D, McCarthy WF, Ransom JH, Berman J, Scott C, Grogl M. Randomized, double-blinded, phase 2 trial of WR 279,396 (paromomycin and gentamicin) for cutaneous leishmaniasis in Panama. Am. J. Trop. Med. Hyg., 2013; 89: 557–563
- 62- Gonzalez U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; CD004834.
- 63- Daneshvar H, Burchmore R, Hagan P, Phillips RS. *Leishmania major* H-line attenuated under pressure of gentamicin, induces a Th1 response which protects susceptible BALB/c mice against infection with virulent L. major. Parasitology 2009; 136:1243-1250
- 64- Daneshvar H, Molaei MM, Kamiabi H, Burchmore R, Hagan P, Phillips RS. Gentamicin-attenuated *Leishmania infantum*: cellular immunity production and protection of dogs against experimental canine leishmaniasis. Parasite Immunol. 2010 ; 32:722–730
- 65- Daneshvar H, Hagan P, Phillips RS. *Leishmania mexicana* H-line attenuated under pressure of gentamicin, potentiates a Th1 response and control of cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice. Parasite Immunol 2003 ; 25:589–596.
- 66- Soto J, Fuya P, Herrera R, Berman J. Topical paromomycin/methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimonate as treatment for American cutaneous leishmaniasis: controlled study. Clin Infect Dis 1998 ; 26: 56–58
- 67- Arana BA, Mendoza CE, Rizzo NR, Kroeger A. Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. Am J Trop Med Hyg 2001; 65:466-470
- 68- World Health Organization. Control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 2010; WHO Technical Report Series 949.

- 69- Morizot G, Kendjo E, Mouri O, Thellier M, Pérignon A, *et al.* Travelers with cutaneous leishmaniasis cured without systemic therapy. *Clin Infect Dis* 2013 ; 57: 370–38067
- 70- Salah AB, Zaâtour A, Ben Messaoud N, Kidar A, Smith PL, Kopydlowski KM, *et al.* Parasite Load Decrease during Application of a Safe and Easily Applied Antileishmanial Aminoglycoside Cream. *PLoS Negl Trop Dis* 2014 ; 8: e2749.
- 71- Chulay JD, Bryceson AD. Quantitation of amastigotes of *Leishmania donovani* in smears of splenic aspirates from patients with visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1983 ; 32: 475–479.
- 72- Willard RJ, Jeffcoat AM, Benson PM, Walsh DS,. Cutaneous leishmaniasis in soldiers from Fort Campbell, Kentucky returning from Operation Iraqi Freedom highlights diagnostic and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; 52: 977–987.
- 73- El-Sayed M, Anwar AE. Intralesional sodium stibogluconate alone or its combination with either intramuscular sodium stibogluconate or oral ketoconazole in the treatment of localized cutaneous leishmaniasis: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 ; 24: 335–340
- 74- Garnier T, Croft SL. Topical treatment for cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Investig Drugs* 2002 ; 3: 538–544.
- 75- Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, *et al.* Leishmaniasis. In : 15th ed. *Harrison's Manual of Medicine*. 2001 : McGraw-Hill
- 76- Masmoudi A, Dammak A, Chaaben H, Maalej N, Akrouf F, Turki H. Doxycycline for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Dermatol Online J*. Aug 15 2008;14(8):22.
- 77- Reithinger R, Mohsen M, Wahid M, Bismullah M, Quinnell RJ, Davies CR, *et al.* Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1148-55.
- 78- Lemesre JL, Holzmüller P, Cavaleyra M, Gonçalves RB, Hottin G, Papierok G. Protection against experimental visceral leishmaniasis infection in dogs immunized with purified excreted secreted antigens of *Leishmania infantum* promastigotes. *Vaccine*. 2005;23:2825-40.
- 79- Kassi M, Kassi M, Afghan AK, Rehman R, Kasi PM. Marring leishmaniasis: the stigmatization and the impact of cutaneous leishmaniasis in Pakistan and Afghanistan. *PLoS Negl Trop Dis* 2008 ; 2: e259.
- 80- Volf P, Benkova I, Myskova J, Sadlova J, Campino L, Ravel C. Increased transmission potential of *Leishmania major*/*Leishmania infantum* hybrids. *Int J Parasitol*. 2007; 37:589-93.
- 81- Aronson NE, Wortmann GW, Johnson SC, Jackson JE, Gasser RA Jr, *et al.* Safety and efficacy of intravenous sodium stibogluconate in the treatment of leishmaniasis: recent U.S. military experience. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27: 1457–1464

Annexe 2 : Table des illustrations

Figure 1 : Photographie d'une céramique de l'art Moche (IV^{ème}-VI^{ème} siècle après J.-C.) représentant une femme atteinte de leishmaniose mucocutanée : le nez et la lèvre supérieure sont déjà presque totalement détruits. Pièce ML002043 du Museo Larco Lima – Pérou.

