

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1997

THESE N° 123/1

LEISHMANIOSE VISCERALE CHEZ UN SUJET
IMMUNOCOMPETENT, ORIGINAIRE DE CORSE



THESE

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE



présentée et soutenue publiquement le 6 Juin 1997

par

Nathalie MURAT

née le 10 Septembre 1964 à VICHY (ALLIER)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur VIDAL	PRESIDENT
Madame le Professeur BORDESSOULE	JUGE
Madame le Professeur DARDE	JUGE
Monsieur le Professeur SAUTEREAU	JUGE
Madame le Docteur LAROUAGNE	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNEE 1997

THESE N° 23

**LEISHMANIOSE VISCERALE CHEZ UN SUJET
IMMUNOCOMPETENT, ORIGINAIRE DE CORSE**



T H E S E

POUR LE

DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 6 Juin 1997

par

Nathalie MURAT

née le 10 Septembre 1964 à VICHY (ALLIER)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur VIDALPRESIDENT
Madame le Professeur BORDESSOULEJUGE
Madame le Professeur DARDEJUGE
Monsieur le Professeur SAUTEREAUJUGE
Madame le Docteur LAROUMAGNEMEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIostatistique et Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES

LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A Notre Président de thèse
Madame le Professeur E. VIDAL,

Professeur des Universités
de Médecine Interne
Chef de Service.

Nous sommes très touchés de l'honneur que
vous nous faites en acceptant de présider cette
thèse.

Vous nous avez guidés tout au long de ce travail.
Recevez l'expression de notre plus grande
reconnaissance.

A Notre Juge
Madame le Professeur D. BORDESSOULE,

Professeur des Universités
d'Hématologie et Transfusion
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service.

Nous sommes très sensibles à l'honneur
que vous nous faites de faire partie du jury
de cette thèse.
Nous admirons le travail que vous réalisez.
Nous avons le privilège de pouvoir vous
adresser l'expression de notre grande
estime.

A Notre Juge
Madame le Professeur M.L. DARDE,

Professeur des Universités
de Parasitologie
Praticien Hospitalier
Chef de Service.

Vous nous faites l'honneur de siéger parmi
le jury de cette thèse.

Nous avons été sensibles à votre disponibilité
et à vos précieux conseils.

Soyez assurée de notre profonde gratitude.

A Notre Juge
Monsieur le Professeur D. SAUTEREAU,

Professeur des Universités
d'Hépatologie - Gastro - Entérologie
Praticien Hospitalier.

Nous avons le privilège de vous compter parmi
les membres de notre jury.
Pour votre enseignement dont vous nous avez
fait bénéficier au cours de nos stages,
Veuillez trouver ici le témoignage de notre
profond respect.

A Madame le Docteur G. LAROUMAGNE,

Ancienne Interne des Hôpitaux
de Médecine Interne
Ancien Chef de Clinique
Assistante à la Faculté
Chef de Service.

Nous avons pu apprécier lors de nos stages
dans votre Service les qualités de votre
enseignement .

Nous vous sommes reconnaissants de nous
avoir fait profiter de vos compétences
médicales et de votre humanisme auprès des
malades.

Recevez l'expression de nos sincères
remerciements.

PLAN

INTRODUCTION

A - OBSERVATION PERSONNELLE

B - LA LEISHMANIOSE

- . DEFINITION
- . HISTORIQUE
- . EPIDEMIOLOGIE
- . PHYSIOPATHOLOGIE
- . MANIFESTATIONS CLINIQUES
- . DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
- . TRAITEMENT
- . PROPHYLAXIE

C - DISCUSSION

CONCLUSION

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La leishmaniose viscérale est une maladie peu fréquente en FRANCE, où elle sévit exclusivement dans la moitié Sud du pays.

Pourtant, son incidence est croissante depuis quelques années du fait de la survenue de la maladie chez les sujets immunodéprimés, et notamment chez les sujets infectés par le VIH, et de l'augmentation de l'enzootie leishmanienne.

L'on rapporte annuellement quelques dizaines de nouveaux cas, diagnostiqués essentiellement dans les Laboratoires de Parasitologie de NICE, MONTPELLIER et MARSEILLE.

En raison de sa rareté dans nos régions, les signes cliniques peuvent être trompeurs et faire évoquer, à tort, une hémopathie.

Notre étude concerne un patient immunocompétent originaire de CORSE mais dont le diagnostic s'est fait dans le LIMOUSIN, où il était de passage.

Ainsi, au travers de ce cas particulier que nous allons tout d'abord décrire, nous définirons la leishmaniose, nous envisagerons les différentes méthodes diagnostiques et thérapeutiques par une revue de la littérature et nous tenterons de faire le point sur cette parasitose en FRANCE, à laquelle tout médecin peut être confronté.

A - OBSERVATION PERSONNELLE

A - OBSERVATION PERSONNELLE

Monsieur B., 82 ans, est hospitalisé dans le service de Médecine de l'Hôpital de Saint-Yrieix-La-Perche (HAUTE-VIENNE), le 15 Avril 1994, pour bilan d'altération de l'état général évoluant depuis un mois environ avec, notamment, une perte pondérale de 5kg.

Dans ses antécédents, l'on note :

- Un paludisme dans les années 60.
- Une intoxication tabagique, arrêtée actuellement.
- Un émolisme.
- Une artérite des membres inférieurs.
- Une adénopathie sous-angulo-maxillaire gauche connue depuis 20 ans non explorée.

A noter que ce patient a fait de nombreux voyages en AFRIQUE et qu'il a l'habitude d'aller chasser dans le maquis CORSE avec son chien.

Il ne prend aucun traitement.

Depuis un mois, Monsieur B. se plaint d'une altération de l'état général avec une anorexie aux viandes et un dégoût des boissons alcoolisées, une asthénie, des myalgies, des arthralgies et des épisodes de sueurs nocturnes.

Sur le plan abdominal, il n'existait pas de troubles du transit. L'on ne notait pas de syndrome infectieux récent. Les examens ORL, pulmonaire et neurologique étaient normaux.

Le bilan biologique, réalisé le 29 Mars 1994, à titre externe, retrouvait :

- Une leuconeutropénie avec 2120 globules blancs/mm³ dont 21% de polynucléaires neutrophiles.
- Une thrombopénie à 43 000 plaquettes sanguines/mm³.
- Une VS à 18/mm à la 1ère heure.
- Une cytololyse hépatique modérée (TGO : 56 U/L ; TGP : 52 U/L).

Le patient est alors adressé à l'Hôpital de Saint-Yrieix-La-Perche, où il était de passage, pour bilan.

A son entrée dans le service, il est constaté pour la première fois une hyperthermie (40°C à l'admission) mais l'examen clinique reste pauvre, ne mettant en évidence qu'une pointe de rate sans hépatomégalie ni adénopathies palpables.

Sur le plan biologique, l'on constate une pancytopenie avec 1400 leucocytes/mm³ dont 26% de neutrophiles, 15 000 plaquettes sanguines/mm³ et une hémoglobine à 11,6g/dl.

La VS est à 59/mm à la 1ère heure.

Le bilan hépatique retrouve une augmentation des enzymes hépatiques :

- TGO : 85 U/L.
- TGP : 61 U/L.
- Phosphatases alcalines : 634 U/L.
- Gammaglutamyl transferase : 135 U/L.

Enfin, l'électrophorèse des protides montre une hypergamma-globulinémie(25,7g/l) et une hypoalbuminémie(27,6g/l).

L'échographie abdominale confirme la splénomégalie, mesurée à 13cm.

Devant ce tableau de pancytopenie associée à un syndrome infectieux, Monsieur B. est transféré, le 18 Avril 1994, dans le service de Médecine Interne A du CHU de Limoges, en même temps qu'est débuté un traitement antibiotique (FORTUM* et AMIKLIN*) et antifongique (TRIFLUCAN*) après la réalisation des différents prélèvements.

Dès son entrée, est réalisé un myélogramme qui retrouve la présence importante de leishmanies sous leur forme amastigote, avec des signes d'activation macrophagique.

La biopsie ostéomédullaire conclut à une moelle de densité très hétérogène avec une importante densification de la trame réticulinique sans prolifération lymphomateuse. La coloration biopsique au Giemsa confirme le diagnostic en mettant en évidence de nombreux leishmanies.

Une sérologie parasitaire est réalisée et met en évidence des anticorps spécifiques (Ag : *L.infantum*) dont le titre est égal à 1/640 en immunofluorescence indirecte.

Les autres sérologies (hépatites virales, toxoplasmose, brucellose et VIH) sont négatives.

Devant ce diagnostic de leishmaniose viscérale, un traitement par antimonié (GLUCANTIME*) est débuté selon le protocole habituel : dose totale de 20mg/kg/jr, atteinte progressivement sur 4 jours :

- Le 1er jour est administré 0,75g (soit une 1/2 ampoule) ;
- Le 2ème jour 1,5g (soit 1 ampoule) ;
- Le 3ème jour 2,25g (soit 1,5 ampoule) ;
- Et, enfin 3g par jour (soit 2 ampoules) à partir du 4ème jour et pendant 17 jours.

Au cours de l'hospitalisation, Monsieur B. a dû bénéficier de transfusions plaquettaires quotidiennes pendant une dizaine de jours du fait de la persistance de la thrombopénie. Ces transfusions étaient assez mal tolérées (survenue de fièvre et de frissons) malgré l'administration préventive d'hémisuccinate d'hydrocortisone (soit neuf injections de 100mg, réparties du 20 Avril au 1er Mai 1994, simultanément aux transfusions plaquettaires) et d'antihistaminiques.

Devant la mauvaise tolérance clinique des transfusions plaquettaires, celles-ci ont été remplacées par l'injection de veinoglobulines permettant d'enrayer l'activation macrophagique et ainsi d'accroître le nombre des plaquettes à 25 000/mm³.

L'antibiothérapie est arrêtée après trois semaines de traitement devant l'obtention d'une apyrexie et d'une sortie d'aplasie.

Le 11 Mai 1994, le GLUCANTIME* est, de même arrêté après 17 jours de traitement à doses totales.

Il existe une amélioration lente mais spectaculaire tant sur le plan clinique que biologique : (cf. le tableau récapitulatif)

- *Sur le plan clinique* : . apyrexie depuis 5 jours.
- . diminution du volume des adénopathies.
- . prise pondérale de 8kg depuis son entrée

(64kg à 72kg).

- *Sur le plan biologique* : . augmentation des leucocytes (2700/mm³).
 . remontée lente des plaquettes(25 000/mm³).
 . hypokaliémie iatrogène (due aux injections itératives de cortisone) ayant nécessité du sirop de potassium.
 . disparition de la cytolyse hépatique.
 . le myélogramme de contrôle note l'absence de leishmanies et la disparition des signes d'activation macrophagique.

A noter, aux 9ème et 10ème jours du traitement par GLUCANTIME*, l'apparition d'une bradycardie (60/mn et 61/mn), spontanément résolutive sans modification thérapeutique, que l'on peut mettre sur le compte d'un effet indésirable du traitement par les stibiés.

Devant cette amélioration, Monsieur B. est transféré à l'Hôpital de Saint-Yrieix-La-Perche pour surveillance le 13 Mai 1994.

Pendant son hospitalisation (soit une dizaine de jours), le bilan biologique s'est normalisé avec, notamment, normalisation de la formule sanguine portant sur les 3 lignées (leucocytes : 5800/mm³ dont 42% de neutrophiles; hémoglobine : 11,8g/100ml ; plaquettes sanguines : 259 000/mm³) et l'obtention d'une kaliémie normale.

A noter, la survenue d'une hypertension artérielle nécessitant la mise sous inhibiteur calcique (AMLOR*).

Du 1er au 9 Juin 1994, une nouvelle hospitalisation au CHU de Limoges est faite en vue de la réalisation d'un myélogramme de contrôle (soit 3 semaines après l'arrêt du traitement antiparasitaire).

A son entrée, il est constaté une fonte musculaire importante avec perte pondérale de 12kg en 3 semaines, la persistance d'une pointe de rate à la palpation et des adénopathies axillaires.

Le bilan biologique est normal, si ce n'est une discrète insuffisance rénale (créatininémie à 110 µmols/l ; urée à 10,4mmol/l), une augmentation des gammaGT à 138UI/l et une kaliémie à la limite inférieure de la normale. Les hormones thyroïdiennes sont normales.

Le myélogramme est normal avec l'absence de parasite intramédullaire.

Devant cet amaigrissement, un scanner abdominal est demandé qui ne montre principalement qu'un aspect hétérogène de la partie externe de la rate.

L'échographie abdominale est normale.

Après avis auprès du Service de Pharmacovigilance, le GLUCANTIME* n'est pas responsable de l'atrophie musculaire (aucun cas n'est relevé dans la littérature) et l'on peut, de ce fait, rapporter l'amaigrissement à un effet secondaire des injections de corticoïdes.

Le 12 Juillet 1994, Monsieur B. est vu en consultation au CHU de Limoges. L'état général est satisfaisant et Monsieur B. a recouvré un appétit normal et il existe une reprise pondérale. L'examen clinique est normal, hormis la persistance de l'adénopathie sous-angulo-maxillaire gauche connue depuis des années, préalablement à la survenue de la leishmaniose.

Pendant deux ans, Monsieur B., habitant en CORSE, y sera suivi régulièrement par son médecin traitant.
Depuis 1994, l'évolution est très favorable et la parasitose n'a pas récidivé.

Lors d'un passage en HAUTE-VIENNE, en Octobre 1996, Monsieur B. est venu en hospitalisation de jour à l'Hôpital de Saint-Yrieix-La-Perche et l'examen clinique, comme le bilan biologique, se sont avérés rassurants puisque normaux.

AU TOTAL :

Il s'agit de la survenue d'une leishmaniose viscérale chez un patient de 82 ans, résidant en CORSE, sans antécédents particuliers, à sérologie VIH négative, mais possédant un chien porteur de la maladie et vraisemblable réservoir de la parasitose.

Le diagnostic de leishmaniose s'est fait chez le chien a posteriori, après que Monsieur B. ait connu sa maladie. En effet, depuis quelques semaines, le chien présentait aussi une altération de l'état général avec " une grande fatigue ".

Le diagnostic a été réalisé par la méthode sérologique d'immuno-fluorescence indirecte positive, comme Monsieur B. à 1/640ème.

Monsieur B. a bénéficié d'un traitement classique par GLUCANTIME* à la posologie de 20mg/kg/jr durant trois semaines.

Le traitement a été bien supporté tant cliniquement que biologiquement et la bradycardie survenue au 9ème jour après le début du traitement a été spontanément résolutive et n'a pas entraîné de modifications thérapeutiques.

Une seule cure d'antimoine aura suffi à l'obtention de la guérison, comme en témoigne l'absence de parasites au myélogramme de contrôle.

Après deux ans de suivi, Monsieur B. va bien. Il vit toujours en CORSE et son état général est satisfaisant, sans récurrence à ce jour.

Le chien a bénéficié de plusieurs cures de GLUCANTIME*, devant la survenue de plusieurs récurrences. Mais, il est décédé en début d'année 1997.

B - LA LEISHMANIOSE

B - LA LEISHMANIOSE

1) DEFINITION

La leishmaniose est une maladie parasitaire transmissible, occasionnée par des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*, de la famille des trypanosomidés.

La transmission à l'homme et à divers mammifères s'effectue par l'intermédiaire d'un diptère : le phlébotome.

Classiquement, l'on distingue les leishmanioses tégumentaires et une forme générale, la leishmaniose viscérale qui correspond à la dissémination du parasite aux organes profonds du système réticulo-histiocytaire.

A ce jour, l'on estime que 12 millions de personnes sont infectés à travers le monde avec 400 000 nouveaux cas annuels dans 80 pays et une recrudescence de la maladie chez les patients infectés par le VIH.(7, 24)

2) HISTORIQUE

C'est CUNNINGHAM en 1885 qui reconnaît pour la première fois " des organismes parasitaires particuliers contenant des spores " ; ce sont, en fait, des macrophages parasités.

Il faudra attendre 1903 pour que LEISHMAN suspecte la présence d'infections à trypanosomes en isolant le parasite dans la rate d'un soldat des INDES décédé en ANGLETERRE. Il reconnaît ainsi la similitude des corpuscules décrits chez des malades atteints de la " maladie noire " (kala-azar) avec les corps arrondis observés dans certaines trypanosomoses.

DONOVAN, la même année, décrit " les corpuscules dans des infections à trypanosomes " en isolant le parasite chez un enfant.

Finalement, ROSS décrit les parasites et les baptise " *Leishmania donovani* ".

NICOLLE, en 1909, donne le nom de *Leishmania infantum* à l'organisme causant le kala-azar méditerranéen, car atteignant essentiellement les enfants à cette époque, et fait le rapprochement entre les parasites viscéraux et cutanés de l'Ancien Monde, tandis que VIANNA décrit *Leishmania braziliensis* en AMERIQUE LATINE.

La leishmaniose viscérale méditerranéenne a été signalée dans le bassin méditerranéen pour la première fois en TUNISIE, en 1908, par LAVERAN, soit 5 ans après l'individualisation clinique de la maladie.(61)

En FRANCE, les premiers cas indiscutablement autochtones datent de 1923 et sont dus au protozoaire de l'espèce *Leishmania infantum*, responsable de leishmaniose viscérale et, plus rarement de leishmaniose cutanée métropolitaine.

3) EPIDEMIOLOGIE

3.1 - Agents pathogènes :

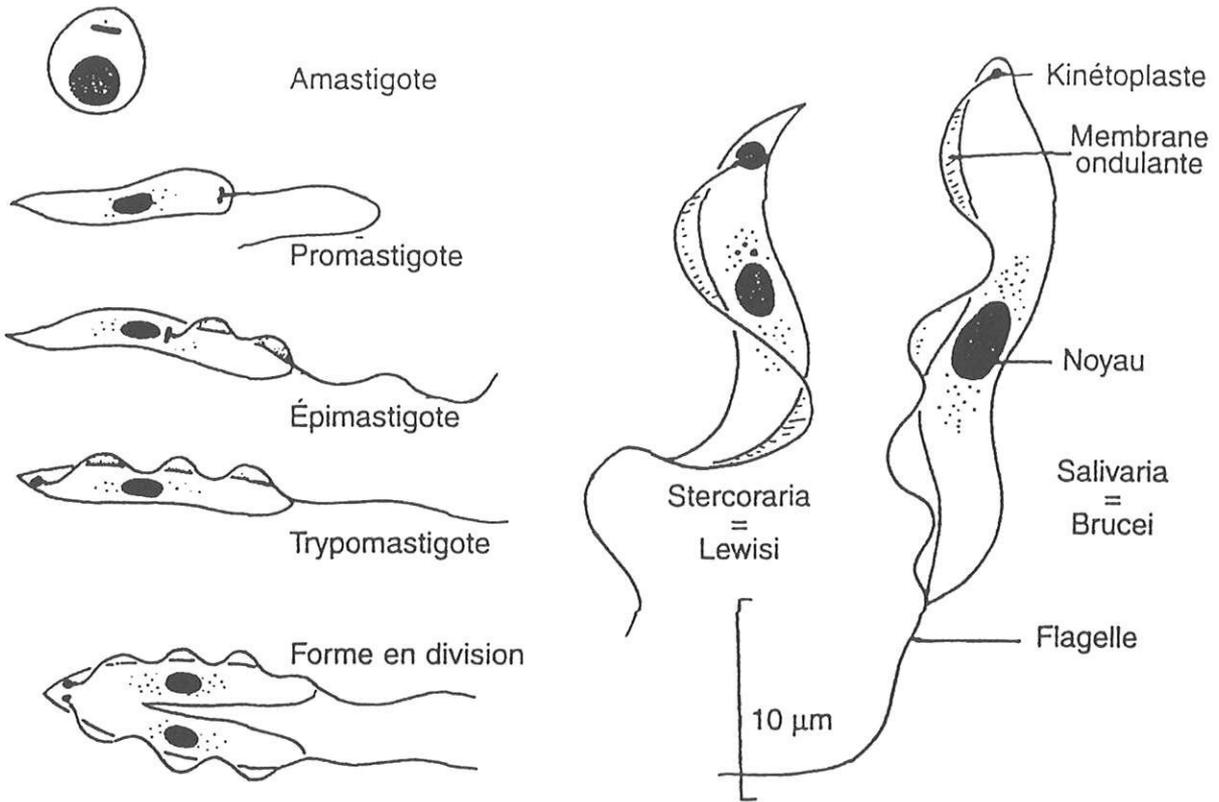
Le parasite responsable de la leishmaniose, parasite du genre *Leishmania*, est un protozoaire flagellé dont il existe une trentaine d'espèces.

Le genre *Leishmania* est caractérisé par l'évolution en deux stades :

- la forme amastigote = immobile à l'intérieur des cellules du système réticulohistiocytaire des vertébrés ou dans les cellules de culture des tissus, petit corpuscule ovoïde de 2 à 6 µm de diamètre dans le plus grand axe renfermant un noyau sphérique et un kinétoplaste au niveau duquel l'on peut voir inconstamment l'amorce d'un embryon de flagelle, le rhizoplaste intracellulaire.

- la forme promastigote = mobile, nettement plus grande, 15 à 20 µm, allongée, et présentant un kinétoplaste en position antérieure par rapport au noyau.

Le flagelle qui émerge à la partie antérieure possède une portion libre importante lui conférant une grande mobilité.



Morphologie des trypanosomidés.

	Sous-genre <i>Leishmania</i>		Sous-genre <i>Viannia</i>	
Ancien Monde	<i>L. donovani</i>	<i>L. tropica</i> <i>L. major</i> <i>L. gerbilli</i> <i>L. arabica</i> <i>L. aethiopica</i>		
Nouveau Monde		<i>L. infantum</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. amazonensis</i>	<i>L. guyanensis</i> <i>L. naiffi</i> <i>L. lainsoni</i>	<i>L. braziliensis</i>
Clinique	Leishmaniose viscérale	leishmaniose cutanée		leishmaniose cutanéomuqueuse

Principaux complexes phénétiques de *Leishmania* répartis selon le sous-genre, l'aire géographique et l'expression clinique.

Leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde. D'après OMS, 1990

Parasite	Réservoir	Autres vertébrés	Manifestations cliniques	Répartition géographique
- <i>L. (L) tropica</i> Wright 1903	Homme	Chien, rat	Ulcères cutanés secs	De l'Inde au Maroc, régions sèches
- <i>L. (L) killicki</i> Rioux et al. 1986	Homme		Ulcères cutanés	Tunisie
- <i>L. (L) aethiopica</i> Bray et al. 1973	Damans		Formes cutanées diffuses	Ethiopie, Kenya, Yemen (régions montagneuses)
- <i>L. (L) major</i> Yakimoff et Schokhor 1914	Gerbillidés		Ulcères humides	Asie centrale, Moyen Orient, Afrique du nord, Sahel
Uniquement chez les animaux				
- <i>L. (L) gerbilli</i> Wang et al. 1964	<i>Rhombomys opimus</i>			Mongolie
- <i>L. (L) arabica</i> Peters et al. 1986	<i>Psammomys obesus</i>	Chiens		Arabie

Leishmanioses viscérales. D'après OMS, 1990

Parasite	Réservoirs	Autres animaux infectés	Manifestations cliniques	Répartition géographique
- <i>L. (L) donovani</i> Ross 1903	Homme	Rat	Kala-azar indien	Inde, Népal, Bangladesh, Chine de l'Ouest, Irak, Arabie Saoudite, Soudan, Éthiopie, Kenya, Yemen
- <i>L. (L) infantum</i> Nicolle 1908	Chien	Canidés sauvages	Kala-azar infantile Ulcères cutanée Kala-azar infantile	De la Chine à l'Espagne Afrique du nord, Soudan
- <i>L. (L) chagasi</i> Cunha et Chagas, 1937 (synonyme de l'espèce précédente)		Canidés sauvages	Quelques formes cutanées	Par foyers, dans toute l'Amérique du Sud

Leishmanioses tégumentaires américaines. D'après OMS, 1990

Parasite	Réservoir	Autres animaux infectés	Manifestations cliniques	Répartition géographique
Sous-genre Leishmania complexe <i>Le mexicana</i>				
<i>L. (L) mexicana</i> Biagi 1953	Rongeurs		Ulcère des chicleros	Du Texas à l'Amérique centrale
sp Rep dominicaine	inconnu		Ulcères diffus	République dominicaine
<i>L. (L) amazonensis</i>	Rongeurs		Ulcères, parfois diffus	Bassin amazonien et façade atlantique du Brésil, Amérique centrale
* <i>L. pifanoi</i> Medina et Romero 1959			Ulcères diffus	Venezuela, Équateur?
* <i>L. garnhami</i> Scorza et al. 1979			Ulcères cutanés	Venezuela
<i>L. venezuelensis</i> Bonfante Garrido 1984			Petits ulcères proéminents	Venezuela
Uniquement chez les animaux complexe <i>mexicana</i>				
- <i>L. (L) aristidesi</i> Lainson et Shaw 1979	Rongeurs Marsupiaux			Panama
- <i>L. (L) enrietti</i> Muniz et Medina 1948	Cobayes			Brésil (Parana)
- <i>L. (L) deanei</i> Lainson et Shaw 1977	Coendous			Brésil (Piaui, Para)
- <i>L. (L) hertigi</i> Herrer 1971	Coendous			Panama, Costa Rica
Sous-genre Viannia Lainson et Shaw 1987				
- <i>L. (V) braziliensis</i> Vianna 1911	inconnu	Rongeurs Marsupiaux Chien	Lésions cutanées ou cutanéomuqueuses	De l'Amérique centrale au nord de l'Argentine
- <i>L. (V) guyanensis</i> Floch 1954	Paresseux Tamandua	« pian bois »	Ulcères	Guyanes, est de l'Amazonie
- <i>L. (V) panamensis</i> Lainson et Shaw 1978	Paresseux	Singes Kinkajou	Ulcères cutanés (idem)	De l'Amérique centrale au Pérou, ouest de l'Amazonie
- <i>L. (V) lainsoni</i> Silveira et al. 1987	Agouti Paca		Ulcères cutanés	Brésil (Para)
Uniquement chez les animaux				
- <i>L. (V) naiffi</i> Lainson et Shaw 1989	Tatous		Ulcères cutanés	Brésil (Para, Amazonas, Rondonia)
- <i>L. (V) shawi</i> Lainson et al. 1989	Singes Carnivores Paresseux			Brésil (Para)

* Espèces contestées, considérées quelquefois comme synonymes de *Le amazonensis*.

Formes cliniques et répartition géographique des leishmanioses tégumentaires

Espèce de leishmanie	Forme clinique	Évolution	Principaux pays d'endémie
ANCIEN MONDE			
<i>L. (L.) infantum</i>	LC*	1 à 3 ans	Bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Asie centrale
<i>L. (L.) tropica</i>	LC	5 à 14 mois	Zones urbaines d'Asie centrale, de Méditerranée orientale, de Tunisie, du Maroc, d'Éthiopie
<i>L. (L.) major</i>	LC	1,5 à 8 mois	Zones rurales d'Asie centrale, du Moyen-Orient, d'Afrique du Nord, de l'Ouest et de l'Est
<i>L. (L.) aethiopica</i>	LC, LCD* LCM*		Hauts plateaux d'Éthiopie, du Kenya, de Tanzanie
NOUVEAU MONDE			
<i>L. (L.) mexicana</i>	LC, LCD*	< à 3 mois	Amérique centrale, Texas
<i>L. venezuelensis</i>	LC		Zones urbaines du Venezuela, Guyane
<i>L. (V) guyanensis</i>	LC	6 à 18 mois	Nord-Est de la Forêt amazonienne (Guyanes, Surinam, Brésil, Colombie)
<i>L. (V) panamensis</i>	LC LM	6 à 18 mois Chronicité	Zones forestières de Colombie, du Venezuela, d'Amérique Centrale, d'Équateur
<i>L. (V) peruviana</i>	LC		Zones semi désertique du Pérou et d'Équateur (1 200-3 000 m d'altitude)
<i>L. (V) lainsoni</i>	LC		Brésil
<i>L. pifanoi</i>	LC LCD	6 à 18 mois Chronicité	Venezuela
<i>L. (L) amazonensis</i>	LC LCD	6 à 18 mois Chronicité	Forêt amazonienne Guyane
<i>L. (V) braziliensis</i>	LC LCM	6 à 18 mois Chronicité	Zones forestières d'Amérique latine du Costa Rica au Brésil
<i>L. (L) chagasi</i>	LC**		Amérique latine

L. : *Leishmania*.

LC : Leishmaniose cutanée.

LCM : Leishmaniose cutané-muqueuse.

LCD : Leishmaniose cutanée diffuse.

LCR : Leishmaniose cutanée récidivante.

* : manifestation rare.

** : considéré par certains auteurs comme variant de *L. infantum* importé en Amérique latine par les chiens des conquistadors.

3.2 - Cycle :

La leishmaniose est une infection qui atteint l'Homme, les canidés différents mammifères dans tous les continents, exceptée l'AUSTRALIE.

La maladie se transmet quand une femelle phlébotome ingère des amastigotes avec le sang pris chez un animal infecté. Ceux-ci se multiplient sous forme de promastigotes, par division binaire, dans la partie médiane ou terminale de l'intestin des diptères puis migrent dans les glandes salivaires et sont déposés sous la peau d'un nouvel hôte par régurgitation à l'occasion de la piqûre par l'insecte infecté.

La forme promastigote est très nocive pour les mammifères en raison de leur résistance au complément et aux mécanismes microbicides des macrophages.

Après leur pénétration dans les macrophages par phagocytose, les promastigotes s'établissent dans des vacuoles de phagocytose où ils se transforment en amastigotes.

L'Homme se contamine lorsqu'il pénètre ce cycle. Le chien domestique infecté constitue un réservoir urbain et rural important et la leishmaniose canine est très répandue dans le Monde.

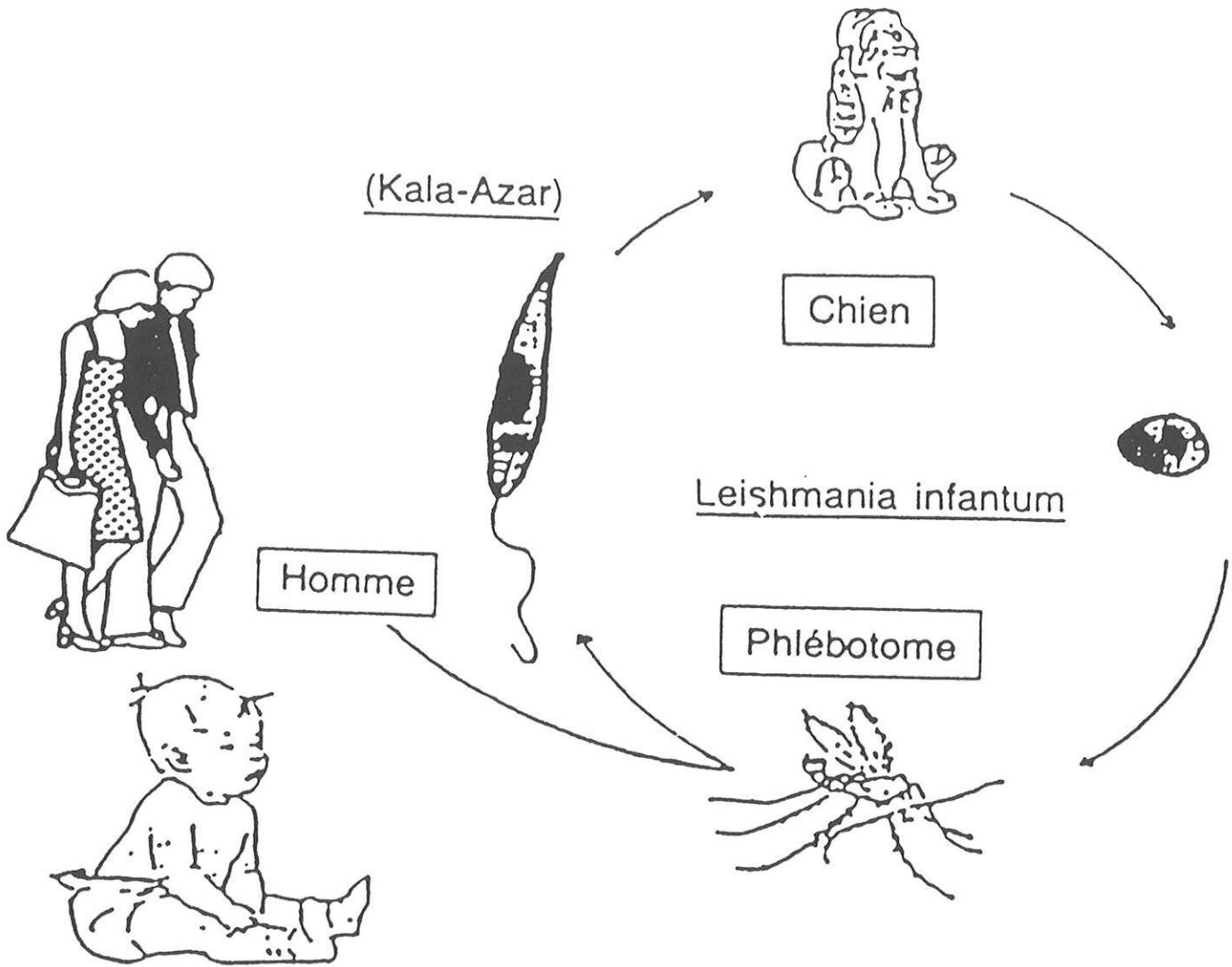
En zone endémique, la piqûre infectante du phlébotome, porteur du parasite, représente le mode habituel de contamination.

Des cas exceptionnels de transmission transplacentaire (3 cas dans le Monde à ce jour) et par transfusion sanguine ont été néanmoins rapportés dans la littérature. Tout récemment, l'échange de seringues usagées a été incriminé pour expliquer l'atteinte élevée de toxicomanes intraveineux en ESPAGNE.(2)

3.3 - Réservoirs :

Les hôtes réservoirs principaux sont :

- L'Homme dans les foyers indiens, au SOUDAN et en ETHIOPIE lors des épidémies.



Cycle de la leishmaniose viscérale méditerranéenne à *L. infantum*.

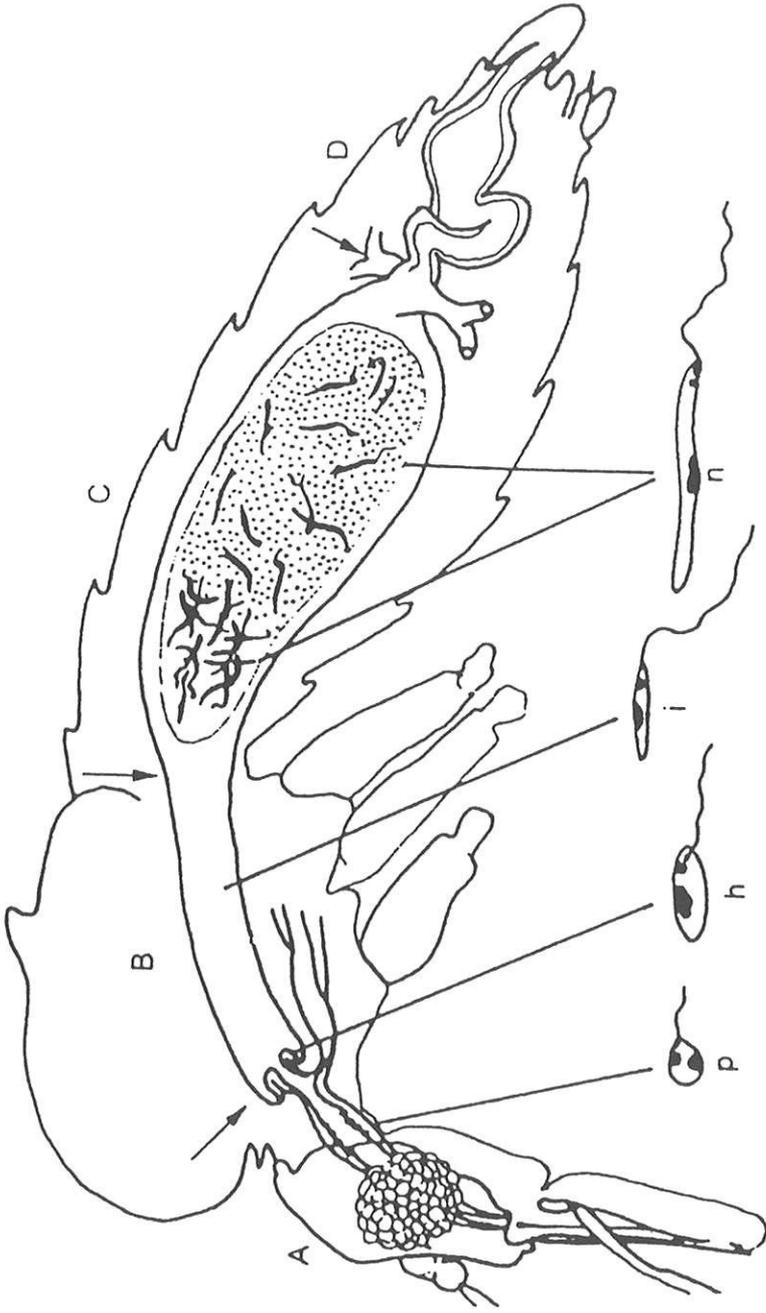


Schéma de l'intestin d'un phlébotome indiquant les zones de formation des morphotypes de *Leishmania*. Les flèches indiquent les subdivisions du tube digestif. A. oesophage. B. estomac. C. intestin moyen. D. intestin postérieur. Le sang dans l'intestin moyen est enveloppé dans la membrane péritrophique (ligne). n : promastigote infectant; i : promastigote; h : forme hapto-
monad; p : paramastigote.

Leishmanies et phlébotomes: cycle et transmission.

- Domestiques ou péridomestiques = chien, rat de maison.
- Sauvages dans l'Ancien Monde = canidés sauvages (chacal, loup, renard), rongeurs (rat des champs), daman (mammifère rencontré en AFRIQUE et ASIE MINEURE, ressemblant à un lapin).
- Sauvages dans le Nouveau Monde = paresseux (AMERIQUE DU SUD), opossum, rongeurs.

En FRANCE, la parasitose est une anthroponose, dont le chien est l'hôte vertébré habituel.(17)

3.4 - Vecteur :

C'est l'agent transmetteur du parasite. Le vecteur de la leishmaniose est le phlébotome, diptère de la famille des psychodidés. Il présente la morphologie d'un moustique de très petite taille (2 à 4 mm à l'âge adulte).

C'est un moucheron des pays relativement secs et chauds, très sédentaire (rayon de vol =50 à 100 mètres). Ses larves se développent dans le sable, les fissures des pierres, les failles rocheuses, les crevasses de trous d'arbres et il se nourrit de déjections d'insectes ou de lézards et de débris végétaux en décomposition.

Leur activité est essentiellement vespéronocturne et, seules les femelles sont hématophages.

Deux genres appartenant à la famille des *phlebotominae* sont les principaux vecteurs = . *Phlebotomus* (Ancien Monde)
 . *Lutzomyia* et *Psychodopygus* (Nouveau Monde)

La reconnaissance du statut de vecteur implique que l'insecte incriminé permette la multiplication des parasites dans son tube digestif, qu'il soit porteur des formes infectantes, qu'il pique l'Homme et les réservoirs.

Les phlébotomes impliqués dans la transmission des leishmanioses

Genres	Sous-genres	Espèces de leishmania transmises
Ancien Monde : <i>Phlebotomus</i>	Phlébotome	<i>major</i>
	Paraphlébotome	<i>tropica</i> <i>donovani</i> (<i>major</i>)
	Synphlébotome	<i>donovani</i> (<i>major</i>)
	Larrousius	<i>infantum</i> <i>aethiopicum</i>
	Adlerius	<i>infantum</i>
	Euphébotome	<i>donovani</i>
Nouveau Monde : <i>Lutzomyia</i>	Lutzomyia	<i>chagasi</i> <i>mexicana</i> (<i>souche texane</i>)
	Nyssomyia	<i>mexicana</i> <i>amazonensis</i> <i>venezuelensis</i> <i>braziliensis</i> <i>guyanensis</i> <i>panamensis</i>
	Psychodopygus	<i>braziliensis</i> (<i>panamensis</i>)
	Helcocyrtomyia	<i>peruensis</i>
	Pintomyia	(<i>braziliensis</i>)

Les voies de transmission secondaires, géographiquement limitées ou incertaines sont entre parenthèses.

3.5 - Répartition géographique :

- Dans les foyers primaires = la maladie atteint essentiellement des animaux sauvages (rongeurs...) et les cas humains apparaissent sporadiquement avec localement des poussées épidémiques dues à des modifications de milieu et de comportement.

- Dans les foyers secondaires = la maladie est encore animale mais touche les animaux proches de l'homme sur un mode endémique.

- Dans les formes tertiaires = il s'agit d'une affection exclusivement humaine. Elle évolue sur un mode endémique avec des poussées épidémiques.

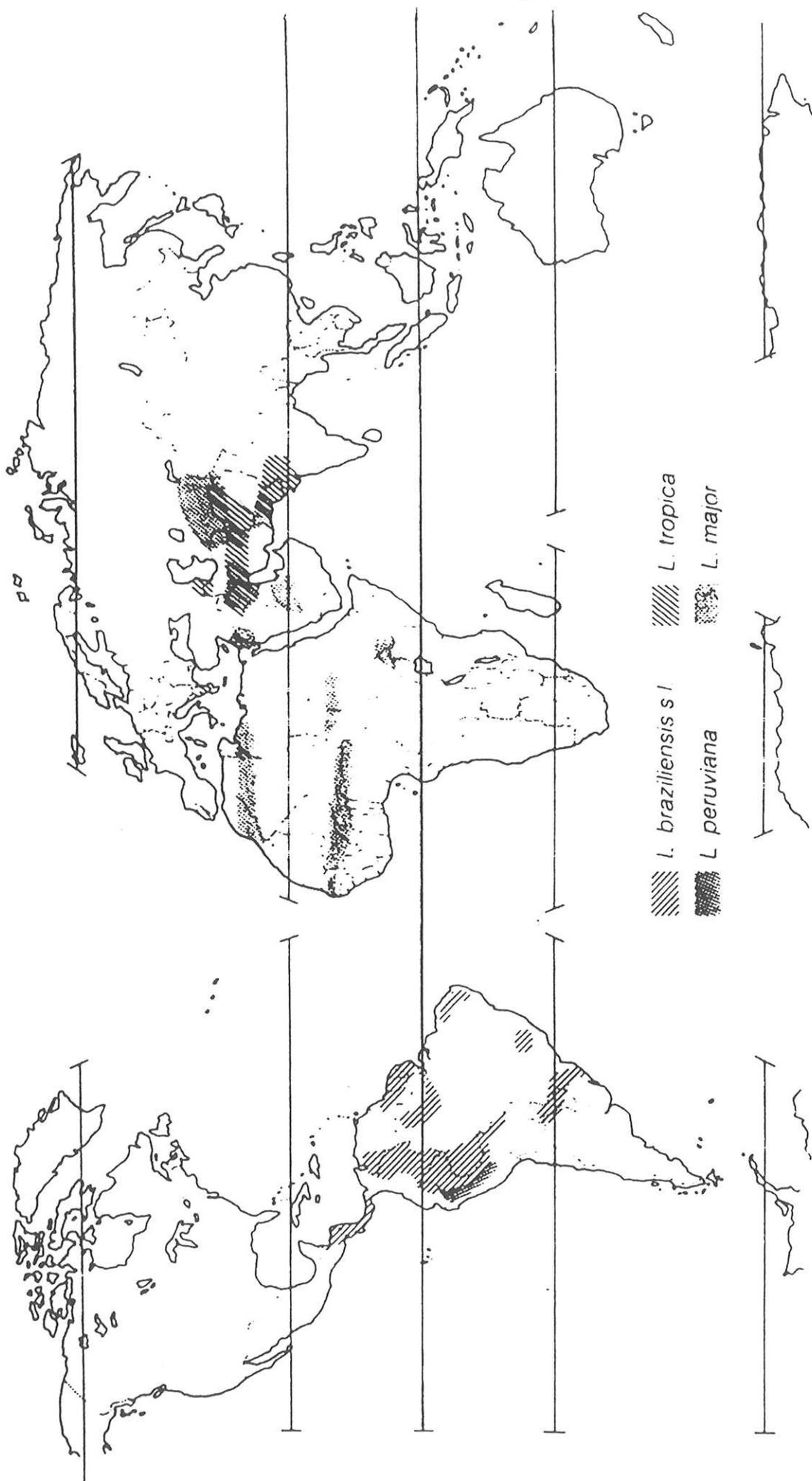
3.5.1 - Leishmaniose viscérale :