Figure 2 : Classification du genre *Leishmania* illustrant les 3 sous-genres Tiré de P.A. Bates / International Journal for Parasitology 37 (2007) 1097–1106

Figure 3 : Forme amastigote tiré de LEISHMANIOSES Pr Y. DIENG. LEISHMANIOSES Protozooses dues à Flagellés genre *Leishmania* transmises par Phlébotomes. 370 millions individus sont exposés.

Figure 4 : Amastigote de leishmanies dans des macrophages coloration au May Grünwald Giemsa tiré de Public Health Image Labrary (PHIL) du CDC (Center for Disease Control and Prevention)

Figure 5 : Forme promastigote coloré au May Grünwald Giemsa tiré de Gupta S, Nishi. Visceral leishmaniasis: Experimental models for drug discovery. Indian J Med Res 2011;133:27-39

Figure 6 : Forme promastigote de *L. donovani* tiré de Parasite *Leishmania Donovanii* : Life Cycle, Mode of Infection and Treatment, Samiksha S.

Figure 7 : Schéma du cycle de vie de *Leishmania* tiré de Handman E. Leishmaniasis: current status of vaccine development. Clin Microbiol Rev. 2001;14(2):229–43.

Figure 8 : Un phlébotome prenant son repas sanguin tiré de Public Health Image Labrary (PHIL) du CDC (Center for Disease Control and Prevention)

Figure 9 : Morphologie d'un phlébotome adulte. A Tête (vue ventrale). B Thorax et abdomen. C Génitalia mâle. D Spermathèques tiré de Les phlébotomes de la région afrotropicale. Outil d'identification des 166 espèces de phlébotomes de cette région (groupe vecteur de leishmanioses) A. Niang, J.-P. Hervy, J.-P. Depaquit, P. Boussès, I. Davidson, B. Geoffroy, N. Léger, J. Trouillet, R. Killick-Kendrick, M. Killick-Kendrick, J.-A. Rioux, J. Brunhes - réalisé en collaboration avec l'IFAN . IRD-Edition 2004

Figure 10 : Cycle évolutif des phlébotomes tiré du site fleatickrisk.com propriété du groupe Merial

Figure 11 : Accouplement de phlébotomes – à gauche la femelle, à droite le mâle tiré de Associazione Culturale Scientifica "Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina"

Figure 12 : Phlébotome à l'état de larve de stade 1 avec 2 soies caudales tiré de Associazione Culturale Scientifica "Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina"

Figure 13 : Phlébotome à l'état de larve de stade 4 avec 4 soies caudales tiré de Associazione Culturale Scientifica "Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina"

Figure 14 : Phlébotomes à l'état de pupes mûres – dans celle de gauche on aperçoit déjà l'ébauche de l'œil et des ailes tiré de Associazione Culturale Scientifica "Gruppo di Studio sulla Leishmaniosi Canina"

Figure 15 : Nombre de cas déclarés de leishmanioses autochtones et importées en France entre 1999 et 2012 (n=1471) Lachaud L. et al. Euro surveill , 2013

Figure 16: Carte des températures du monde (en rouge les pays les plus chauds), Climate Research Unit, Univ. of East Anglia.

Figure 17: La distribution mondiale LV dans les 10 dernières années, Roqueline A.G.M.F. Aversi-Ferreira, Jucimária Dantas Galvão, Sylla, Figueredo da Silva, Giovanna Felipe Cavalcante, Ediana

Vasconcelos da Silva, Naina Bhatia-Dey and Tales Alexandre Aversi-Ferreira (2014). Geographical and Environmental Variables of Leishmaniasis Transmission, *Leishmaniasis - Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment*, Dr. David Claborn (Ed.).