D'un point de vue épidémiologique et clinique, l'on peut opposer trois types de leishmaniose viscérale =

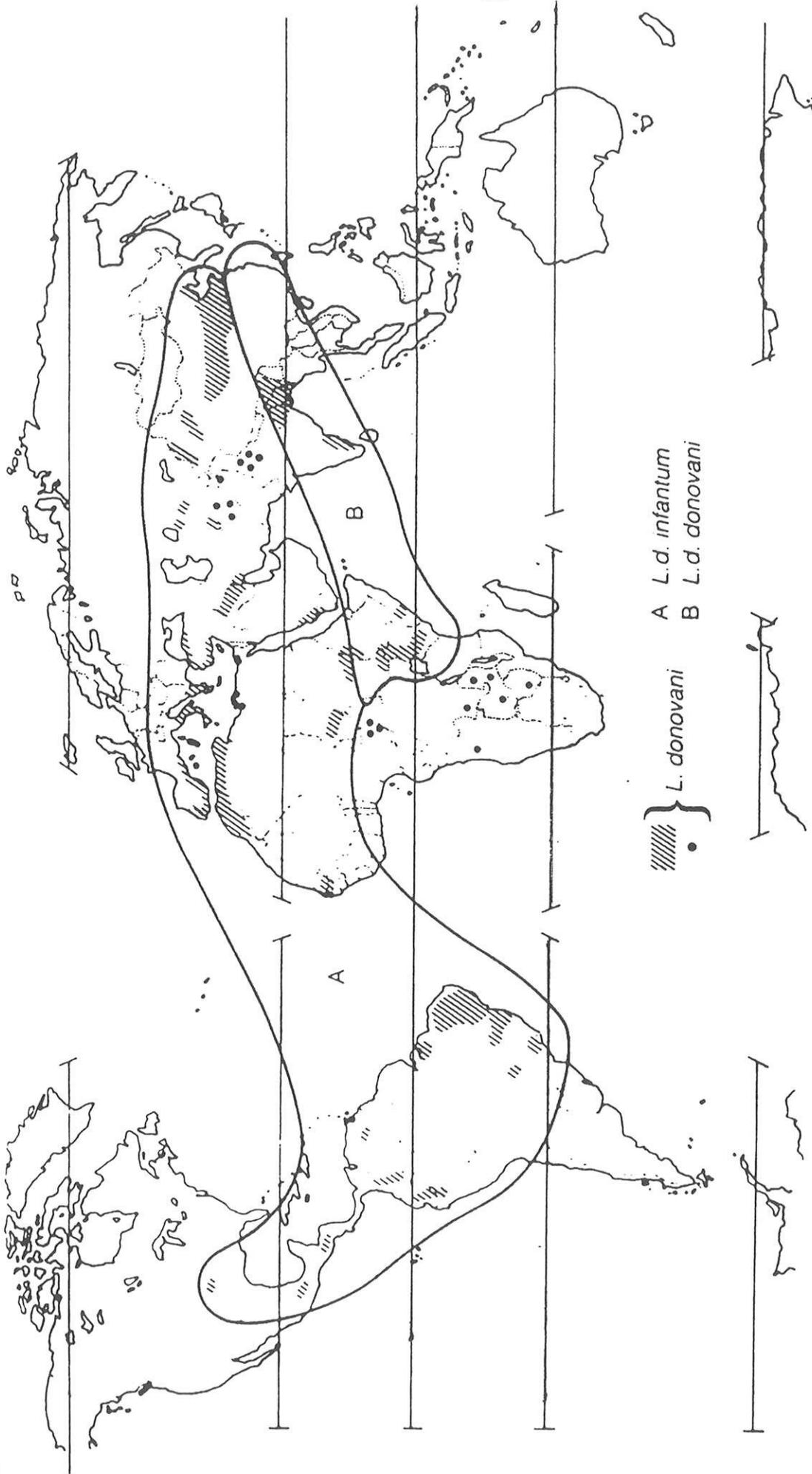
- Le type méditerranéen avec le kala-azar chinois, méditerranéen et africain. Epidémiologiquement, ils constituent des foyers primosecondaires et cliniquement, l'expression cutanée est insignifiante.

- Le type indien avec le kala-azar indien et centre-est africain qui sévit selon le mode endémoépidémique interhumain et s'accompagne de lésions cutanées ou muqueuses très importantes.

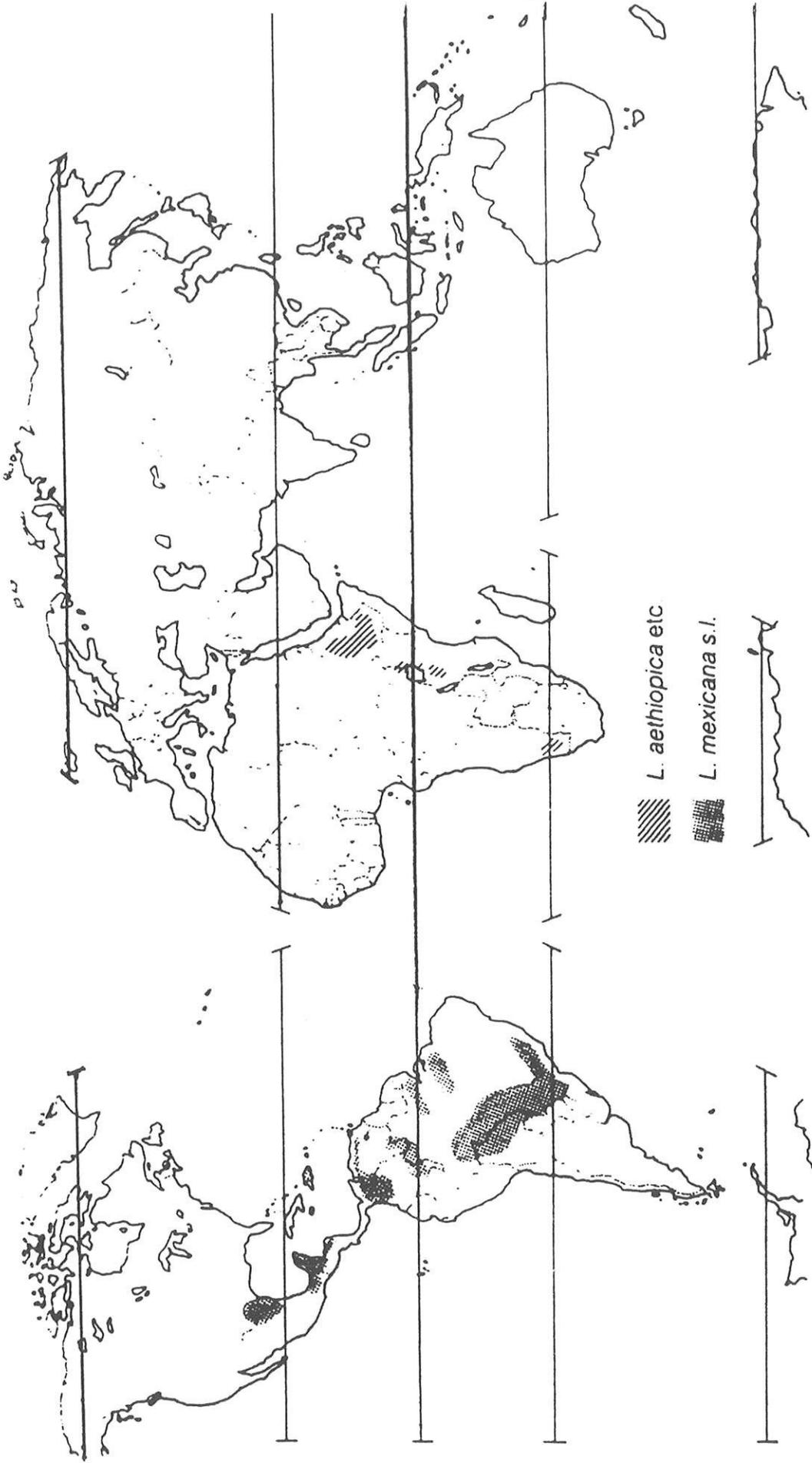
- En AMERIQUE DU SUD, faible nombre de cas de leishmanioses viscérales, dues à *L.infantum*, anciennement *L.chagasi*.



Distribution mondiale de L. (V) braziliensis s.l., L. (L) major, L. (L) tropica et L. (V) peruviana.



Distribution mondiale de L. (L.) infantum et de L. (L.) donovani.



Distribution mondiale de L. (L) aethiopica et L. (L) mexicana

3.5.2 - Leishmaniose tégumentaire :

Classiquement, il est distingué les leishmanioses cutanées pures de l'Ancien Monde (Bassin Méditerranéen, Proche-Orient, Moyen-Orient, Inde, Afrique noire) et les leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses du Nouveau Monde (Amérique du Sud, des USA (Texas) jusqu'en Argentine).

Dans le Monde, la poussée des cas de leishmaniose est principalement dûe à une prolifération des insectes vecteurs (abandon de la lutte antipaludique en INDE par exemple), modifications écologiques (pénétration de la forêt amazonienne, mise en valeur des terres arides).

3.6 - Répartition géographique en FRANCE et dans les autres pays méditerranéens et prévalence :

En FRANCE, la leishmaniose viscérale est retrouvée en CORSE et dans le Midi méditerranéen, avec deux foyers principaux :

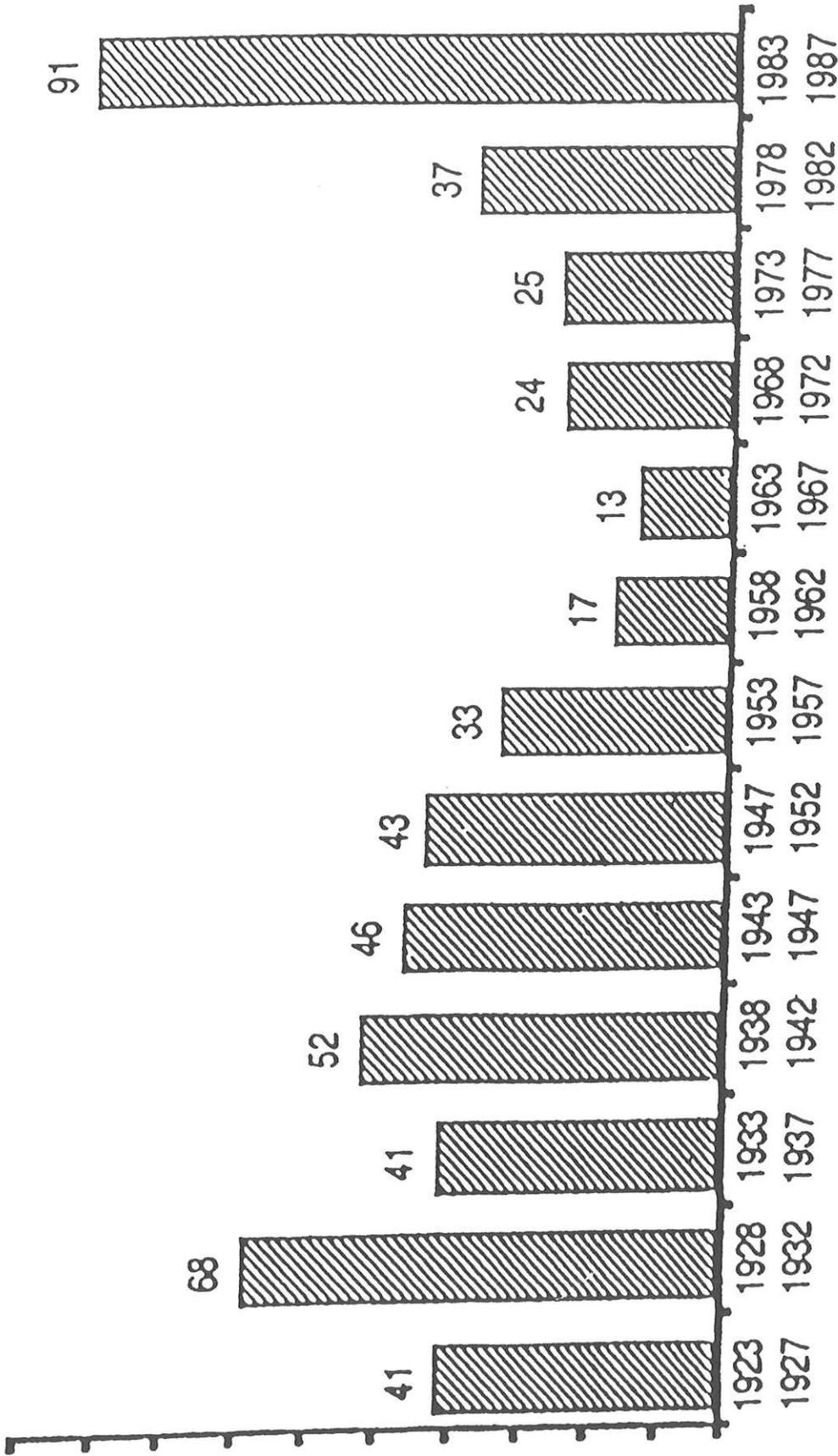
- à l'Ouest du Rhône : Roussillon - Languedoc - Cévennes.
- à l'Est du Rhône : de la frontière italienne en remontant jusqu'à la Drôme.

Et à noter, un foyer endémique dans la région de Marseille, surtout dans les collines boisées périurbaines.(38)

Les premiers cas rapportés en FRANCE datent de 1923. De 1923 à 1987, 531 cas de leishmaniose ont été diagnostiqués. Mais, ce nombre est sous-évalué car il ne tient pas compte des maladies contractées en FRANCE et dont le diagnostic s'est fait dans le lieu de domicile permanent du sujet.

D'après l'évolution de la parasitose suggérée par le tableau, l'on constate que jusque dans les années 50, le nombre de cas annuels était stable, soit une dizaine de cas par an.

Ensuite, la courbe fléchit pendant les années 50 et 60. Ceci peut être expliqué par la raréfaction de la population canine, l'utilisation large du DDT,



Evolution du nombre de cas de kala-azar relevés en Provence de 1923 à 1987 (531 cas en 64 ans).

la survenue d'un grand froid en 1956 ne convenant pas à la survie du phlébotome.

Après ces années de baisse, l'on remarque une recrudescence très nette à partir des années 70, semblant liée à la survenue de la maladie chez les immunodéprimés (le premier cas a été décrit, dès 1979, chez un patient ayant subi une transplantation rénale) et à l'augmentation de l'enzootie leishmanienne.(61)

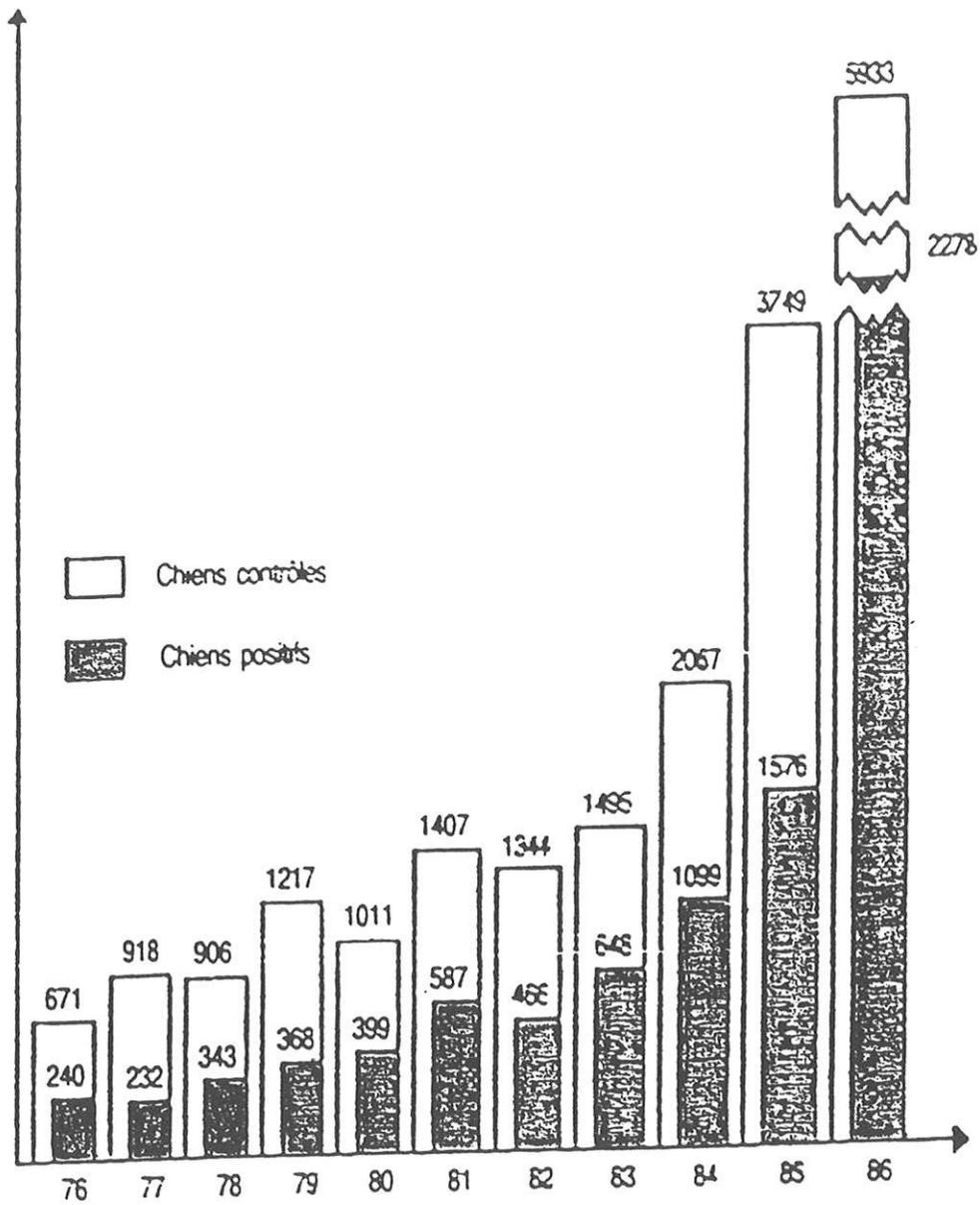
En effet, par le simple biais du dépistage sérologique passif chez le chien, il est détecté dans la région marseillaise plus de 2 000 cas de leishmaniose canine par an(61) avec une incidence de transmission à l'homme de l'ordre de 1%.(17)

De plus, il est important de noter la fréquence des infections inapparentes chez le chien : 30% des chiens sont séropositifs en FRANCE méridionale pour la leishmaniose et plus de la moitié d'entre eux sont asymptomatiques. Or, les chiens asymptomatiques infectent les phlébotomes avec la même fréquence que les chiens symptomatiques ; d'où l'importance des dépistages dans la population canine.

De plus, la leishmaniose viscérale apparaît fréquemment chez des sujets présentant un terrain particulier sur le plan immunitaire. Depuis 1979, des cas de leishmaniose viscérale sont régulièrement signalés chez des sujets à immunodépression induite, le plus souvent par corticothérapie.

LEISHMANIOSE VISCERALE ET IMMUNODEPRESSION (61)

. Transplantation rénale	1 cas. 1979. LANCET.BROECKERT
. Corticothérapie au long cours	1 cas. 1979. QUILICI
. Splénectomie	1 cas. 1979. QUILICI
. Maladie de Cröhn	1 cas. 1981. TRONCY
. Leucémie aigüe lymphoblastique	1 cas. 1981. GASTAUT.Nouvelle Presse Médicale



Contrôle sérologique de la population canine dans l'agglomération marseillaise.

. Leucémie aigüe	1 cas. 1983.
. Lupus érythémateux	1 cas)1987
. Hémopathie	2 cas)American Journal of
. Transplantation rénale	3 cas)Medicine

Sur 36 cas documentés, il est noté 63% de leishmaniose viscérale survenant sur un terrain " fragilisé ", comme une corticothérapie au long cours, une chimiothérapie, une sérologie VIH positive.(61)

Le syndrome d'immunodépression résultant de l'infection par le VIH a entraîné, dans certaines régions d'endémie leishmanienne, l'apparition de cas de coinfection.

En 1985, une première observation rapportait une leishmaniose viscérale dans un cas de préSIDA et, dès 1986, le nombre de cas de coinfection LV/VIH se multipliait. Un article de J.P. DEDET, paru en 1995, en recense 239 publiés à ce jour.(25)

La coinfection par le VIH ne concernait que 15% des patients en 1986-1987; elle atteint 32% en 1988-1993.(10)

Une étude épidémiologique, menée dans les ALPES-MARITIMES de 1985 à 1992, rapporte 65 cas de leishmaniose viscérale dont 56 étaient autochtones soit 86%. Depuis 1986, dans ce même département, le nombre de coinfection leishmaniose-SIDA représente 30% du nombre total de leishmaniose viscérale.(45)

Dans nos régions, ceci peut expliquer en partie la relative recrudescence constatée actuellement, associé à l'augmentation de l'enzootie leishmanienne comme nous l'avons vu.

Cette augmentation à plusieurs dizaines de cas annuels en FRANCE est parallèle à celle constatée dans les autres pays du Bassin Méditerranéen, comme au PORTUGAL, à MALTE et en GRECE notamment. Elle est encore plus importante en ESPAGNE et en ITALIE où l'on constate des centaines de cas.(25)

4) PHYSIOPATHOLOGIE

Les promastigotes sont déposés sur la peau dans la goutte de sang prélevée par le phlébotome ; l'inoculation intradermique des formes infectantes du parasite se produit au point de piqûre. Les parasites, rapidement internalisés par les macrophages dermiques, diffusent par voie sanguine à l'ensemble du système réticulohistiocytaire ; les promastigotes se transforment en amastigotes et se multiplient. Ils peuvent rompre la cellule et envahir les macrophages adjacents.

L'hyperplasie réticulohistiocytaire atteint de façon préférentielle la rate, la moelle osseuse, le foie, mais aussi les ganglions lymphatiques et tous les autres tissus lymphoïdes.

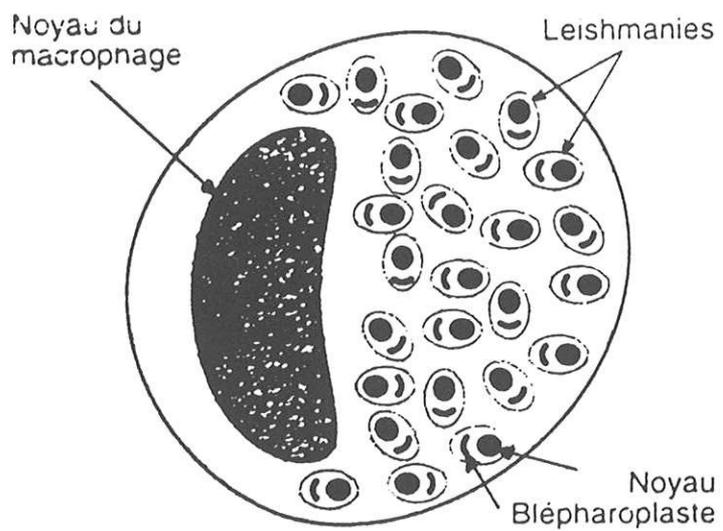
En ce qui concerne la leishmaniose viscérale, la réponse immunitaire est de type humoral avec activation polyclonale des lymphocytes B et production de titres élevés d'anticorps spécifiques du parasite, témoins de l'infection, mais peu ou pas protecteurs.

En outre, il existe un déficit de l'immunité cellulaire, à l'origine de surinfections.

Les macrophages sont des cellules permissives à la multiplication des leishmanies. De plus, les leishmanies interfèrent avec l'expression des fonctions des lymphocytes T auxiliaires CD4 et leur pouvoir pathogène semble être lié à l'expression sélective d'une sous-population lymphocytaire CD4 au détriment d'une autre (TH2 versus TH1) et au jeu interactif des cytokines qu'ils produisent.

Les leishmanies peuvent demeurer de très nombreuses années à l'état quiescent dans les cellules des sujets immunocompétents et n'exprimer leur pathogénicité qu'à l'occasion d'une immunodépression.

Il est relevé le cas d'un sujet récemment greffé en AUSTRALIE développant une leishmaniose à la suite d'une infestation survenue cinq ans plus tôt à MALTE.



Macrophage parasité par des leishmanias.

5) MANIFESTATIONS CLINIQUES

Il existe une variabilité dans l'expression clinique de la maladie qui dépend à la fois de l'espèce leishmanienne responsable et du type de réponse immune cellulaire induite (cf. tableau). Ainsi, l'on distingue classiquement les leishmanioses viscérales et les leishmanioses tégumentaires, dont nous parlerons peu ici car rares en FRANCE.

5.1 - Leishmaniose viscérale :

Elle correspond à la forme générale de la maladie avec dissémination du parasite aux organes profonds du système réticulohistiocytaire.

Elle a été décrite la première fois en Inde sous le nom de kala-azar, signifiant " fièvre noire " en sanscrit.

Classiquement, la leishmaniose viscérale associe une triade symptomatique comprenant : fièvre, pâleur cutanéomuqueuse, splénomégalie.

- L'incubation a une durée variable, de 3 à 6 mois avec des extrêmes allant de 3 semaines à 18 mois. Elle est silencieuse.

Il est même rapporté des périodes asymptomatiques permanentes chez des sujets immunocompétents.

Il est estimé que dans les foyers endémiques du BRESIL et du KENYA, pour un cas patent cliniquement, il existe 5 à 7 porteurs asymptomatiques.

- L'invasion est variable ; le début de la maladie peut être brutal ou progressif mais cependant marqué par l'apparition d'une fièvre dans tous les cas.

- Enfin, la phase d'état où il existe la triade symptomatique typique chez l'enfant, moins caractéristique chez l'adulte :

* la fièvre est typiquement nocturne, intermittente, plus ou moins irrégulière, mais constante, d'allure typhoïdique, survenant par vagues de plusieurs semaines, entrecoupées d'apyrexie. Elle s'accompagne d'une tachycardie.

* la pâleur cutanéomuqueuse, due à l'anémie, se majore progressivement et donne un teint jaune verdâtre sale, aspect " vieille cire ".

* la splénomégalie est précoce et fréquente (80% des cas), avec une rate dure, lisse et indolore, devenant très volumineuse au 3ème mois.

L'abdomen distendu contraste souvent avec la maigreur.

C'est pourquoi l'on décrivait le malade atteint de leishmaniose viscérale comme " un squelette porteur de rate ".(17)

A ces trois symptômes, s'ajoutent plus ou moins fréquemment :

- Une altération de l'état général.
- Une hépatomégalie, moins marquée que la splénomégalie.
- Des micropolyadénopathies superficielles.
- Des signes digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées (50%), cirrhose et hypertension portale.
- Une atteinte bronchique peut se rencontrer et des hémorragies digestives peuvent survenir.

Dans ce cas clinique typique, le diagnostic différentiel se fait avec une hémopathie maligne.

Mais, dans la plupart des cas, ce tableau classique n'est pas toujours retrouvé et l'examen clinique est pauvre ou atypique, trompant le clinicien.

Chez l'adulte, la symptomatologie peut être tronquée = fièvre sans splénomégalie, splénomégalie fébrile sans anémie, splénomégalie non fébrile...

Chez l'enfant, il peut exister des tableaux cliniques trompeurs = fièvre isolée, splénomégalie isolée...

Le diagnostic peut être d'autant plus difficile que la parasitose n'est pas très fréquente dans notre pays et qu'elle est de plus en plus rencontrée chez les sujets immunodéprimés, notamment les patients VIH positifs.

Dans ces cas, des symptômes cliniques atypiques sont observés : l'hépatosplénomégalie et les adénopathies sont moins fréquemment rencontrées ; des atteintes digestives et pulmonaires ont été décrites, exceptionnelles chez l'immunocompétent et pouvant être l'unique signe d'appel chez le malade coinfecté par le VIH.

Les signes cliniques habituels sont souvent dissociés chez l'immunodéprimé, voire non retrouvés.

Ainsi, en 1995, une étude rétrospective de 50 cas de coinfection leishmaniose-SIDA dans le sud de la FRANCE montrait, par exemple, que la fièvre était la seule anomalie clinique chez plus d'un sujet sur quatre. Les trois symptômes cardinaux étaient absents chez 10% des patients.(67) Ceci pouvant être expliqué par des localisations inhabituelles du parasite comme des formes digestives, oesophagiennes, rectales, pulmonaires ou médiastinales.

Il est cité le cas d'un sujet VIH positif, apyrétique, dont le diagnostic de leishmaniose viscérale s'est fait fortuitement à l'occasion d'une ponction-biopsie hépatique pratiquée en raison d'une hépatite chronique.(15)

De même, des formes fulminantes ont été décrites chez des sujets VIH positifs.

La forme classique décrite chez l'immunocompétent est le tableau de base des différentes formes géographiques auxquelles peuvent se rajouter localement des symptômes particuliers :

- La forme indienne s'accompagne d'une atteinte tégumentaire fréquente où la peau prend un aspect gris terreux, d'où son nom de kala-azar.

Les leishmanides (lésions dermiques post kala-azar) sont des taches ou lésions nodulaires ou papulaires riches en parasites, apparaissant sur le corps des sujets traités et guéris chez 3 à 10% des patients.

Cette dermite apparaît peu après la régression des symptômes dans les cas africains et disparaît après quelques semaines. Dans la forme indienne, elle apparaît après une période de latence de 1 à 2 ans et peut durer des années créant un réservoir humain persistant.

L'homme est le seul réservoir connu.

- La leishmaniose est-africaine atteint surtout l'adulte jeune. C'est une forme intermédiaire entre la leishmaniose cutanée et la leishmaniose viscérale qui atteint plus souvent les hommes que les femmes.

Les canidés sauvages et les chiens en sont les réservoirs.

- La leishmaniose méditerranéenne appelée, à tort, kala-azar infantile atteint autant les adultes que les enfants de nos jours, surtout l'adulte voyageant en zone d'endémie.

Les chiens, les chacals, les renards sont les réservoirs des parasites.

- Les leishmanioses chinoise et américaine se rapprochent cliniquement du kala-azar méditerranéen mais touchent plus volontiers l'adulte jeune.

Quoi qu'il en soit, la leishmaniose viscérale est une maladie chronique pouvant évoluer plusieurs mois, voire plusieurs années, mais, en l'absence de traitement, l'évolution est fatale avec décès par cachexie, surinfections, hémorragies gastrointestinales.

5.2 - Leishmaniose tégumentaire :

Dans la leishmaniose tégumentaire, les cellules infectées et les parasites restent localisés au site d'inoculation (donnant les leishmanioses cutanées localisées) ou diffusent plus rarement par voie lymphatique ou sanguine vers d'autres territoires cutanés (leishmanioses cutanées diffuses) ou vers les muqueuses de la face (leishmanioses cutanéomuqueuses).

La forme bénigne est représentée par la leishmaniose cutanée localisée évoluant spontanément vers la guérison et correspondant à une réponse immunitaire cellulaire de type TH1. A l'opposé, la forme cutanéomuqueuse représente la forme grave avec dissémination des lésions à l'ensemble du corps, récurrences fréquentes et dont le traitement est peu efficace. La réponse cellulaire est ici de type TH2.

En FRANCE, la leishmaniose tégumentaire a un caractère exceptionnel et il n'est connu que quelques cas de leishmaniose cutanée pure.

5.2.1 - Leishmaniose cutanée pure :

Il s'agit d'affections cutanées pures pour lesquelles il n'y a ni retentissement viscéral, ni troubles protidiques, ni anticorps spécifiques.

Elle correspond à la forme bénigne de l'affection car les lésions sont, en général, limitées, localisées à l'emplacement de l'inoculation, de type ulcéré et évoluant vers la guérison spontanée.

Après une incubation d'un mois, il apparaît une lésion inflammatoire infiltrée au point de piqûre, soit sous forme sèche (placard sclérocroûteux à évolution centrifuge), soit sous forme humide ulcérovégétante. Sa dimension augmente progressivement pour atteindre 0,5 à 10 cm.

Sur le plan histopathologique, c'est un granulome épidermodermique de type histiolymploplasmocytaire avec quelques cellules géantes de type Langhans, pouvant renfermer des leishmanies.

La leishmaniose cutanée localisée évolue de façon chronique, sur plusieurs mois ou années ; la durée de l'évolution dépendant de l'espèce leishmanienne en cause.

Toutes les espèces de leishmanies peuvent en être responsables, y compris les espèces habituellement viscérotropes comme *L. donovani* et *L. infantum*. En FRANCE, l'espèce *L. infantum* peut provoquer le classique " Bouton d'Orient ", alors que les cas étaient rarissimes dans notre pays. Ceci implique donc une surveillance d'autant plus grande qu'il peut exister une viscéralisation secondaire.(9)

L'espèce *L. mexicana*, par exemple, est responsable, en AMERIQUE CENTRALE, de l'ulcère du " chiclero " (ou ulcère du gommier), ouvrier travaillant dans les plantations d'hévéa à la récolte du latex. La lésion peut s'étendre, de proche en proche, et provoquer d'importantes mutilations.

Cependant, la plupart du temps et quelle que soit la durée de l'évolution, la lésion guérit spontanément laissant une cicatrice indélébile.

Dans 10% des cas, il peut y avoir une réactivation locale ultérieurement à la guérison apparente avec la réapparition d'une lésion active au niveau de la cicatrice. De même, ces lésions peuvent se compliquer d'une surinfection ou de lymphangite parasitaire ou microbienne.

5.2.2 - Leishmaniose cutanée diffuse :

Ici, il est question d'une forme grave de leishmaniose tégumentaire car les lésions ont tendance à la dissémination à l'ensemble du corps avec un caractère récidivant.

Cette forme rare et non vue en FRANCE est due aux leishmanies de l'espèce *L. aethiopica* dans l'Ancien Monde et *L. amazonensis* dans le Nouveau Monde. Cependant, chez l'immunodéprimé, les espèces leishmaniennes habituellement responsables de leishmaniose cutanée localisée peuvent provoquer une leishmaniose cutanée diffuse.

La lésion élémentaire est le nodule, au début de petite taille et isolé, puis avec l'évolution de la maladie, en augmentant de taille et en fusionnant, donne de larges plaques infiltrées. Ainsi, ils s'étendent sur le corps dont toutes les parties peuvent être atteintes.

L'évolution se fait dans le sens d'une aggravation par poussées successives, entrecoupées de phases de rémission.

Sur le plan histopathologique, la lésion est un infiltrat dermoépidermique, composé d'histiocytes vacuolisés renfermant de nombreux parasites.

Cette forme est difficile à traiter car rebelle aux antileishmaniens.

5.2.3 - Leishmaniose cutanéomuqueuse

Il existe une forme particulière de la maladie appelée ESPUNDIA, qui constitue une entité concernant exclusivement l'AMERIQUE CENTRALE et l'AMERIQUE DU SUD (surtout au BRESIL), due à l'espèce *L. braziliensis*, et plus rarement aux espèces *L. panamensis* et *L. guyanensis*.

L'affection évolue en deux temps :

- Une primo-invasion cutanée ressemblant à celle de la leishmaniose cutanée localisée, puis après la guérison et un temps de latence plus ou moins long (quelques mois à quelques années), il survient :

- L'atteinte secondaire des muqueuses de la face. Les lésions congestives au départ, s'ulcèrent ensuite et sont très destructrices, entraînant perforation et effondrement de la cloison nasale (la muqueuse nasale est la première touchée), perforation du palais, mutilation faciale très délabrante mettant en jeu le pronostic vital car l'atteinte importante des voies aériennes supérieures peut engendrer une asphyxie et l'atteinte se complique fréquemment de surinfections cutanées.

6) DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

6.1 - Diagnostic biologique de la leishmaniose viscérale :

Il se déroule en trois étapes :

- Signes biologiques d'orientation.
- Diagnostic parasitologique.
- Diagnostic immunologique.

6.1.1 - Signes biologiques d'orientation :

a) Les signes humoraux :

. La vitesse de sédimentation est accélérée, mettant en évidence un syndrome inflammatoire important ; souvent retrouvée supérieure à 50 à la première heure.

. Le protidogramme montre une hyperglobulinémie avec diminution de l'albuminémie entraînant une inversion du rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}} < 1$.

. L'immunoélectrophorèse montre un pic des gammaglobulines polyclonales (par hyperproduction d'immunoglobulines G et M) avec hypoalbuminémie.

b) Les signes hématologiques :

Ils sont la conséquence d'une destruction périphérique importante, associée à l'envahissement médullaire par les parasites.

. L'anémie tout d'abord, évocatrice, fréquente (90% des cas), précoce et marquée. Elle est de type normochrome ou un peu hypochrome, majorée par l'hypervolémie entraînée par la splénomégalie et par le syndrome inflammatoire.

Il existe, de plus, une hémolyse extracorporelle d'origine splénique. Les réticulocytes sont variables, abaissés à modérément augmentés, en fonction de l'atteinte.

. La leucopénie est précoce, souvent importante, portant essentiellement sur les polynucléaires neutrophiles, avec souvent moins de 4 000 globules blancs/mm³, dont moins de 30 à 40% de neutrophiles. Cette granulopénie, si elle est intense, peut se compliquer d'infections opportunistes.

. L'on peut noter aussi une thrombopénie modérée, qui apparaît au cours de l'évolution avec des taux de 100.000 à 150.000 plaquettes sanguines/mm³, voire inférieurs à 50.000/mm³ dans les formes hémorragiques.

Tout ceci réalise la pancytopénie caractéristique, mais non constante au cours du kala-azar.

Le myélogramme, réalisé dans le cadre du bilan de la pancytopénie, montre le plus souvent :

- Une hyperplasie de la lignée érythroblastique, parfois avec des anomalies de maturation discrètes.
- La lignée granulocytaire est le plus souvent normale.
- Le nombre de plasmocytes peut être augmenté.
- Les mégacaryocytes sont en nombre normal.

Ces troubles biologiques ne sont pas spécifiques mais peuvent orienter le diagnostic, encore faut-il avoir en tête la potentialité de la maladie chez un patient peu symptomatique, surtout dans nos régions où la maladie reste rare.

De plus, ce tableau typique peut manquer dans les formes paucisymptomatiques, et n'être pas évocateur chez les sujets VIH positifs par exemple.

Le moment d'apparition de la leishmaniose viscérale au cours de l'infection par le VIH est variable. Pourtant, il existe une baisse importante des défenses immunitaires : 88% ont un rapport T4/T8 inversé et 98% ont moins de 400 CD4.(1, 25)

C'est pourquoi, il est indispensable d'évoquer cette parasitose chez les patients ayant voyagé en zone endémique et présentant une fièvre et/ou une splénomégalie.

Le diagnostic positif se fait à l'aide des examens sérologique et parasitologique, examens fondamentaux dont nous allons parler maintenant.

6.1.2 - Diagnostic parasitologique :

C'est un examen fondamental qui permet la mise en évidence des formes amastigotes intracellulaires dans les macrophages.

Seule la positivité de cet examen apportera sans équivoque la certitude diagnostique absolue.(62)

a) Tout d'abord, est réalisé l'examen direct :

. Le prélèvement nécessaire à la réalisation des frottis est essentiellement obtenu par ponction médullaire : ponction sternale chez l'adulte, au niveau des apophyses épineuses, des crêtes iliaques ou des plateaux tibiaux chez l'enfant.

L'étalement est ensuite coloré au May-Grünwald-Giemsa mettant ainsi en évidence les formes amastigotes de leishmanies dans les cellules monohistiocytaires.

L'examen au microscope est un examen minutieux demandant une certaine expérience et qu'il est nécessaire de répéter avant de conclure à une négativité.

. En FRANCE, le diagnostic parasitologique se fait par le myélogramme, qui est positif dans 90% des cas.

. Dans d'autres pays (comme en INDE), la mise en évidence du parasite à l'examen direct peut se faire par ponction splénique ou hépatique. Cependant, ces examens sont traumatisants et potentiellement dangereux car il existe un important risque hémorragique et sont donc rarement faits en FRANCE.

. Eventuellement, une ponction ganglionnaire peut être réalisée s'il existe des adénopathies.

b) Le parasite peut être mis en évidence à partir du sang veineux périphérique par deux méthodes : *la leucoconcentration* et son dérivé, *la leucocytoconcentration*.

. *La leucoconcentration* :

Elle consiste en un prélèvement de sang veineux sur anticoagulant. Après concentration des globules blancs, l'on procède à l'étalement sur lame puis l'on fixe et colore au Giemsa. La lecture au microscope montre ainsi les parasites.

Si elle est positive, elle éviterait la réalisation de la biopsie de moelle osseuse.(37)

La leucoconcentration est préconisée par l'OMS en 1996 du fait de sa simplicité, de sa rapidité et de son faible coût.

. *La leucocytoconcentration* :

Elle est aussi facile et plus précise. Elle se réalise de même, à partir du sang périphérique et consiste en une concentration des parasites sur la plus petite surface d'une lame porte-objet ; puis, après coloration au Giemsa, l'on procède à l'examen au microscope.

Elle permet de corriger les faux négatifs à la biopsie de moelle osseuse, comme en témoigne cette étude comparative entre les deux méthodes sur 12 patients :

<u>Leucocytoconcentration</u>	<u>Biopsie de moelle osseuse</u>	<u>n</u>
+	+	4
+	-	2
-	+	0
-	-	6

Les résultats positifs de la leucocytoconcentration chez deux patients ont conduit à réexaminer le prélèvement de moelle osseuse et finalement à conclure à la présence du parasite dans la moelle osseuse après une nouvelle étude attentive de la lame.

Ces deux méthodes sont bien tolérées par les patients. Ceci est important car la biopsie de moelle osseuse peut être de réalisation délicate chez les patients VIH positifs notamment, en raison de la faible richesse de la moelle osseuse (36) et il est établi que les parasites passaient dans le sang périphérique chez les sujets immunodéprimés (44).

De plus, ces techniques sont simples, fiables et peu onéreuses, ce qui pourrait conduire à les utiliser à l'avenir en première intention.

c) Secondairement à l'examen direct, une culture du prélèvement sera associée, afin de confirmer le diagnostic et de redresser une cytologie faussement négative ou un résultat erroné : exemple d'une anomalie évoquant à tort le diagnostic de myélodysplasie, présence de débris cellulaires ou du champignon *Histoplasma capsulatum* créant des artéfacts.

La culture se fait le plus couramment sur milieu N.N.N. (Novy-Mac-Neal-Nicolle). La lecture se fait à partir de la première semaine et pendant 21 jours au microscope permettant l'isolement de la souche leishmanienne en cause, l'étude éventuelle de sa sensibilité aux antileishmaniens et son typage. (58)

Si le résultat est négatif, l'on repique la souche dans les mêmes conditions.

d) De plus, une identification de la souche par son profil isoenzymatique (zymodème) devra être réalisée après isolement par culture ou inoculation à l'animal (hamster le plus souvent, dont l'inoculation des produits pathologiques entraîne une infection en quelques semaines), ceci permettant de préciser l'origine de la contamination, les zymodèmes du Bassin Méditerranéen étant différents des zymodèmes africains, et ainsi d'être plus informatifs quant à l'épidémiologie de la maladie.(4)

La parasitologie directe a donc une place fondamentale dans la reconnaissance de la parasitose et peut permettre à elle seule le diagnostic, si elle est positive.

e) Une autre méthode, récente elle aussi, a été mise à contribution pour aider au diagnostic chez l'immunodéprimé : la méthode par PCR (*Polymerase Chain Reaction*).

La PCR consiste en l'amplification d'une séquence d'ADN spécifique à partir d'un échantillon de moelle osseuse.

PIARROUX (59) a réalisé une étude sur 252 patients HIV positifs suspects de leishmaniose viscérale, à Marseille entre Juillet 1992 et Novembre 1994, et a comparé le diagnostic par PCR au myélogramme et à la myéloculture. L'expérience a permis de témoigner de la grande sensibilité de la PCR par rapport .

. au myélogramme	: 82% versus 55%
. à la myéloculture	: 82% versus 55%

et une très bonne spécificité : 97%.

De plus, il apparait que la PCR est un examen fiable même lorsque l'examen direct de moelle osseuse est négatif, comme le montre une étude réalisée entre 1992 et 1993 à Marseille :

Sur 11 patients VIH positifs :

- 4 n'avaient pas d'antécédents de leishmaniose.
- 3 présentaient une rechute.
- 4 étaient en cours de traitement.

Dans 7 cas, la PCR a été confirmée par la mise en évidence des parasites lors d'une nouvelle culture ou d'un nouveau prélèvement.

Dans 3 cas, la clinique, l'évolution et la sérologie étaient en faveur du diagnostic.

Dans 1 cas, le résultat a été considéré comme faux positif.