Figure 18 : La distribution mondiale LC dans les 10 dernières années, Roqueline A.G.M.F. Aversi-Ferreira, Jucimária Dantas Galvão, Sylla, Figueredo da Silva, Giovanna Felipe Cavalcante, Ediana Vasconcelos da Silva, Naina Bhatia-Dey and Tales Alexandre Aversi-Ferreira (2014). *Geographical and Environmental Variables of Leishmaniasis Transmission, Leishmaniasis - Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment*, Dr. David Claborn (Ed.).

Figure 19 : Pays où les patients ont contracté l'infection et répartition géographique des principales espèces de *Leishmania* agents de leishmaniose cutanée: 2006-2011 Morizot et al. *CID*. 2013; 57

Figure 20 : Lésion typique de Leishmaniose montrant une apparence volcanique avec bords roulés. Robert Norris, MD, Stanford University Medical Center.

Figure 21 : Lésions de leishmaniose cutanée guérie. Robert Norris, MD, Stanford University Medical Center.

Figure 22: Lésions de leishmaniose cutanée. Robert Norris, MD, Stanford University Medical Center.

Figure 23 : LCL de l'Ancien Monde située sur le tronc d'un soldat en poste au Koweït. Cette ulcération non douloureuse mesure 4 cm par 3 cm et s'est développée en 6 mois suite à une piqûre de phlébotome. Jennifer J Lee MD, Assistant Professor, Division of Dermatology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center

Figure 24 : LCL de l'Ancien Monde située sur le bras droit du même soldat stationné au Koweït. Cette lésion mesurant 3cm par 2cm se situe sur la zone non protégée par la manche. On peut noter l'apparition de lésions satellites. Jennifer J Lee MD, Assistant Professor, Division of Dermatology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center

Figure 25 : Lésion de leishmaniose cutanée active avec infection bactérienne secondaire probable. Jennifer J Lee MD, Assistant Professor, Division of Dermatology, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center

Figure 26 : LCD. Jacinto Convit, Institut national de dermatologie à Caracas, Venezuela.

Figure 27 : Femme présentant une infection à *L. aethiopica* . OMS

Figure 28: Récidive de la leishmaniose. Kenneth F. Wagner, MD.

Figure 29 : Leishmaniose cutanée post Kala azar. RE Naval Medical Research Unit Kuntz et RH Watten, Taipei, Taiwan.

Figure 30 : Leishmaniose cutanée Post Kala azar. Craig G Stark, MD International SOS Regional Medical Director, Government Services, Asia Pacific, Middle East and Africa

Figure 31 : Leishmaniose cutanéomuqueuse. Kenneth F. Wagner, MD.

Figure 32 : Espundia. Jacinto Convit, Institut national de dermatologie à Caracas, Venezuela.

Figure 33: Leishmaniose cutanéomuqueuse. Kenneth F. Wagner, MD.

Figure 34 : Test de diagnostic sérologique rK39 de la leishmaniose viscérale. C'est un test facile, très sensible et spécifique. Dans ce cas, la deuxième bandelette de gauche montre un résultat positif . Parvin R, Rahman ME, Islam MN, Uddin SN, Khaleque MA, Choudhury AM. Diagnostic efficacy of Aldehyde test in late cases of Kala-azar. *Mymensingh Med J*. 2007;16:160-4

Figure 35 : Prélèvement dermique, banque d'images de l'université de Tulane

Figure 36 : Aspiration à l'aiguille. Practical guide for specimen collection and reference diagnosis of

Leishmaniasis CDC

Figure 37 : Aspiration a l'aiguille, Josette McMichael MD Dermatologist. Adj Asst Prof. Global dermatology-Global health

Figure 38 : Amastigote libre dans une préparation colorée au MGG, grossissement $\times 1\ 000$. Bryan H. Schimitt, Jon E. Rosenblatt, Bobbi S. Pritt Infectious disease clinics of North America 2012 ; 26: 513-54

Figure 39 : Amastigotes dans un macrophage au grossissement $\times 1000$. L'encart montre la membrane cellulaire et pointe le noyau et le kinétoplaste qui sont nécessaires pour confirmer que l'inclusion vu dans un macrophage est bien un amastigote. Pranatharthi Haran Chandrasekar, MBBS, MD Professor, Chief of Infectious Disease, Department of Internal Medicine, Wayne State University School of Medicine