Vue sa grande sensibilité, si la PCR seule est positive, il conviendra de refaire un prélèvement qui le plus souvent confirmera le diagnostic.

La PCR est une méthode facile, sensible mais coûteuse et donc d'utilisation limitée.

Elle doit être réalisée dans les cas douteux et chez les sujets immunodéprimés où la sérologie est fréquemment mise en défaut étant donné l'immunosuppression : le titre des anticorps est faible, rendant le diagnostic aléatoire. Dans ces cas, les anticorps circulants ne sont présents que dans 40% des cas.(25, 49)

6.1.3 - Diagnostic immunologique :

En effet, le diagnostic parasitologique est couplé au diagnostic immunologique. Depuis de nombreuses années, il a fait la preuve de son intérêt car il permet d'affirmer l'infestation en cas de forte positivité et de suivre la cinétique des anticorps après traitement.

Actuellement, les antigènes utilisés sont des antigènes naturels issus des formes promastigotes obtenues en culture : ce sont des parasites entiers pour les réactions d'immunofluorescence indirecte et d'agglutination ou des lysats de parasites pour les réactions d'immunoprécipitation et les réactions enzymatiques.

. Techniques quantitatives :

Ces techniques permettent de quantifier le taux global d'anticorps antileishmanies présents dans le sérum.

De nombreuses techniques immunologiques ont été appliquées au diagnostic sérologique de la leishmaniose viscérale, ces méthodes détectant

les antigènes parasitaires grâce à une liaison à des anticorps spécifiques, liaison révélée de différentes manières :

a) L'immunofluorescence indirecte :

C'est la méthode la plus employée en raison de sa sensibilité et de sa spécificité.

Ce test consiste à faire réagir les sérums étudiés sur des antigènes. Après incubation, les éventuels anticorps sont révélés par des antiglobulines conjuguées à une substance fluorescente.

Une réaction positive se traduit par une fluorescence jaune/vert prédominant à la périphérie des parasites.

Pour être positif, le taux d'anticorps doit être supérieur à 1/100ème.

Les anticorps apparaissent au 10ème jour et leur négatation se fait entre les 6ème et 18ème mois.(62)

Cette réaction est la première à se positiver et la première à signaler la rechute, suivant de très près l'action du traitement.

Sa spécificité est bonne puisqu'il existe 95% de résultats exacts chez l'immunocompétent.

Les causes d'erreur chez l'homme peuvent être dues à :

- Un paludisme.
- Une trypanosomose (mais, c'est une maladie rare dans nos régions).
- Une tuberculose viscérale.
- Les maladies à autoanticorps (avec la présence d'anticorps antinucléaires, mais le diagnostic différentiel ne devrait pas poser de problème car la fluorescéine a alors une localisation différente).
- Les enfants de moins de six mois.

L'immunofluorescence reste la meilleure réaction de dépistage et de surveillance.(26)

b) L'hémagglutination indirecte :

Elle consiste à mettre en présence diverses dilutions des sérums étudiés et des hématies jouant le rôle de particules inertes à la surface desquelles ont été fixés les antigènes parasitaires solubles.

Cette méthode est d'une grande sensibilité et permet l'utilisation de faibles quantités d'antigènes et la détection de titres élevés d'anticorps.

c) La méthode E.L.I.S.A. :

C'est une technique immunoenzymatique dans laquelle la présence d'anticorps spécifiques est révélée par l'emploi d'antiglobulines conjuguées à des enzymes détectables à des concentrations infimes, rendant cette méthode très sensible.

Cette technique a été décrite la première fois par ERGWALL en 1972. C'est une méthode sensible, reproductible, mais elle ne suffit pas à elle seule au diagnostic.

. Techniques qualitatives :

a) L'électrosynérèse :

Avec l'immunofluorescence indirecte, méthode quantitative, il peut être couplée l'électrosynérèse, méthode qualitative.

Les protéines antigéniques et les immunoglobulines sériques sont déposées sur un support approprié et sous l'effet d'une différence de potentiel vont migrer en sens inverse, amenant en contact les antigènes et les anticorps. L'analyse montre alors des lignes de précipités au niveau du point de rencontre.

b) L'immunoélectrophorèse :

Elle est rarement réalisée en France.

Elle consiste en une séparation électrophorétique des protéines antigéniques puis dans un deuxième temps, il existe une diffusion des globulines sériques avec la formation d'arcs spécifiques.

Les arcs de précipitation N°4 et N°24 sont spécifiques de la leishmaniose.

c) La méthode de Western-Blot :

D'utilisation récente dans cette indication, elle permet une information qualitative en objectivant les différentes spécificités des anticorps présents dans le sérum à tester. Elle peut être très utile pour les diagnostics difficiles, comme chez l'immunodéprimé.

En effet, chez les patients atteints du SIDA par exemple, les taux d'anticorps spécifiques sont, en moyenne, 50 fois inférieurs à ceux des sujets immunocompétents et les anticorps circulants ne sont présents qu'entre 35% et 56,8% des cas.(49, 57)

Le Western-Blot est positif dès l'apparition des signes cliniques et permet la détection d'anticorps très spécifiques dirigés contre les antigènes 14, 16, 22 et 24 kDa.(32)

L'on constate de grandes variations individuelles : les antigènes reconnus ont des tailles qui s'échelonnent de 12 à 100 kDa. Mais il semble que les antigènes 14 et 16 kDa soient reconnus par tous les sérums des patients atteints de leishmaniose et qu'ils ne soient à l'origine d'aucune réaction croisée. Ils sont donc considérés comme les plus spécifiques de la parasitose.(46)

Une étude de 1992 rapporte une série de 11 leishmanioses viscérales chez des sujets immunodéprimés pour lesquelles le Western-Blot était positif dans 100% des cas, alors que dans 7 cas sur 11, la sérologie classique était négative.(47)

J.P. DEDET, en 1995, confirme la grande sensibilité du Western-Blot en spécifiant que le diagnostic est positif dans 80% des cas.

De plus, ce test permet le dépistage des traces d'anticorps spécifiques présents dans le sérum de sujets cliniquement sains vivants en zone d'endémie.

. Réaction d'hypersensibilité retardée :

L'on observe une absence de réaction d'hypersensibilité retardée à la leishmanine du fait d'une dépression de l'immunité cellulaire dans le kala-azar (intradermoréaction de Montenegro négative).

Cependant, cette réaction se positive chez les patients ayant eu une leishmaniose viscérale antérieurement, après la guérison et reste positive durant toute la vie.

6.2 - Diagnostic biologique de la leishmaniose tégumentaire.

6.2.1 - Diagnostic de la leishmaniose cutanée pure :

La lésion est extériorisée et donc facilement accessible et la recherche de leishmanies, à ce niveau, essentielle.

En effet, la piqûre infectante du phlébotome conduit à l'inoculation intradermique d'un stade infectieux du parasite qui est phagocyté par les macrophages du derme et dans lesquels il a la capacité de survivre et de se multiplier.

Les parasites, dans ce type d'atteinte, restent localisés au site d'inoculation. Le prélèvement est ainsi obtenu par raclage du versant interne de l'ulcération ; puis, il est étalé sur lame où l'on réalise un frottis par apposition d'un fragment biopsique de cette même zone par coloration au Giemsa. Ceci permet de mettre en évidence les leishmanies.

L'examen direct du frottis peut être complété par une mise en culture.

- La sérologie est, en règle, négative. Elle se positive en cas de participation ganglionnaire ou en cas d'infection par *L. major*.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA LEISHMANIOSE VISCERALE

SUJET VIVANT OU AYANT VOYAGE EN ZONE ENDEMIQUE

ET/OU

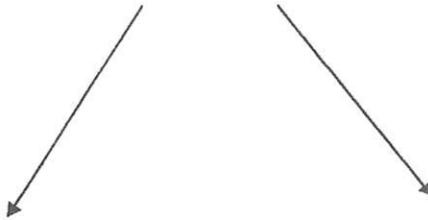
SIGNES CLINIQUES EVOCATEURS, ISOLEES OU NON : . Fièvre

. Hépatosplénomégalie

. Pâleur cutanéomuqueuse

ET/OU

TERRAIN D'IMMUNODEPRESSION OU NON



DIAGNOSTIC DE PRESOMPTION

. TROUBLES BIOLOGIQUES :

- VS > 50/mm à la première heure.
- Anémie.
- Leucopénie.
- Thrombopénie.
- Hypergammaglobulinémie avec hypoalbuminémie.

DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

. A - DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE :

a) TECHNIQUES QUANTITATIVES :

- L'immunofluorescence indirecte > 1/100ème.
- L'hémagglutination indirecte.
- La méthode E.L.I.S.A.

b) TECHNIQUES QUALITATIVES :

- L'électrosynérèse.
- L'immunoélectrophorèse montrant les arcs de précipitation N°4 et N°24.
- La méthode de Western - Blot.

ET SURTOUT

. B - DIAGNOSTIC PARASITOLOGIQUE :

- **La réalisation du myélogramme avec :**

- a) *L'examen direct*, montrant les parasites sous leur forme amastigote.
- b) *La culture sur milieu N.N.N.*, permettant l'identification de la souche.

Exceptionnellement en FRANCE :

- . Ponction splénique, hépatique ou ganglionnaire.

- **L'examen du sang veineux périphérique :**

- a) *La leucoconcentration.*
- b) *La leucocytoconcentration.*

- **La méthode par PCR.**

- L'intradermoréaction de Montenegro à la leishmanine est positive dans plus de 90% des cas. C'est une réaction d'hypersensibilité retardée qui se fait par l'injection intradermique de promastigotes de culture.

L'espèce de leishmanie utilisée n'a pas d'importance.

La leishmanine contient 1 million de parasites par ml ; la dose individuelle comporte 0,1 ml, soit 100 000 parasites.

Après 48 à 72 heures, une réaction positive donne un nodule induré entouré d'un érythème.

6.2.2 - Diagnostic de la leishmaniose cutanéomuqueuse :

Dans ce cas, il existe une atteinte muqueuse de la face très délabrante associée à des surinfections rendant l'examen direct et la culture négatifs.

Les examens immunologiques sont, par contre, souvent positifs.

Malgré tout, le diagnostic est difficile dans ces régions où coexistent la tréponématose, la lèpre notamment, conduisant à des réactions croisées.

7) TRAITEMENT DE LA LEISHMANIOSE

a - Traitement de la leishmaniose viscérale.

La leishmaniose entraînant une dépression de l'immunité, sa guérison est corrélée avec l'aptitude des lymphocytes T à produire des cytokines activant les macrophages, en particulier l'interféron gamma.

L'activation des macrophages induit une synthétase qui produit de l'oxyde nitrique toxique pour les amastigotes intracellulaires, la guérison est censée conférer une immunité vis-à-vis de la souche infectante.

L'absence de guérison peut être liée, non seulement à l'absence de production d'interféron gamma, mais aussi à la libération des cytokines inactivant les macrophages, telles les interleukines 4 et 10 et le TGF-BETA (Transforming Growth Factor Beta), en réponse à l'antigène leishmanien.

Même si les anticorps atteignent des titres élevés dans les formes disséminées de la maladie, ils ne protègent pas contre les organismes intracellulaires.

7.1 - Traitement général antileishmanien :

Le traitement des leishmanioses est dominé depuis le début du 20ème siècle par les sels d'antimoine qui sont encore de nos jours le traitement de première intention .

Différents protocoles existent depuis une cinquantaine d'années, variant selon les pays.

A côté de ce traitement, encore souvent efficace par ailleurs, il existe d'autres thérapeutiques dont certaines acquises depuis des années dans cette indication, comme l'allopurinol ou l'amphotéricine B, et d'autres dont l'utilisation est plus récente mais prometteuse comme l'interferon gamma.

De nouveaux produits sont en cours d'étude, certains commencent à être utilisés pour leur moindre toxicité ou leur utilisation plus facile. La découverte de nouvelles molécules est fondamentale car 5% des patients dans le monde sont réfractaires au traitement stibié et évoluent inéluctablement vers la mort.(14, 24)

Nous allons donc voir en détail les thérapeutiques dont nous disposons aujourd'hui.

7.1.1 - Les antimoinés pentavalents :

. Les problèmes ont changé concernant la leishmaniose. En effet l'augmentation des voyages facilités de nos jours, les épidémies de leishmaniose viscérale en INDE et au SOUDAN, la survenue de résistances au traitement antimonié et l'émergence des coinfections leishmaniose-SIDA conduisent à la réappréciation des traitements standards et à l'innovation thérapeutique. (55)

. En INDE, l'utilisation répandue des antimoinés, en période épidémique conduit à l'émergence de résistances primaires. (53)

.En AMERIQUE DU SUD, il semblerait exister une résistance primaire en rendant difficile le traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse.(55)

. a) **Présentation des antimoniés** :

Il existe deux antimoniés principaux :

- Le stibogluconate de sodium commercialisé sous le nom de PENTOSTAM* dans les pays anglo-saxons, par la FONDATION WELLCOME USA.

- Le N-méthyl-glucamine commercialisé sous le nom de GLUCANTIME* par le laboratoire RHONE-POULENC FRANCE, utilisé dans les pays francophones.

**CARACTERISTIQUES DES DEUX DERIVES PENTAVALENTS
DE L'ANTIMOINE (60)**

Nom commercial	PENTOSTAM*	GLUCANTIME*
Pays d'utilisation	Pays anglophones	Pays franco, hispano et lusophones
Concentration du produit dans la solution	30%	30%
% d'antimoine dans le produit	30-34%	28-35%
% d'antimoine dans la solution	10%	8,5%
Soit	100mg Sb/ml	85mg Sb/ml
Conditionnement	Flacon de 100ml	Ampoules de 5ml
Mode d'administration	IM ou IV lente Intralésionnelle	IM ou IV lente Intralésionnelle

Chimiquement voisins, ils ont une teneur en antimoine distincte de 8,5% pour le GLUCANTIME* (85 mg/ml) et de 10% pour le PENTOSTAM*, mais il n'existe pas de différence significative d'efficacité entre les deux.(54)

. b) **Le mode d'action** :

Le mode d'action de l'antimoine n'est pas bien connu. Il semblerait que son action antileishmanienne serait une inhibition de la glycolyse des parasites sous leur forme amastigote, avec diminution de la capacité à phosphoryler l'ADP en ATP.(13)

Sur le plan pharmacocinétique, l'absorption digestive est nulle et l'élimination urinaire est subtotale en 24 heures, si bien que l'accumulation est faible. Des demi-doses sont préconisées chez l'insuffisant rénal.(17, 5)

. c) **Historique** :

L'étude de l'utilisation des sels d'antimoinés depuis ses débuts à travers diverses expériences et dans différents pays fait apparaître la survenue de deux problèmes importants quant à cette thérapeutique :

- La survenue de résistances dans des pays où la maladie est endémique.
- Leur potentielle toxicité.

Dès le Moyen Age et pendant des millénaires, l'antimoine avait deux utilisations principales, matériau de base à la fabrication des verres à vin et préparation à visée dermatologique.(71)

VIANNA a été le premier à l'employer délibérément pour le traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse sud-américaine en 1912, puis en 1915 CHRISTINA et CARONINA ont traité le kala-azar en ITALIE et RODGERS en INDE.(68)

SHORTT écrivit un peu plus tard que l'antimoine, malgré 90% de décès était malgré tout satisfaisant en terme de rechute et récurrence. (68)

En 1944, COLE indiquait que l'antimoine n'était pas meilleur que l'abstention thérapeutique, après un essai en AFRIQUE DE L'EST où 12 patients sur 27

moururent du kala-azar malgré le traitement. Il écrit de plus : " l'antimoine n'est pas un traitement agréable. Il produit toux, douleurs de poitrine après son administration et souvent les patients refusent de continuer le traitement ... C'est un poison radical avec une action néfaste sur le coeur car un patient est décédé une heure après l'injection d'une atteinte cardiaque et les autres ont été précipités vers une défaillance cardiaque à cause de lui. ". (20)

Ainsi, les principales caractéristiques de l'antimoine comme traitement du kala-azar étaient déjà mises en évidence au début du siècle, c'est-à-dire la résistance de la maladie en AFRIQUE DE L'EST notamment et sa toxicité cardiaque. (13)

L'antimoine pentavalent a été produit et commercialisé entre 1935 et 1945 sous le nom de PENTOSTAM*(42). La présentation encore utilisée de nos jours contenant 100 mg/ml est employée dès 1945.

Depuis une cinquantaine d'années que ce traitement a été mis sur le marché, les protocoles thérapeutiques ont été modifiés à maintes reprises et la posologie augmentée afin de combattre les résistances.

Pour exprimer la survenue des résistances, voici un tableau évolutif des réponses au traitement des années 50 à la fin des années 80, en INDE : (76)

	<u>Sb mg/kg/jr</u>	<u>NB jours</u>	<u>% de guérison</u>
. 1953	9.11	10	80 %
. 1970	10	10	70 %
. 1988	10	20	57 %
	10	40	74 %
	20	20	81 %
	20	40	97 %

En fait, ceci suggère que pour une même efficacité, il aura fallu augmenter les posologies.

Quand ce traitement a été introduit, il était utilisé à faibles dosages pour de courts traitements (10 à 15 mg/kg/jr pendant 6 à 10 jours).(28)

TUCKMAN (79) en 1949 a réalisé une étude sur 128 patients porteurs de leishmaniose viscérale chinoise :

Ces patients ont reçu 12 à 15 mg/kg/jr pendant 6 jours.

- 2 patients sont décédés durant le traitement.

- 126 patients ont présenté une guérison clinique apparente : la fièvre a disparu pour 79 % d'entre eux en début de traitement. Il y a eu une rechute pour 3 % des 69 qui ont été suivis. Il n'a été noté d'effets indésirables pour aucun d'eux.

De 1949 à 1959, le kala-azar chinois a bien répondu à cette posologie, il n'est apparu aucune résistance. Sur 240 patients ayant été traités pendant ces 10 ans, 99,6% ont été guéris parasitologiquement (sous contrôle de biopsie splénique).(81)

Par contre, au KENYA dans les années 60, 10 mg/kg/jr de stibié pendant 30 jours suffisaient à guérir les patients porteurs de leishmaniose viscérale. Comparativement, une étude réalisée en 1983 par ANABWANI montrait que 100% des enfants étaient guéris en 4 semaines avec 20 mg/kg/jr contre 60 % des enfants ayant reçu une demi-dose (10 mg/kg/jr).(3)

Par conséquent, il semble que l'augmentation des doses quotidiennes permette d'obtenir de meilleurs taux de guérison et que la résistance du parasite à l'antimoine serait due à une trop longue exposition dans le temps aux dérivés stibiés et à des dosages inadéquats.

En effet, les résistances surviennent plutôt dans les pays pauvres où la maladie sévit sur un mode endémique, comme l'INDE et le SOUDAN, plutôt que dans des pays encore faiblement atteints et plus riches comme l'EUROPE du SUD et où la réponse aux antimoniés y est encore satisfaisante.(55)

Pour MANSON-BAHR en 1959, la non-réponse au traitement est due aux patients et non pas à une résistance du parasite car une étude réalisée sur des hamsters ne rapportait pas de cas de résistance.(43)

D'un autre côté, BRYCESON rapporte le cas au KENYA d'une leishmaniose viscérale pour laquelle différentes cures d'antimoinés n'ont pas permis d'obtenir de guérisons, ceci évoquant le fait que le parasite avait acquis une résistance au traitement (14).

La sensibilité des souches de *L. infantum* isolées de patients immunodéprimés et immunocompétents a été étudiée au Laboratoire de Parasitologie de l'Hôpital de la Timone à Marseille en 1993.(31)
Ceci en vue de mettre en évidence la survenue de chimiorésistance des leishmanies au traitement par GLUCANTIME*.

La sensibilité des souches isolées a été étudiée en reconstituant en culture cellulaire les différentes phases de l'infestation de l'hôte par les formes promastigotes de leishmanies en présence de dilutions croissantes de GLUCANTIME* (7,5; 15; 30; 45 et 60mg/ml).

La souche est considérée comme sensible si le nombre de leishmanies retrouvé en présence de 45 et 60mg/ml de GLUCANTIME* ne dépasse pas la moitié du témoin.

Cette étude a montré que 12 souches sur 13 étaient sensibles aux doses de 45 et 60mg/ml, sans différence significative de sensibilité entre les souches isolées de patients immunodéprimés (HIV positifs) et immunocompétents.

8 sur 13 ont pu être suivis sur deux ans : 4 sujets immunodéprimés et 2 sujets immunocompétents ont rechuté.

Malgré la sensibilité initiale des souches, il n'a pas été possible d'éradiquer le parasite chez les patients immunodéprimés.

En fait, la mise en contact répétée entre les parasites et le GLUCANTIME* a entraîné l'apparition progressive d'une chimiorésistance se traduisant par un échappement thérapeutique.

L'intervention du système immunitaire paraît être indispensable pour obtenir une guérison définitive chez les immunodéprimés, d'où l'intérêt que peut présenter un traitement immunostimulant comme l'interferon gamma, que nous allons voir par la suite.

En 1982, l'OMS, devant l'augmentation des résistances, a modifié les posologies, préconisant 20 mg/kg/jr plutôt que 10 mg/kg/jr, en s'appliquant à ne pas dépasser 850 mg par jour.

D'une part, il semblerait, d'après les études, que la dose de 20 mg/kg/jr soit la dose optimale, c'est-à-dire qu'elle permet l'obtention d'un taux maximal de guérisons avec un minimum d'effets indésirables. Mais d'autre part, le

problème est posé pour les patients dont le poids est supérieur à 42 kg et qui dépassent donc la posologie limite.

C'est pourquoi en 1992 le CDC (Control Disease Center) aux USA a changé ses recommandations et ne tient plus compte de la posologie maximale par jour .

Une étude, datant de 1988, réalisée en INDE, rapporte que sur 371 patients porteurs de leishmaniose viscérale ayant reçu différents dosages : 10 , 15 ou 20 mg/kg/jr pendant 20 ou 40 jours de PENTOSTAM* , les meilleurs résultats sont obtenus pour les patients ayant bénéficié du plus fort dosage sur la durée de traitement la plus longue . Ainsi, 20mg/kg/jr pendant 40 jours ont permis d'obtenir un taux de guérison de 97% .

23% des patients ayant reçu moins de 20mg/kg/jr ont nécessité une 2ème cure de 20 jours pour obtenir une guérison .(76)

<u>Protocole thérapeutique</u>	<u>Guérison %</u>	<u>Définition guérison</u>
20 mg/kg/jr sur 40 jours	62/64 (97%)	Guérison clinique et parasitologique sans rechute sur 6 mois
20 mg/kg/jr sur 20 jours	51/63 (81%)	
15 mg/kg/jr sur 40 jours	54/63 (86%)	
15 mg/kg/jr sur 20 jours	42/62 (68%)	
10 mg/kg/jr sur 40 jours	45/61 (74%)	
10 mg/kg/jr sur 20 jours	33/58 (57%)	

. d) **Mode d'administration - Posologie :**

La posologie recommandée par l'OMS est donc de 20 mg/kg/jr.

L'administration du GLUCANTIME* se fait progressivement pour atteindre la dose totale au quatrième jour :

- Le premier jour : 1/4 de la dose totale
- Le deuxième jour : 1/3 de la dose totale
- Le troisième jour : 1/2 de la dose totale
- A partir du quatrième jour : dose totale.

Quant à la durée du traitement, celle recommandée par l'OMS est de 28 jours, avec contrôle parasitologique à terme, afin de vérifier la disparition des amastigotes.

Cependant, dans certaines régions du monde où des espèces de leishmanies semblent résistantes aux antimonisés, il paraît licite de poursuivre le traitement 40 jours d'emblée. (35)

En INDE, par exemple, une cure de 40 jours est plus efficace que 20 jours ou 30 jours. (77)

En FRANCE, il n'est pas noté de résistance de *L.infantum* au GLUCANTIME* et une cure de 2 à 3 semaines peut suffire. Dans la leishmaniose viscérale à *L.infantum*, le taux de guérison définitive est de 90% après une seule cure et de 98% après 2 cures. (12)

Une rechute conduira à reprendre le traitement.

En cas d'échec (absence de guérison avec rechute parasitologique), l'on pourra proposer des associations thérapeutiques telle la prise de pentamidine ou d'amphotéricine B en intercure, bien qu'aucune association n'ait été validée.

. e) **Les effets indésirables** :

- Les effets indésirables sont représentés par la toxicité cardiaque principalement qui peut apparaître dès la première semaine du traitement.

Elle a été étudiée par CHULAY en 1985 au KENYA.

59 patients ont participé à cette étude : 56 porteurs d'une leishmaniose viscérale, 3 présentant une leishmaniose cutanéomuqueuse.

A noter que 6 d'entre eux avaient un ECG anormal avant le début du traitement incluant des ESV, BAV de premier degré, ondes T anormales.

L'ECG s'est modifié chez 54 % des patients, des anomalies survenaient pour les plus fortes doses et les plus grandes durées de traitement et consistaient en l'inversion ou l'aplatissement de l'onde T.

13 patients qui avaient reçu plus de 30 jours de traitement ou plus de 20 mg/kg/jr ont présenté une augmentation de l'intervalle QT. Parmi eux 3 sont décédés dont un jeune homme de 15 ans (qui avait reçu 60 mg/kg/jr) durant la quatrième semaine de traitement avec une augmentation de l'intervalle QT :

- A J0 : 0,44 s
- A J7 : 0,51 s
- A J21 : 0,56 s

et allongement de l'espace PR (0,2).

Les 2 autres décès n'ont pas été attribués au traitement, mais à de sévères rougeoles.

Pour les autres patients, les modifications électrocardiographiques furent transitoires, n'obligeant pas à des modifications thérapeutiques et l'on a pu observer la normalisation des ECG 1 à 3 semaines après le traitement (18).

THAKUR, en 1986, rapporte, de même, des décès dus à la cardiotoxicité des stibiés mais ces décès sont survenus chez des patients ayant reçu de fortes doses (30 à 60 mg/kg/jr) ou ayant une pathologie cardiaque antérieure (75).

En général, à la posologie de 20 mg/kg/jr, même si les effets cardiaques doivent être considérés comme préoccupants, ils sont le plus souvent transitoires et sans conséquence et obligent rarement à modifier le traitement. Un contrôle plus étroit par monitoring sera nécessaire chez les sujets pour lesquels apparaissent à l'ECG de surveillance des modifications du QT ou une inversion de l'onde T ou comme le préconisent HERWALDT et BERMAN en 1992, si le traitement excède 3 semaines chez des sujets " à risque " (pathologie cardiaque antérieure, atteinte rénale ou hépatique, sujets âgés).(35)

- Les autres effets indésirables des stibiés, pouvant nécessiter une interruption du traitement, sont représentés par une augmentation des enzymes hépatiques si celles-ci sont à 5 fois le taux normal.

- Un syndrome grippal (myalgies, arthralgies) est communément rapporté et se retrouve chez 83% des patients ainsi qu'une anorexie (30%) mais n'obligeant pas à l'arrêt du traitement (29).

- Les incidents et accidents liés à la prise des stibiés sont :

* La stibiointolérance :

Elle apparait dès la première injection et impose l'arrêt du traitement. Elle se caractérise par la survenue de fièvre, frissons, myalgies, toux, rash cutané, troubles digestifs avec diarrhées et vomissements.

* La stibiointoxication :

Elle survient en fin de cure et traduit un surdosage.

Il est noté une hyperthermie, des myalgies, une neuropathie périphérique, une atteinte cardiaque ,hépatique et rénale.

A l'ECG, l'on note une inversion de l'onde T et un allongement du segment ST.

. f) Les contre-indications :

- Une insuffisance cardiaque
- Une insuffisance hépatique
- Une insuffisance rénale
- Une tuberculose pulmonaire
- Une grossesse
- Une intolérance au produit et aux sulfites.

. g) Les éléments de mauvais pronostic et donc de mauvaise réponse au traitement sont :

- La richesse du myélogramme en parasites (77)
- Le retard du traitement
- Plus de 75 ans (60)
- Infections associées
- Traitement stibié antérieur
- Immunodépression
- Mauvais état général

7.1.2 - La pentamidine :

. a) Présentation :

C'est une diamine aromatique, commercialisée sous le nom de PENTACARINAT*.

Les diamines sont utilisées pour le traitement de la leishmaniose depuis 1939. (63, 66, 68)

. b) Mode d'action :

Son action consisterait en une inhibition de la synthèse de l'ADN parasite par blocage de la thymidine synthétase.(24)

. c) Mode d'administration - Posologie :

La posologie usuelle est de 4mg par jour, administrée un jour sur deux. Son injection est douloureuse et nécessite l'association concomitante de lidocaïne. Elle peut entraîner lipothymie voire collapsus.

Des expériences récentes montrent que la pentamidine est efficace contre le kala-azar indien : 86 des 92 patients (93%) ont été guéris par 4 mg/kg tous les 2 ou 3 jours pour un total de 15 injections. Cependant, 5 patients (5%) sont décédés. (74)

En INDE, 81 des 82 non-réponses au stibié ont été guéries par 6 à 8 doses de 4 mg de pentamidine par kg.(39)

Au KENYA, sur 8 cas de résistance aux antimoniés, la pentamidine a permis d'obtenir 5 guérisons (1 à 3 injections par semaine de 4 mg par kg pendant 5 à 39 semaines) et 3 rechutes. (55)

.d) **Effets indésirables** :

La pentamidine n'est pas un traitement de première intention en raison de sa toxicité. En effet, ses effets indésirables sont importants :

- Une hypoglycémie immédiate (10 à 30%), nécessitant un sérum glucosé hypertonique.
- Un diabète insulino-dépendant définitif (4%).
- Une pancréatite aiguë.
- Une insuffisance rénale dose-dépendante, favorisée par une déshydratation, peu sévère et d'évolution favorable.
- Une élévation des transaminases.
- Une leucopénie, une thrombopénie.
- Un rash cutané.

. e) **Ses indications** :

Du fait des effets indésirables, elle n'est réservée qu'aux formes stibiorésistantes de la leishmaniose viscérale, seule ou en intercure. Actuellement, elle est utilisée essentiellement dans les formes graves de leishmaniose cutanée diffuse et de leishmaniose cutanéomuqueuse.

La pentamidine associée aux stibiés n'augmenterait pas le taux de guérison, mais administrée en relais de la cure d'antimoine, elle diminuerait le taux de rechute. Mais, pour l'instant, aucune association médicamenteuse n'a été proposée.

* Dans la leishmaniose viscérale résistante à l'antimoine :
une injection un jour sur deux, entre les cures de stibiés.

* Dans la leishmaniose cutanée diffuse :
une injection tous les deux jours, jusqu'à guérison.

* Dans la leishmaniose cutanéomuqueuse, en cas d'échec de l'antimoine.

f) **Ses contre-indications sont :**

- La grossesse.
- L'allaitement.
- L'allergie au produit.

7.1.3 - **L'amphotéricine B :**

a) **Présentation :**

Elle est commercialisée sous le nom de FUNGIZONE*, principalement en FRANCE.

C'est un antibiotique polyénique isolé en 1955 d'un Streptomyces du sol.

Il constitue surtout une alternative pour le traitement des leishmanioses graves viscérales et cutanéomuqueuses dans les cas de résistances aux antimonisés.

Ce n'est pas un traitement de première intention bien qu'il soit un puissant agent antileishmanien, en raison de sa prise parentérale obligatoire (il n'est pas absorbé par voie orale) et en raison de sa forte toxicité, en particulier rénale et hématologique.

En effet, il peut provoquer une atteinte rénale tubulaire et glomérulaire (dose-dépendante), nécessitant pendant son administration un contrôle fréquent des fonctions rénales et de la protéinurie et une hydratation suffisante.

Sur le plan hématologique, il peut être responsable d'anémie, leucopénie, thrombopénie voire d'aplasie exceptionnellement.

b) **Mode d'action :**

L'amphotéricine B est d'un grand intérêt quant à son mode d'action : il se lie aux stérols de la membrane plasmique, préférentiellement à l'ergostérol, constituant principal de la membrane cellulaire du parasite.

c) Mode d'administration :

Son administration se fait par voie IV en perfusion très lente, sur 8 à 10 heures, à la posologie habituelle de 0,5mg/kg chez l'enfant et de 1mg/kg chez l'adulte, sans dépasser 2g par cure .

d) Incidents :

Des problèmes peuvent survenir pendant la perfusion :

- Fièvre
- Frissons
- Crampes
- Céphalées
- Nausées
- Vomissements
- Hypotension
- Gastroentérite hémorragique
- Vertiges
- Convulsions
- Collapsus cardiovasculaire.

avec l'apparition de thrombophlébite fréquente au point d'injection (qui peut être prévenue par l'utilisation de cathéters fins).

e) Indications :

L'amphotéricine B est peu prescrite et peu d'études ont été réalisées quant à ses indications.

Elle tend à être le traitement initial de choix dans les coinfections VIH-leishmaniose, suivie par un traitement secondaire, préventif des rechutes, encore mal codifié.

De plus, l'amphotéricine B semble être utile en INDE, par exemple, où la résistance de la parasitose aux dérivés stibiés constitue un problème majeur.

* Une étude réalisée par MISHRA en 1992 en INDE semblerait montrer l'efficacité de l'amphotéricine B à faibles doses : 0,5 mg/kg/jr administrée sur

14 injections permettant d'obtenir 100% de guérison, tout en ayant une très faible toxicité à cette posologie.(48)

De plus, l'amphotéricine B est d'un grand intérêt quant à son mode d'action : il se lie aux stérols de la membrane plasmique, préférentiellement à l'ergostérol, constituant principal de la membrane cellulaire du parasite.

f) **Son dérivé = l'AmBisome** :

Récemment, une nouvelle forme est apparue, prometteuse car très efficace mais moins toxique que la forme classique : c'est l'amphotéricine B liposomale, commercialisée sous le nom d'AmBisome.

En fait, ce sont des lipides associés à l'amphotéricine B qui vont se lier spécifiquement aux récepteurs des cellules cibles, en l'occurrence les macrophages(69). Ainsi, le médicament sera séquestré au site même de l'infection. Il va interagir avec l'ergostérol parasite et non pas avec le cholestérol de l'hôte pour lequel il a moins d'affinité, ceci permettant d'augmenter l'index thérapeutique et de limiter donc les effets indésirables de façon importante.

* Ainsi, en 1994, dans une étude multicentrique, 31 patients ont bénéficié d'un traitement par l'AmBisome.(23)

Les 31 patients étaient porteurs d'une leishmaniose viscérale confirmée par la présence de parasites sous leur forme amastigote (mis en évidence par ponction splénique ou myélogramme).

Il était exclu de l'étude les femmes enceintes et les patients antérieurement traités par amphotéricine B .

Les sujets immunodéprimés étaient définis comme ceux ayant une coinfection à VIH, une maladie maligne ou ayant reçu un traitement immunosuppresseur, telle une chimiothérapie ou une corticothérapie.

Les 31 patients étaient répartis en 3 groupes:

- **GROUPE 1** : . formé de 10 sujets immunocompétents
 - . a reçu 21 jours de traitement par AmBisome
 - . 100 mg/jr si le poids est supérieur à 50 kg
 - . 1 mg/kg/jr si le poids est inférieur à 50 kg

- **GROUPE 2** : . formé de 10 sujets immunocompétents
 - . a reçu 10 jours de traitement par AmBisome

. 3 mg/kg/jr

- GROUPE 3 : . formé de 11 patients immunodéprimés
 - . a reçu 21 jours de traitement par AmBisome
 - . 100 mg/kg/jr

. Résultats:

- Les 20 patients immunocompétents ont guéri dès la première cure, sans rechute après 12 à 24 mois de suivi.
- Les 11 patients immunodéprimés (dont 7 étaient coinfecteds par le VIH) ont initialement guéri, mais 8 d'entre eux ont secondairement récidivé dans les 3 à 22 mois de suivi.

. Rapidité de réponse:

- Chez les immunocompétents, la fièvre présente 19 fois sur les 20 patients a disparu dans tous les cas dès la première semaine de traitement.
- La NFS a commencé à se normaliser dès le 10ème jour.

. Effets indésirables:

Le traitement a été très bien supporté dans l'ensemble, n'obligeant pas à son interruption dans aucun cas.

4 patients ont présenté pourtant des troubles qui ne sont pas à mettre sur le compte du traitement et qui ont cédé spontanément :

- 1) Un homme de 46 ans du groupe 1 a présenté : des céphalées à J4, J5 et J6, des douleurs abdominales à J9 et des nausées à J16.
- 2) Une femme de 67 ans du groupe 1 porteuse d'une cirrhose hépatique a présenté des nausées de J15 à J21 et des vomissements à J17 et J18.
- 3) Une femme de 42 ans du groupe 2 a présenté un rash cutané à J9 dû à une allergie alimentaire.
- 4) Un patient du groupe 3 se plaignait de diarrhée, prurit et asthénie mais ces symptômes préexistaient avant l'institution du traitement et ont disparu après deux mois de suivi.

. Toxicité biochimique :

- Il n'existe pas de différence significative entre la kaliémie avant et après le traitement dans les 3 groupes.

- Les trois groupes ont présenté une petite augmentation du taux d'urée sanguine pendant le traitement mais elle n'était pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

- Même constatation pour les transaminases.

* Une autre étude récente datant de 1996, réalisée en INDE par THAKUR, met en évidence les mêmes avantages de l'AmBisome. Tous les patients ont été guéris à J24 du kala-azar. La NFS et le taux d'albumine se sont normalisés à 6 mois. Aucun patient n'a rechuté après un an de suivi.
(78)

Une étude, datant de 1991, sur des souris infectées par *L. donovani*, a montré que l'AmBisome était cinq fois plus efficace et vingt cinq fois moins toxique que l'amphotéricine B classique.(21)

Ces études mettent en évidence :

- Dans la majorité des cas, 100% de guérison chez les immunocompétents, sans rechute après un an de suivi et ceci avec une courte durée de traitement (10 à 21 jours).

- Une très bonne tolérance clinique et biologique sans survenue d'effets secondaires conduisant à interrompre le traitement.

Cependant, ce traitement prometteur a un coût prohibitif, ce qui limite sa prescription, d'autant plus qu'il serait utile dans les cas de stibiorésistances mais, malheureusement la stibiorésistance sévit encore essentiellement dans les zones endémiques de leishmaniose, c'est-à-dire dans les pays à faible niveau socio-économique.

Mais, étant donné qu'il constitue un traitement de courte durée, il diminue la durée de l'hospitalisation, limitant ainsi les dépenses de soin.

Son administration est, à présent, codifiée :

- a) Chez l'immunocompétent : une dose totale de 20mg/kg (3 à 4mg/kg/perf.), répartie en six perfusions IV lentes, à raison d'une perfusion par jour pendant 5 jours, la sixième au 10ème jour.
- b) Chez l'immunodéprimé : 4 perfusions supplémentaires sont préconisées, soit un total de dix perfusions.

7.1.4 - L'interferon gamma :

Il est connu depuis 1972(30), mais ses applications dans la maladie parasitaire ne sont qu'à leurs balbutiements : les premiers essais dans le cadre du traitement antileishmanien n'ayant été réalisés que dans les années 80.(5)

Pourtant, son utilité dans le traitement de la leishmaniose paraît logique. En effet, il est établi que les patients atteints de kala-azar sont incapables de produire de l'IFN-GAMMA et de l'interleukine 2 et qu'il existe une suppression de la réponse des cellules T à l'antigène leishmanien. (22, 28, 56)

Or, parmi les nombreuses propriétés de l'IFN-GAMMA, l'on peut citer :

- L'induction de l'expression d'antigène de classe 2 et de molécules d'adhérence cellulaire.
- L'activation des monocytes et des macrophages.
- La maturation des lymphocytes B.
- L'activation de la synthèse du TNF (Tumoral Necrosis Factor) et de monoxyde d'azote permettant l'action destructrice au sein des macrophages (52)

La production d'IFN-GAMMA, défailante dans la leishmaniose, est induite par la stimulation des lymphocytes T (72) par un antigène ou un mitogène ; il est donc par définition une lymphokine, c'est-à-dire un médiateur de réponses immunes, synthétisé par les lymphocytes.

L'IFN-GAMMA, dans cette indication, est utilisé pour lutter contre le défaut d'activation macrophagique, élément fondamental de l'infection leishmanienne.(28)

Différentes études ont ainsi été réalisées quant à l'effet de la cytokine sur la leishmaniose.

* Ainsi, de 1986 à 1988, une collaboration franco-brésilienne a permis un essai thérapeutique sur 17 patients atteints de leishmaniose viscérale(28) :

- Un premier groupe était formé de 8 patients résistants au traitement antimonie.

- Un deuxième groupe de 9 patients, n'ayant jamais été traités, porteurs de leishmaniose viscérale sévère avec manifestations hémorragiques (épistaxis, pétéchies).

Tous les patients étaient hospitalisés à l'Hôpital de BAHIA, au Brésil :

L'IFN-GAMMA utilisé était produit par génie génétique à partir d'une souche d'*Escherichia coli* et commercialisé par les laboratoires ROUSSEL-UCLAF-FRANCE.

L'antimoine utilisé était le GLUCANTIME*.

Groupe 1 : . formé de 8 patients

- . traité par 100 µg/m² de Sc/jr par voie IM d'IFN-GAMMA
et 20 mg/kg/jr par voie IV de GLUCANTIME*
- . pendant 10 jours

- A J10 : ponction splénique. S'il est retrouvé des formes amastigotes, le traitement est poursuivi 10 jours.

- A J20 : ponction splénique. Si positive, le traitement est continué 10 ou 20 jours, avec augmentation de l'IFN à 400 microg/m² de SC par jour.

- Si à terme, la ponction splénique n'est pas stérile, le traitement est considéré comme un échec.

Groupe 2 : . formé de 9 patients
. traité par 100 µg/m² de Sc/jr par voie IM d'IFN-GAMMA
et 20 mg/kg/jr par voie IV de GLUCANTIME*
. pendant 10 jours

- A J10 : ponction splénique. Si positive, l'IFN-GAMMA est arrêté et le GLUCANTIME* est poursuivi 10 jours.

- A J20 : ponction splénique. Si positive, la bithérapie est poursuivie 10 jours.

Les critères de guérison sont :

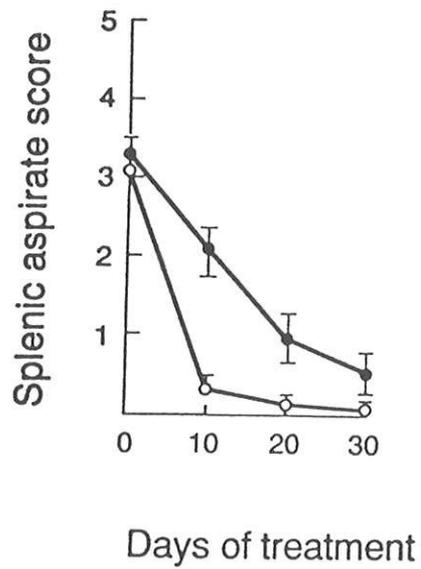
- Apyrexie
- Diminution de la taille de la rate
- Absence d'hémorragies
- Absence de parasites à la ponction splénique
- Leucocytes supérieurs à 4000/mm³
- Hématocrite supérieure à 30%

Discussion :

17 patients atteints de leishmaniose viscérale ont été traités avec l'association IFN-GAMMA-GLUCANTIME*.

En comparant ces résultats avec ceux obtenus par un traitement antimonié seul, la bithérapie permet de réduire la durée de traitement : 76% des patients des 2 groupes étaient guéris à J20 contre 43% des patients traités par antimonié seul.

De plus, l'on remarque que l'association permet une diminution plus importante de la taille de la rate.



-○- Antimoines ⊕ IFN GAMMA
 -●- Antimoines seuls

Le Score à la biopsie splénique exprime la densité parasitaire (formes amastigotes) par champs microscopique, cotée de 0 à 6.

(un score de 0 = absence de parasites/1000 champs)

(un score de 1 = 1 à 10 amastigotes/1000 champs)

(un score de 6 = +100 amastigotes/1000 champs microscopiques)

	<u>NB sujets</u>	<u>Durée maladie</u> mois	<u>Ht</u>	<u>Leucocytes</u>	<u>Rate</u> cm	<u>Baisse %</u> <u>taille rate</u>
Groupe 1	8	17	22/32	3100/5600	13,7/8,8	40%
Groupe 2	9	6,1	25/31	2600/6000	12,7/6	54%
Expérience antimonié seul	55	7,1	23,9/29,6	3100/4800	12,5/9,8	24%

- La fièvre fût l'effet indésirable le plus fréquent de l'IFN-GAMMA, mais elle fût bien contrôlée par les antipyrétiques.