Figure 40 : Test cutané Monténégro positif, banque d'images de l'université de Tulane

Figure 41 : Arbre décisionnel de la prise en charge de la leishmaniose cutanée Morizot et al. CID. 2013; 57

Figure 42 : L'antimoniote de méglumine en représentation de Cram (Glucantime®) Roberts WL, McMurray WJ, Rainey PM (). "Characterization of the antimonial antileishmanial agent meglumine antimonate (glucantime)". Antimicrob Agents Chemother. 1998 ; 42 : 1076–82

Figure 43 : Le stibogluconate de sodium en représentation de Cram (Pentostam®), image de Sigma-Aldrich

Figure 44 : L'amphotéricine B en représentation de Cram , image de l'Université de Strasbourg

Figure 45 : La miltefosine en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

Figure 46 : L'iséthionate de pentamidine en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

Figure 47: La dapsonne en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

Figure 48 : Le fluconazole en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

Figure 49 : L'itraconazole en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

Figure 50 : L'allopurinol en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

Figure 51 : La paromomycine en représentation de Cram, image de l'Université de Strasbourg

Figure 52 : Réponse au traitement par cryothérapie d'une LC due a *Leishmania aethiopica*. Images prises à 3 mois d'intervalle . Tiré de <https://www.researchgate.net/publication/224037270> Treatment response of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania aethiopica* to cryotherapy and generic sodium stibogluconate from patients in Silti Ethiopia

Figure 53 : A, appareil ThermoMed. B, les dents en métal placées sur la peau lésionnelle fournissent une chaleur de radiofréquence localisée à 50 °C sur une surface d'environ 1 cm². Robert J. Willard, Anelia M. Jeffcoat, Paul M. Benson and Douglas S. Walsh. Cutaneous leishmaniasis in soldiers from Fort Campbell, Kentucky returning from Operation Iraqi Freedom highlights diagnostic and therapeutic options. Journal of the American Academy of Dermatology . 2005

Tableau 1 : Diverses espèces du genre *Phlebotomus* sont responsables de la transmission de la leishmaniose dans l'Ancien Monde et des espèces du genre *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde. Chaque espèce de phlébotome transmet généralement une seule espèce de parasite et chaque parasite a une manifestation clinique particulière. Les réservoirs d'animaux sont importants pour maintenir le cycle de vie de nombreuses espèces de *Leishmania* et, par conséquent, la transmission est souvent zoonotiques et rurales ou forestières. Des exceptions importantes sont *Leishmania tropica* et *Leishmania donovani* dont le réservoir est l'homme. Tiré de P.A. Bates / International Journal for Parasitology 37 (2007) 1097–1106

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

Nom et prénom de l'auteur : Monsieur Benjamin Mischler

Titre de la soutenance : Prise en charge de la leishmaniose cutanée: intérêt de nouvelles formulations de paromomycine topique

Date de soutenance : 30 mai 2017

Résumé :

On estime que 350 millions de personnes sont exposées au risque de contracter la leishmaniose et quelque 2 millions de nouveaux cas se déclarent chaque année dans 88 pays . Cette situation a d'autant plus d'importance que les co-infections *Leishmania*-VIH sont fréquentes dans plusieurs régions.

Le large spectre des manifestations cliniques de la leishmaniose cutanée est souvent comparé à celui de la lèpre. Le traitement précoce de la leishmaniose cutanée avec une crème est plus simple que les options de traitement actuelles et suit les recommandations de l'OMS quant aux efforts à fournir pour l'élaboration de meilleurs schémas thérapeutiques destinés au traitement de la leishmaniose cutanée ainsi que de thérapies appropriées aux conditions locales.

En cela les nouvelles formulations de paromomycine topique ouvrent un réel espoir pour les patients atteints de leishmaniose cutanée et démontrent leur efficacité dans de nombreuses études en attendant leur prochaine validation et mise sur le marché.

Mots-clés :

Leishmaniose cutanée, *Leishmania*, crème, paromomycine, phlébotome

Jury :

Président du jury : Mr le Docteur Gilles GARGALA, MCU-PH

Membres du jury : Mr le Professeur Loïc FAVENNEC, PU-PH

Mme le Docteur Sandrine DUGELAY, Pharmacien