- L'IFN-GAMMA, donné jusqu'à 400 µg/m² de Sc/jr dans cette étude, n'a pas provoqué d'importants effets toxiques. Il est survenu : céphalées, fatigue, myalgies fréquemment, mais ces syndromes grippaux n'étaient pas sévères.

L'efficacité de l'IFN-GAMMA, dans cette étude, est liée à l'augmentation de la destruction intracellulaire des leishmanies. L'on ne peut aussi exclure l'hypothèse qu'il augmenterait les concentrations intracellulaires d'antimoine, ayant ainsi une action synergique.

Résultats :

Dans cet essai, après en moyenne 20 à 22 jours de traitement, 6 patients sur les 8 du groupe 1 (75%) et 8 patients sur les 9 du groupe 2 (89%) ont répondu favorablement avec guérison, sans récurrence, pendant les 6 mois de suivi (58).

* Une étude allemande(84), fondée sur les mêmes principes, a été faite entre 1989 et 1993 et portait sur 8 patients porteurs de leishmaniose viscérale.

La maladie était mise en évidence par biopsie de moelle osseuse (7 cas) et biopsie splénique (1 cas).

Les anticorps mis en évidence par IF indirecte, ELISA et réaction de fixation du complément étaient très positifs dans tous les cas.

Les patients qui présentaient tous les signes typiques de la maladie (fièvre, perte pondérale, hépatosplénomégalie et pancytopénie) ont reçu 10

Les patients qui présentaient tous les signes typiques de la maladie (fièvre, perte pondérale, hépatosplénomégalie et pancytopénie) ont reçu 10 mg/kg/jr de PENTOSTAM* en perfusion IV pendant 10 à 20 jours et de l'IFN-GAMMA (50 µg - 100 µg - 100 µg les 3 premiers jours).

Ce protocole a été répété, après un intervalle libre de deux semaines, pour les patients non répondeurs jusqu'à ce qu'une réponse clinique et parasitologique fût obtenue.

Ce groupe de patients recevant la bithérapie a été comparé à un groupe de 6 patients recevant l'antimoine seul : 10 mg/kg/jr, pendant 10 à 30 jours, protocole répété jusqu'à l'obtention de la guérison.

Les critères de guérison pour les 2 groupes comportaient la disparition :

- Des parasites à la culture
- Des signes d'inflammation
- De la splénomégalie
- De la pancytopénie

Résultats :

- La bithérapie a permis de diminuer la durée de traitement par rapport à la monothérapie (19 jours versus 31 jours) conduisant à une baisse significative de la dose cumulative de stibié nécessaire à la guérison (11,67 g versus 19,3 g).

- Les effets indésirables nécessitant une interruption ou une baisse du traitement ne sont pas survenus.

Les effets mineurs liés à l'IFN-GAMMA, tel qu'un syndrome grippal ont concerné 2 patients sur 8.

- Les anomalies biologiques ont regressé dans les deux groupes de la même manière, sans différence significative.

	<u>Bithérapie</u> (n = 8)	<u>Monothérapie</u> (n = 6)
. Age (années)	40,7	50,2
. Durée de la maladie (mois)	7,4	6,2
. Dose de stibié (mg/jr)	614	650
. Durée totale du traitement (jr)	19	31
. Nombre de cures	1,57	2,25
. Dose totale de stibié (g)	11,67	19,3
. Dose totale IFN-GAMMA (µg)	357	-

* Deux autres études ont montré l'avantage de la bithérapie au KENYA et au BRESIL :

- HARMS en 1993 a utilisé un traitement par IFN-GAMMA (0,1 mg/m² pendant 14 jours) et par stibié à la dose de 10 mg/kg/jr pendant 22 à 28 jours.

- SQUIRES en 1993 a utilisé 100 µg/m² d'IFN-GAMMA associé à 20 mg/kg/jr de PENTOSTAM* pendant 30 jours.

Ces deux études ont témoigné de la synergie de l'association thérapeutique permettant une augmentation de la rapidité de la réponse parasitologique.

Dans ces 2 études, la fièvre était l'effet iatrogène le plus fréquent et bien contrôlée par les antipyrétiques. L'IFN-GAMMA était très bien toléré par les patients (34, 70).

La dose quotidienne des stibiés recommandée par l'OMS de 20 mg/kg/jr a été dans notre étude diminuée à 10 mg/kg/jr, sans évidente perte d'efficacité.

Mais, autant cette baisse de posologie peut être envisagée pour le traitement de la leishmaniose viscérale méditerranéenne, autant cela n'est

pas possible dans les pays où la maladie est endémique, voire résistante aux antimonisés, comme en INDE, AFRIQUE de l'EST et AMERIQUE du SUD (55).

Dans ces cas, l'option de la bithérapie peut être proposée aux doses usuelles.

* Une autre étude parue en 1995(73) portait sur 31 patients indiens hospitalisés entre Mai 1992 et Mai 1993 à l'Hôpital de BIHAR où la leishmaniose viscérale sévit sur un mode endémique. Tous les patients présentaient les signes cliniques de leishmaniose viscérale.

Les critères d'inclusion comportaient :

- La confirmation de l'infection par ponction splénique montrant les parasites sous leur forme amastigote.
- L'absence de traitement antileishmanien antérieur.

Les critères d'exclusion :

- Enfants de moins de 5 ans.
- Adultes de plus de 65 ans.
- Femmes enceintes.
- Antécédents cardiaques.
- Infections intercurrentes (pneumonie, tuberculose ...).
- Un des troubles biologiques suivants : neutrophiles inférieurs à 1000/mm³; Hb inférieure à 6 g/dl ; plaquettes inférieures à 50 000/mm³ ; TCA supérieur à 4 s ; bilirubine supérieure à 2 mg/100ml ; TGO supérieures à 200 UI ; créatininémie supérieure à 2 mg/100 ml.

Protocole :

Les patients étaient répartis en deux groupes :

Groupe 1 : . formé de 15 patients

- . traité par antimoine seul : 20mg/kg/jr
- . pendant 30 jours

Groupe 2 : . formé de 16 patients

- . traité par antimoine : 20mg/kg/jr et IFN-GAMMA= J1: 25 μ g/m²
J2: 50 μ g/m²
J3:100 μ g/m²
- . pendant 20 jours

Le traitement est réévalué à J20 et prolongé de dix jours si la guérison n'est pas obtenue.

Suivi :

Les patients étaient contrôlés cliniquement et biologiquement avant le début du protocole et hebdomadairement à partir du début du traitement.

Ainsi, étaient surveillés :

- L'état général
- Le poids
- La taille de la rate
- Le bilan biologique
- L'ECG
- La ponction splénique

Les ponctions spléniques étaient réalisées à J10 et J20 et répétées à J30 si le patient n'était pas guéri à J20.

Le patient était considéré comme guéri si l'on notait une amélioration clinique et biologique et si la ponction splénique ne retrouvait plus de formes amastigotes.

Caractéristiques des 31 patients à J0 et à J21 :

	<u>Antimoine seul</u> J0 / J21	<u>Antimoine + IFN-GAMMA</u> J0 / J21
.NB patients	15 / 15	16 / 15
.Taille rate (cm)	10,4 / 6,5 p<0,005	8,8 / 3,8 p<0,001
.Hb	7,8 / 8,3 NS	7,2 / 9,2 p<0,013
.Plaquettes (1000/mm3)	103 / 131 NS	76,1 / 135 p<0,001
.Poids (kg)	36,2 / 36,6 NS	33,4 / 34,7 NS
.Leucocytes (mm3)	5400 / 6400	4600 / 7000 p<0,001

NS = non significatif

Résultats :

- Un des 16 patients est décédé à J19 d'une gastroentérite.
- Les deux groupes sont comparables.
- A en juger par les ponctions spléniques réalisées à J10 et J20, les patients ayant bénéficié de la bithérapie montrent une meilleure réponse parasitologique et une guérison plus rapide. (cf. courbe)

A J20, 14 des 15 patients du groupe 2, soit 93%, étaient considérés comme guéris versus 6 patients des 15 du groupe 1 traités par antimoine seul, soit 40%.

A J30, 11 des 15 patients traités par stibiés seuls étaient guéris(73%).

- Des 4 non guéris : . 2 ont répondu au traitement par la pentamidine.
 - . 1 n'a pas répondu à la pentamidine, mais a été guéri par une cure d'amphotéricine B.
 - . 1 a répondu après 30 jours de retraitement par IFN-GAMMA et stibiés.

- Sur le plan biologique :

A J21, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes, les résultats biologiques sont comparables.

- Sur le plan des effets indésirables :

Chez un seul patient sur 31, la posologie de l'IFN-GAMMA a dû être réduite devant l'apparition d'une leucopénie à J10 : baisse de 4200 à 1200/mm³ en 10 jours. A J20, le taux de leucocytes s'est normalisé à 6500/mm³.

Les 26 patients considérés comme guéris, au terme du traitement, ont bénéficié d'un suivi à titre externe et d'une nouvelle cure à 6 mois.

Des 11 patients traités par antimoine seul et apparemment guéris, 2 ont développé une fièvre associée à une augmentation de la splénomégalie après 3 mois et la rechute a été confirmée par la biopsie splénique. Les 9 autres étaient considérés comme définitivement guéris.

Des 15 patients cotraités et apparemment guéris, 2 qui avaient reçu 20 jours de traitement, ont rechuté au cinquième mois (fièvre, taille de la rate augmentée, parasites à la ponction splénique) et 13 étaient considérés comme définitivement guéris après 6 mois de suivi.

Donc, à 6 mois, pas de différence significative entre les 2 groupes : 9 sur 15 patients guéris par monothérapie (60%) versus 13 sur 15 guéris par la bithérapie (87%).

Discussion :

Les résultats de cette étude montrent que l'association antimoine-IFN-GAMMA a deux effets :

- Elle accélère la réponse parasitologique dès le 10ème jour de la bithérapie.
- Elle induit une plus rapide guérison apparente.

Bien que deux patients cotraités rechutent à 6 mois, l'association apporte un plus grand nombre de guérisons à J20.

Si, en fait, il n'y a pas de différence dans les taux de guérison, la bithérapie permet de diminuer la durée de traitement et les risques de rechutes. En somme, l'IFN-GAMMA augmente à long terme la réponse à l'antimoine.

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'action de l'IFN-GAMMA est multiple :

- Il permet d'activer directement les macrophages afin de détruire les parasites intracellulaires.(50)
- Il permet l'accumulation de l'antimoine au sein des macrophages.(80)
- En association, l'IFN-GAMMA augmente l'activité des cellules lymphocytaires TH1 cytotoxiques, elles-mêmes productrices d'IFN-GAMMA et d'IL2, et inhibe l'activité des cellules lymphocytaires TH2 suppressives.(33, 67)

Cependant, la bithérapie implique un surcoût (seul, l'IFN-GAMMA est déjà très onéreux), deux injections quotidiennes et, malgré tout, une potentielle toxicité .

C'est pourquoi, ce traitement doit être réservé, pour l'instant, à des indications particulières comme une stibiorésistance ou une stibiointolérance.(27)

7.1.5 - Produits alternatifs :

D'autres molécules sont utilisées, comme les imidazolés ou l'allopurinol, sans que leur efficacité ait été pleinement établie. Ces produits ne sont jamais employés seuls : soit ils sont prescrits en intercure, soit dans le même temps que les stibiés.

a) L'allopurinol :

Commercialisé sous le nom de ZYLORIC* notamment, c'est un ribonucléoside ayant une toxicité sélective contre les leishmanies in vitro et aurait une action synergique avec l'antimoine pentavalent.(54)

L'allopurinol, analogue de l'hypoxanthine, a la propriété de s'incorporer à l'ARN des leishmanies sur lesquelles il a un effet létal.(24)

Dans le kala-azar indien, l'allopurinol utilisé à la posologie de 11 à 36mg/kg/jr pendant 14 à 31 jours a permis la guérison de 8 patients sur 16 mais 19% seulement (3 sur 16) n'ont pas rechuté.(40)

Dans une autre étude(19), 5 patients présentant une stibiorésistance, ont guéri par la prise de 7mg/kg/jr d'allopurinol en association avec un stibié permettant d'obtenir une guérison entre J9 et J19.

Par contre, un essai randomisé sur 124 patients porteurs de leishmaniose viscérale a montré que l'association de 21mg/kg/jr d'allopurinol et de 20mg/kg/jr d'antimoine pendant 30 jours n'est pas mieux que le traitement par les stibiés seuls.(30)

L'avantage de l'allopurinol est dans sa prise orale, plus pratique et moins contraignante que les autres médicaments dont nous disposons actuellement, et dans son faible coût.

L'effet indésirable le plus fréquemment rencontré est la survenue d'un rash cutané.

L'allopurinol n'est pas un traitement de première intention. Il peut être indiqué dans les résistances secondaires aux antimoniés dans la leishmaniose viscérale, seul ou en association.

b) Les dérivés imidazolés :

Ce sont des médicaments antifongiques, dont deux dérivés sont essentiellement utilisés dans le traitement de la leishmaniose tégumentaire.

Il s'agit de l'itraconazole et du kétoconazole.

Une étude, réalisée à Sinaï, montre des résultats impressionnants quant à l'efficacité du kétoconazole contre *L. major* puisqu'à la posologie de 600mg/jr pendant 30 jours, les expérimentateurs ont obtenu 100% de guérison (23/23 guérisons).

Contre une infection à *L. panamensis*, au PANAMA, le kétoconazole semble être aussi efficace que les antimoniés et meilleur que le placebo : 75% versus 68% versus absence de guérison, à un mois.(65)

Des essais sont réalisés avec l'itraconazole qui semblerait avoir un intérêt dans les cas de coinfection leishmaniose-VIH.

7.2 - Traitement symptomatique

Tout en mettant en route le traitement spécifique, il est important de restaurer l'état général du patient en :

- corrigeant l'anémie
- réaliser une réhydratation hydroélectrolytique si besoin
- traiter une surinfection associée

b - Traitement des leishmanioses tégumentaires.

- Une lésion unique ou des lésions cutanées peu nombreuses diagnostiquées précocément peuvent être traitées par des infiltrations intralésionnelles de sels d'antimoine : 5 à 10ml, en injections hebdomadaires ou bi-hebdomadaires.

L'injection se fait en plusieurs points, tout autour et sous la lésion.

Ce traitement est efficace et sans grand risque.

- La cryothérapie a un intérêt pour les lésions de petite taille.

- L'abstention thérapeutique peut se justifier dans les cas de leishmaniose cutanée bénigne et d'évolution rapidement favorable (celle due à *L.major*, par exemple).

- Le traitement par voie générale s'impose dans les cas des leishmanioses cutanées diffuses, lésions multiples, dissémination lymphangitique et dans les cas des leishmanioses cutanéomuqueuses, toujours graves.

Le traitement utilisé alors est le traitement antimonié classique à base d'antimoines, à la posologie de 20mg/kg/jr, pendant 20 jours en cas d'atteinte cutanée et pendant 30 jours en cas d'atteinte muqueuse associée.

En cas de résistance aux antimoniés, l'on peut utiliser l'amphotéricine B en deuxième intention, ou en première intention dans les atteintes cutanéomuqueuses.

Malgré tout, l'atteinte muqueuse répond mal au traitement et les rechutes sont fréquentes, étant donné l'absence d'immunité.

Les rechutes peuvent être traitées par la pentamidine ou l'itraconazole en cas de coinfection par le VIH.

TRAITEMENT DE LA LEISHMANIOSE VISCERALE EN FRANCE

PATIENT IMMUNOCOMPETENT

- En première intention :

GLUCANTIME* = 20mg/kg/jr
pendant 20 à 28 jours.

- Si échec (persistance des formes
amastigotes au myélogramme de
contrôle) :

2ème cure de **GLUCANTIME***

. seul, en doublant la durée de traitement

. ou en association en intercure avec :

a) **La pentamidine** : 4mg/kg tous les 2 jours

b) **L'allopurinol** : 20 à 30mg/kg/jr pendant 6 semaines

c) **L'amphotericine B** : 0,5 à 1mg/kg/jr

d) **L'itraconazole - Le kétoconazole**

PATIENT IMMUNODEPRIME

- En première intention :

GLUCANTIME* seul à 20mg/kg/jr

Mais le plus souvent, le traitement
se fait d'emblée par :

L'amphotericine B : 0,5 à 1 mg/kg/jr
tous les 2 jours.

ou **AmBisome** : 20mg/kg répartis en
en 10 perfusions.

- Eventuellement :

Interferon gamma - Itraconazole

- Traitement préventif secondaire :

Itraconazole : 200 à 400mg/jr pendant plusieurs
mois et/ou **GLUCANTIME*** en cures d'entretien.

Traitement général antileishmanien associé à un traitement symptomatique visant à corriger les troubles hydroélectrolytiques et
hématologiques et à traiter une pathologie associée.

8) PROPHYLAXIE DES LEISHMANIOSES

Elle se fait à deux niveaux :

8.1 - Lutte contre les réservoirs des parasites :

Elle n'est réalisable que si la leishmaniose causale est une anthroponose stricte, comme le kala-azar indien, ou une zoonose domestique, comme les leishmanioses chinoise, méditerranéenne et la leishmaniose cutanée à *L.tropica*.

Le diagnostic et le traitement des malades, hommes et chiens, y sont nécessaires, mais la résistance au traitement dans certains pays, assurent la pérennisation de la maladie.

La lutte contre le réservoir canin est effectuée par le dépistage de la maladie par la sérologie (comme pour les êtres humains, les réactions les plus couramment utilisées par les vétérinaires en France sont l'immuno-fluorescence indirecte et l'hémagglutination).(26)

Les chiens malades errants sont abattus de façon systématique.

Les chiens domestiques sont traités par les antimoniés jusqu'à la guérison et il est réalisé une chimioprophylaxie par l'administration du traitement en une cure par an pendant cinq ans.

Quant à la lutte contre les réservoirs sylvatiques, il faut exercer une action directe sur le milieu afin de détruire les colonies de rongeurs : débroussaillage, déboisement, labourage en profondeur, canaux circulaires d'irrigation en périphérie des villages...

8.2 - Lutte contre le vecteur :

Les méthodes utilisées sont des méthodes visant à réduire le contact entre l'homme et le phlébotome :

- Emploi de moustiquaires à fines mailles, imbibées d'insecticide.
- Usage de répulsifs.

- Utilisation d'insecticides dans les domiciles, aux doses classiques de la lutte antipalustre.

Cependant, il semblerait qu'il existe des résistances des phlébotomes au DDT, notamment dans l'espèce *Phlebotomus papatasi*.

8.3 - La vaccination :

La vaccination proprement dite a été appliquée dès 1960 avec des vaccins vivants, sources de *L. major*.

L'inoculation entraînait des lésions cutanées cicatrisant en 5 à 6 mois.

Actuellement, au BRESIL, l'on utilise des vaccins tués : promastigotes de culture de six souches de leishmanies.

De nombreux vaccins sont à l'étude actuellement.

En particulier, un groupe de chercheurs de l'Université de Nice-Sofia-Antipolis en collaboration avec une équipe américaine, tente d'identifier l'antigène parasitaire avec lequel réagissent les lymphocytes TH1.

Il a été mis en évidence, ainsi, une protéine capable d'activer les lymphocytes T, appelée LACK (Leishmania homolog of the receptors of Activated Kinase C), présentes dans toutes les espèces de leishmanies. Son administration à des souris les a, en effet, protégées contre une infection par une dose létale de parasites.

Les premiers essais à l'homme devraient être en cours de pratique.

C - DISCUSSION

C - DISCUSSION

Les premiers cas autochtones de la leishmaniose en FRANCE datent de 1923 (64) et le nombre de cas annuels est, comme dans le reste du Monde, en augmentation constante.

. Sur le plan épidémiologique :

En EUROPE, la maladie sévit exclusivement sur le pourtour méditerranéen où l'agent pathogène, le phlébotome, y trouve une température clémente.

C'est, ainsi, qu'il existe une prédilection de la parasitose dans le Sud de la FRANCE, y compris la CORSE (essentiellement le Nord de la CORSE), lieu de survenue de la maladie dans notre observation.

La survenue en CORSE représente un cas annuel sur dix observés au Laboratoire de Parasitologie de NICE.

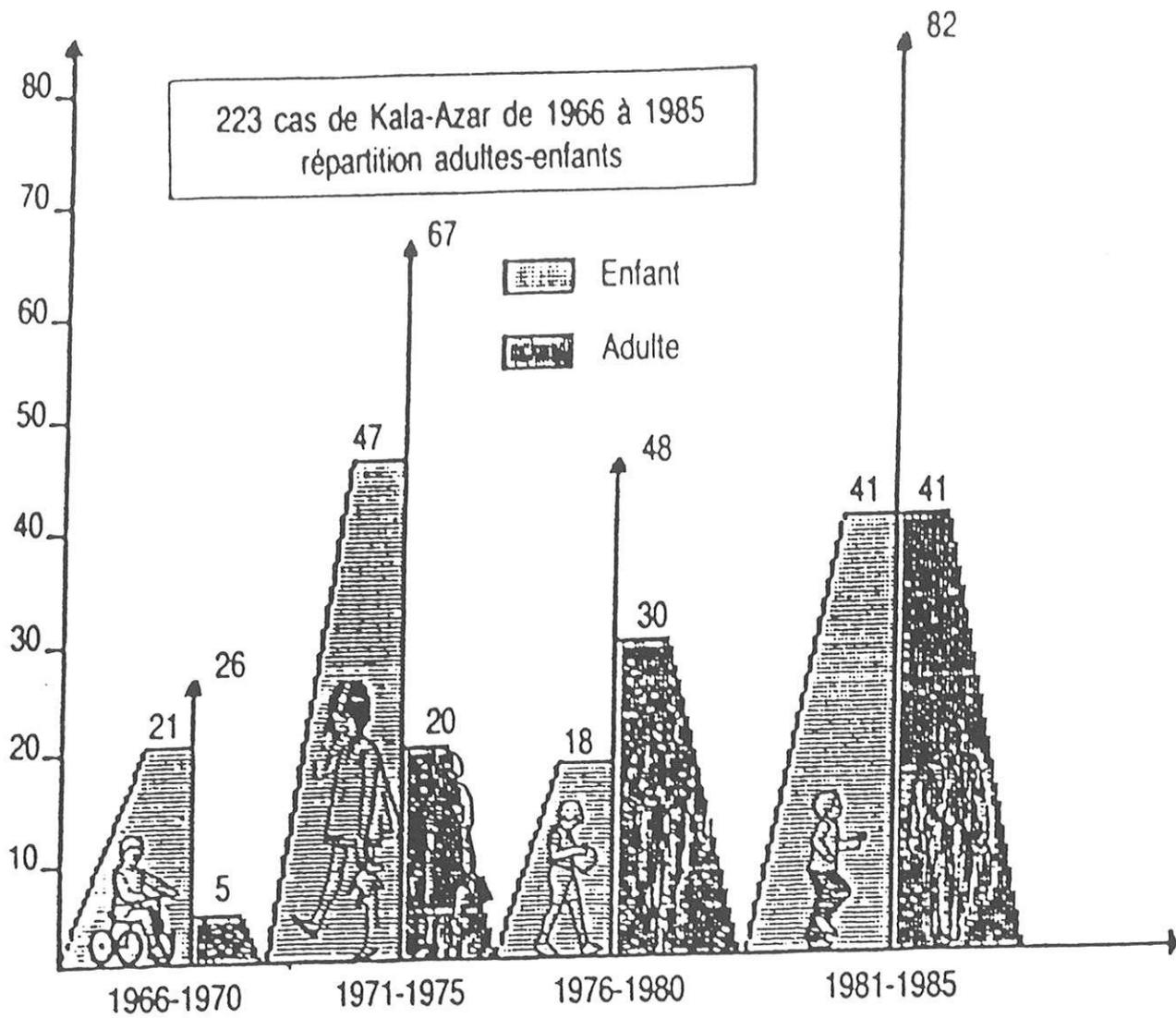
La maladie, dans notre pays, est une anthroponose, dont le chien est l'hôte vertébré habituel. Elle est due au protozoaire d'un seul genre, le *L.infantum* (65), responsable de la leishmaniose viscérale et exceptionnellement de la leishmaniose cutanée.

Mais, il ne faut pas exclure la possibilité de transmission interhumaine, comme cela se voit chez les toxicomanes intraveineux.

. La répartition en fonction de l'âge et du sexe :

La maladie, depuis toujours appelée kala-azar infantile, survient de plus en plus dans la population adulte, comme le montre la courbe.

A l'heure actuelle, les adultes représentent plus de la moitié des cas recensés : 53% en 1987 et 70% de 1988 à 1993, alors qu'en 1970, les cas adultes ne représentaient que 20%.



Répartition des cas de kala-azar entre adultes et enfants.

Un recensement des patients (43) a été réalisé pendant deux ans (1986-1987), portant sur 89 sujets présentant une leishmaniose viscérale en FRANCE.

44 des 89 patients avaient moins de 8 ans.

Les adultes représentaient donc un peu plus de la moitié des cas, dont la majorité avait de 15 à 44 ans. Le plus âgé avait 79 ans ; 83 ans pour Monsieur B. dans notre observation.

L'augmentation de la maladie chez l'adulte est en parallèle, ces dernières années, avec l'augmentation de la maladie chez les patients immuno-déprimés par l'infection par le VIH, ce qui n'est pas le cas dans notre cas clinique, puisque notre patient a toujours été VIH négatif.

Ainsi, le pourcentage de cas de coinfection VIH-leishmaniose est de 18,4% pour la FRANCE de 1985 à 1996. (81)

Si la maladie survient plus fréquemment chez l'adulte, pour ces mêmes raisons, elle se retrouve plus chez l'homme que chez la femme : 74% versus 26%, car les cas d'infection par le VIH sont plus rares chez la femme.

. Sur le plan clinique :

Les manifestations les plus couramment rencontrées sont représentées par la fièvre et la splénomégalie, comme chez Monsieur B., retrouvées dans près de 80% des cas.

L'hépatomégalie, qui n'existait pas chez Monsieur B., se voit seulement dans la moitié des cas décrits en FRANCE.

Les adénopathies ne sont retrouvées que dans 29% des cas chez les sujets immunocompétents.

. Sur le plan biologique :

L'association classique pancytopénie-hypergammaglobulinémie, comme nous l'observons chez Monsieur B., est décrite dans 60% des cas adultes seulement et 33% des cas enfants. Ceci pouvant rendre difficile l'évocation du diagnostic de leishmaniose.

L'*anémie* est quasiment constante puisqu'elle est décrite dans 93% des cas (enfants et adultes), moindre chez les patients coinfectés par le VIH (79%). (43)

La *thrombopénie* est présente dans 76% des cas, indépendamment de l'âge ou d'une coinfection par le VIH.

Les chiffres sont équivalents pour la *leucopénie*, mais, par contre, elle est plus fréquente chez le sujet VIH positif : 86% versus 79%.

. Sur le plan du diagnostic biologique :

Les examens réalisés pour notre patient étaient un sérodiagnostic par immunofluorescence indirecte et hémagglutination, examens les plus couramment faits en FRANCE chez l'immunocompétent pour le diagnostic immunologique.

Les taux à l'immunofluorescence indirecte étaient fortement positifs puisque égaux à 1/640.

Le diagnostic parasitologique s'est révélé positif, dès la première lecture, par la mise en évidence des parasites sous leur forme amastigote au myélogramme.

Il n'a pas été fait de myéloculture dans ce cas particulier, celle-ci étant surtout réalisée dans les zones d'endémie, notamment aux Laboratoires de Parasitologie de NICE et de MONTPELLIER.

. Sur le plan thérapeutique :

Dès le résultat du myélogramme, Monsieur B. a bénéficié d'un traitement par GLUCANTIME*, médicament antileishmanien utilisé en première intention en FRANCE chez l'immunocompétent.

La cure a duré trois semaines, au terme desquelles Monsieur B. était considéré comme guéri.

Les critères de guérison comportaient l'absence de parasites au myélogramme de contrôle et une amélioration clinique et biologique.

Les seuls effets indésirables du traitement sont survenus au 9ème jour et consistaient en une bradycardie modérée (60/mn), n'ayant pas entraîné de modifications de traitement puisqu'elle fût spontanément résolutive. Une seule cure aura été nécessaire, la souche *L. infantum* seule souche décrite en FRANCE étant très sensible aux antimoniés.

CONCLUSION

CONCLUSION

Cette observation reflète la majorité des cas de leishmanioses viscérales contractées en FRANCE.

Le patient a été contaminé en CORSE, lieu d'endémie leishmanienne en FRANCE et son chien porteur de la maladie a vraisemblablement joué le rôle d'hôte intermédiaire.

Même si les patients atteints de leishmaniose sont de plus en plus fréquemment des sujets coinfectés par le VIH, la maladie survient encore en majorité sur les patients immunocompétents, comme l'était Monsieur B.

Le problème essentiel posé par cette pathologie est en fait sa rareté, même si les taux sont en augmentation, et sa localisation exclusive dans le Sud de la FRANCE.

Or, tout médecin doit envisager ce diagnostic devant un patient ayant voyagé en zone d'endémie et présentant une splénomégalie fébrile, une pancytopenie.

C'est le cas de Monsieur B. qui, habitant en CORSE, se trouvait de passage dans le Limousin, lieu de découverte de la maladie.

A partir du moment où la parasitose est évoquée, le diagnostic de certitude se fera facilement par l'examen direct du frottis de moelle osseuse, résultat conforté par les sérologies.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALTES J., SALAS A., RIERA M. : Visceral leishmaniasis : another HIV-associated opportunistic infection ? Report of eight cases and review of the literature. *AIDS.*, 1991 ; 5 : 201-207.
2. ALVAR J., JIMENEZ M. : Could infected drug-users be potential *L.infantum* reservoirs ? *AIDS.* 1994 ; 8 : 854.
3. ANABWANI C.P., NGIRA J.A., DIMITI J. : Comparison of two dosages schedules of sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *Lancet.* 1983 ; 210-213.
4. ANDRE I., LESESVE J.F., SARAZIN F., BLONDET M., LAHARY A., CALLAT M.P., BRASSEUR P., MONCONDUIT M. : Une observation de leishmaniose viscérale chez un non immunodéprimé. *Ann. Biol. Clin.*, 1995; 53 : 41-45.
5. Anonyme. WHO : The leishmaniasis. 1984 : 701.
6. Anonyme. WHO : Lutte contre les leishmanioses. 1990 : 793.
7. ASHFORD R.W., DESJEUX P. and de RAADT P. : Estimation of population at risk of infection and number of cases of leishmaniasis. *Parasitol. Today.* 8. 1992 : 104-105.
8. BADARO R., FALCOFF E., BADARO F.S. : Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. *New. Engl. J. Med.* 1990 ; 322 : 16-21.
9. BELAZZOUG S., LANOTTE G., MAAZOUN R., RIOUX J.A. : Un nouveau variant enzymatique de *Leishmania infantum*, agent de la leishmaniose cutanée du Nord de l'Algérie. *Ann. Parasitol. Hum. Comp.* 1995 ; 60 : 13.
10. BELKAID M., GOYET F., DANIS M. : Enquête sur les leishmanioses diagnostiquées en France métropolitaine de 1988 à 1993. *Centre National de Référence pour les Maladies d'Importation* . 1996 ; N°10 : 79-83.
11. BEN RACHID M.S., BEN SAÏD M., KAMORM S., CHARMOT G. : Charge parasitaire au cours du kala-azar. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1987; 80 : 218-229.
12. BEN RACHID M.S., HAMZA B., TABBANE C. : Etat actuel des leishmanioses en Tunisie. *Ann. Soc. Belge Med. Trop.* 1983 ; 63 : 29-40.

13. BERMAN J.D. : Chemotherapy for leishmaniasis : biochemical mechanisms, clinical efficacy and future strategies. *Rev. Infect. Dis.* 1988 ; Vol.10 N°3 : 560.
14. BRYCESON A.D., CHULAY J.D., MUGAMBI M. : Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drug. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995 ; 79 : 705-714.
15. CABIE A., MATHERON S., LEPRETRE A., BOUCHAUD O., DELVOL A.M., COULAUD J.P. : Leishmaniose viscérale au cours de l'infection par le VIH : une infection opportuniste à part entière. *Presse Médicale.* 1992 ; 21 : 1658-1662.
16. CARVAHLO E.M., BADARO R., REED SG. : Absence of gamma interferon and interleukin-2 production during active visceral leishmaniasis. *J. Clin. Invest.* 1985 ; 76 : 2066-2069.
17. CHARMOT G. : La leishmaniose viscérale en France. *La Lettre de l'Infectiologie.* 1988 ; 3, 6 : 240-243.
18. CHULAY J.D., SPENCER H.C., MUGAMBI M. : Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1985 ; 34 : 702-709.
19. CHUNGE C.N., GACHIHI G., MUIGAI R., WASUNA K., RASHID J.R., CHULAY J.D., ANABWANI G., OSTER C.N., BRYCESON A.D.M. : Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. Successful treatment using a combination of sodium stibogluconate plus allopurinol. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1985 ; 79 : 715-718.
20. COLE A.C.E. : Kala-azar in East Africa. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1944 ; 37 : 409-435.
21. CROFT S.L., DAVIDSON R.N., THORNTON E.A. : Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991 ; 28 : 111-118.
22. DAVIDSON R.N., CROFT S.L. : Recent advances in the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1993 ; 87 : 130-131 & 141.
23. DAVIDSON R.N., DI MARTINO L., GRADONI L., GIACCHINO R., RUSSO R., GAETA G.B., PEMPINELLO R., SCOTT S. : Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis : a multi-centre trial. *Quarterly Journal of Medicine.* 1994 ; 87 : 75-81.
24. DEDET J.P. : Leishmanies-Leishmanioses : clinique et thérapeutique. *Encycl. Méd. Chir. Maladies infectieuses.* 8-506-A-20. 1995. 6p.
25. DEDET J.P., LAMBERT M., PRATLONG F. : Leishmaniasis and HIV infection. *Presse Méd.* 1995 ; 24 : 1036-1040.

26. DUNAN S., TOGA I. : Immunologie et leishmaniose. Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie. 1988 ; Supplément au N°5 , 81-86.
27. FALCOFF R. : Some properties of virus and immune induced human lymphocyte interferon. J. Gen. Virol. 1972 ; 16 : 250-253.
28. FALCOFF E., BERNABO J., BOTASSO O. : L'interferon transforme le pronostic des patients atteints de leishmaniose chimiorésistante. Médecine et Sciences. 1993 ; 9 : 1214-1217.
29. FRANKE E.D. : Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. Ann. Int. Med. 1990 ; 113 : 934-940.
30. GACHIHI G.S., WERE J.B.D., COYNE P.E., MUIGAI R.K., NYAKUNDI P.M., WASUNNA K.M.A., SHERWOOD J.A. : A prospective randomized trial of sodium stibogluconate alone versus sodium stibogluconate plus allopurinol in the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. Proceedings of 13th International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Thailand. 1992 ; abstract n° TuP8-13.
31. GAMBARELLI F., PIARROUX R., DUMON H. : Chimiorésistance des leishmanies : étude de la sensibilité de *L. infantum* à la N-méthylglucamine. Parasitol. Today. 1993 ; 28-29.
32. GAMBARELLI F., PIARROUX R., LAMOUREUX D., MARY C., DUNAN S., DUMONT H. : La leishmaniose viscérale à l'ère du SIDA : les difficultés du diagnostic biologique. Méd. Mal. Infect. 1994 ; 24 : 572-575.
33. GHALIB H., PIUVEZAM M., SKEIL Y. : Interleukin-10 production correlates with pathology in human *L. donovani* infection. J. Clin. Invest. 1993 92 : 324-329.
34. HARMS G., ZWINGENBERGER K., SANDKAMP B., OMENA S., PEDROSA C., RICHTER J. : Immunochemotherapy of visceral leishmaniasis : a pilot trial of sequential treatment. J. Interferon Res. 1993 ; 13 : 39-41.
35. HERWALDT B.L., BERMAN J.D. : Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam*) and review of pertinent clinical studies. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1992 ; 46 : 296-306.
36. IZRI M.A., DENIAU M., BRIERE C., RIVOLLET D., PETITHORY J.C., HOUIN R., ROUSSET J.J. : Leishmaniasis in AIDS patients : results of leukocytoconcentration, a fast biological method of diagnosis. Bul. WHO. 1996 ; 74 : 91-93.
37. IZRI M.A., ROBINEAU M., PETITHORY J.C., ROUSSET J.J. : Leishmaniose viscérale : diagnostic parasitologique par leucoconcentration. Presse Méd. 1993 ; 22 : 1010.
38. JAMBOU D., BELLOI A., MARTY P. : La leishmaniose dans les Alpes-Maritimes de 1975 à 1984. Bull. Soc. Path. Exot. 1986 ; 79 : 620-628.

39. JHA T.K. : Evaluation of diamidine compounds (pentamidine isothionate) in the treatment of resistant cases of kala-azar occurring in North Bihar, India. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1983 ; 77 : 167-170.
40. JHA T.K. : Evaluation of allopurinol in the treatment of kala-azar occurring in North Bihar, India. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1983 ; 77 : 204-207.
41. JEANNEL D., TUPPIN P., BRUCKER G., DANIS M., GENTILINI M. : Imported and autochthonous kala-azar in France. *Br. Med. J.* 1991 : 336-338.
42. KIRCK R., SATI M.H. : Observations on the use of sodium antimony gluconate in the treatment of kala-azar. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1947 ; 41 : 14-21.
43. MANSON-BAHR P.E.C. : East African kala-azar with special reference to the pathology, prophylaxis and treatment. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1959 ; 53 : 123-137.
44. MARTINEZ P., DE LAVEGA E., LAGUNA F. : Infected individuals using peripheral blood smears. *AIDS.* 7 : 227-230.
45. MARTY P., LE FICHOUX Y., PRATLONG F., GARI-TOUSSAINT M. : Human visceral leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France : epidemiological characteristics for the period 1985-1992. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1994 ; 88 : 33-34.
46. MARY C. : Immunodiagnostic de la leishmaniose : aspects actuels. *Médecine et Armées.* 1994 ; 22 : 55-60.
47. MARY C., LAMOUREUX D., DUNAN S., QUILICI M. : Western Blot analysis of antibodies to *L. infantum* antigens : potential of the 14-kD and 16-kD antigens for diagnosis and epidemiologic purposes. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992 ; 47 : 764-771.
48. MISHRA M., BISWAS U.K., JHA D.N., KHAN A.B. : Amphotericin versus pentamidine in antimony-unresponsive kala-azar. *Lancet.* 1992 ; 340 : 1256-1257.
49. MONTALBAN C., CALLEJA J.L., ERICE A. : Visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. *J. Inf.* 1990 ; 21 : 261-270.
50. MURRAY H.W., BERMAN J.D., WRIGHT S.D. : Immunochemotherapy for intracellular *L. donovani* infection : interferon gamma plus pentavalent antimony. *J. Infect. Dis.* 1988 ; 157 : 973-978.
51. MURRAY H.W., GRANGER A.M., MOHANTY S.K. : Response to chemotherapy in experimental visceral leishmaniasis : T cell-dependent but interferon gamma and interleukin-2 independent. *J. Infect. Dis.* 1991 ; 163 : 622-624.
52. NATHAN C.F., MURRAY H., WIEBE M.E., RUBIN B.Y. : Identification of interferon gamma as the lymphokine that activates human macrophages

- oxydative metabolism and antimicrobial activity. *J. Exp. Med.* 1983 ; 158 : 670-689.
53. NAVIN T.R., ARANA B.A., ARANA F.E., BERMAN J.D. : Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J. Infect. Dis.* 1992 ; 165 : 528-534.
54. NEAL R.A. : Experimental chemotherapy in " The Leishmaniasis in Biology and Medicine ", Ed. PETERS W., KILLICK-KENDRICK R. Vol.2, Clinical aspects and control. Academic Press. 1987 ; 793-845.
55. OLLIARO P.L., BRYCESON A.D.M. : Practical progress and new drugs for changing patterns of leishmaniasis. *Parasitol. Today.* 1993 ; 9 : 323-328.
56. PEARSON R.D., WHEELER D.A., HARRISON L.H., KAY H.D. : The immunobiology of leishmaniasis. *Rev. Infect. Dis.* 1983 ; 5 : 907-922.
57. PETERS B.S., FISH D., GOLDEN R. : Visceral leishmaniasis in HIV infection and AIDS : clinical features and response to therapy. *Quat. J. Med.* 1990 ; 283 : 1101-1111.
58. PIARROUX R., GAMBARELLI F., DUMON H., FONTES M., DUNAN S., MARY C., TOGA B., QUILICI M. : Comparison of PCR with direct examination of bone marrow aspiration, myeloculture and serology for diagnosis of visceral leishmaniasis in immunocompromised patients. *J. Clin. Microbiol.* 1994 ; 3 : 746-749.
59. PIARROUX R., GAMBARELLI F., TOGA B., DUMON H., FONTES M., DUNAN S., QUILICI M. : Interest and reliability of a PCR on bone marrow samples in the diagnosis of visceral leishmaniasis in AIDS. *AIDS.* 1996 ; 10 : 452-453.
60. QUILICI M., DUNAN S., DUMONT H. : Le kala-azar méditerranéen infantile dans le Sud-Est de la France. *Ann. Pediatr.* 1987 ; 34 : 369-373.
61. QUILICI M., DUNAN S., MARY C. : La leishmaniose viscérale méditerranéenne dans le Sud-Est de la France. Aspects cliniques et biologiques nouveaux. *Sem. Hôp. Paris.* 1989 ; 65 : 2155-2161.
62. RANQUE J., DUNAN S., FRANCK J., QUILICI M. : Valeur et interprétations des résultats séroimmunologiques dans la leishmaniose viscérale méditerranéenne. *R.M.S.M.* 1978 ; 3 : 203-206.
63. REES P.H., KAGER P.A., OGADA T., EEF TINCK SCHATTENKERK J.K. : The treatment of kala-azar : a review with comments drawn from experience in Kenya. *Trop. Geogr. Med.* 1985 ; 37 : 37-46.
64. ROSENTHAL E., MARTY P., POIZOT-MARTIN I. : Leishmaniose viscérale et infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans le Sud de la France. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1995 ; 89 : 159-162.
65. SAENZ R.D., PAZ H., BERMAN J.D. : Efficacy of ketoconazole against *L.braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *Am. J. Med.* 1990 ; 89 : 147-155.

66. SANDS M., KRON M.A., BROWN R.B. : Pentamidine : a review. *Rev. Infect. Dis.* 1985 ; 7 : 625-634.
67. SCOTT P. : Interferon gamma modulates early development of TH1 and TH2 cell responses in murine cutaneous leishmaniasis. *J. Immunol.* 1991 ; 147 : 3149-3155.
68. SHORTT H.E. : Recent research on kala-azar in India. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1945 ; 39 : 13-31.
69. SMITH O.P., HANN I.M., COX H., NOVELLI V. : Visceral leishmaniasis : rapid response to AmBisome treatment. *Arch. Dis. Child.* 1995 ; 73 : 157-159.
70. SQUIRES K.E., ROSENKAIMER F., SHERWOOD J.A., FORNI A.L., WERE J.B., MURRAY H.W. : Immunochemotherapy for visceral leishmaniasis : a controlled pilot trial of antimony versus antimony plus interferon gamma. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1993 ; 48 : 666-669.
71. STECK E.A. : The chemotherapy of protozoan disease. WASHINGTON, DC : Division of Medicinal Chemistry, Walter Reed Army Institute of Research. 1972 ; 7 : 1-7.
72. STEWART W.E. : Interferon nomenclature. *J. Immunol.* 1980 ; 125 : 2353.
73. SUNDAR S., ROSENKAIMER F., LESSER M.L., MURRAY H.W. : Immunochemotherapy for a systemic intracellular infection : accelerated response using interferon gamma in visceral leishmaniasis. *J. Infect. Dis.* 1995 ; 171 : 992-996.
74. THAKUR C.P. : Epidemiological, clinical and therapeutic features of Bihar kala-azar. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1984 ; 78 : 391-398.
75. THAKUR C.P. : Harmful effect of high stibogluconate treatment of kala-azar in India. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1986 ; 80 : 672-673.
76. THAKUR C.P., KUMAR M., KUMAR P., MISHRA B.N., PANDEY A.K. : Rationalisation of regimens of treatment of kala-azar with sodium stibogluconate in India : a randomised study. *Br. Med. J.* 1988 ; 296 : 1557-1561.
77. THAKUR C.P., KUMAR M., PANDEY A.K. : Evaluation of efficacy of longer durations of therapy of fresh cases of kala-azar with sodium stibogluconate. *J. Med. Res.* 1991 ; 93 : 103-110.
78. THAKUR C.P., PANDEY A.K., SINHA G.P., ROY S., BEHBEHANI K., OLLIARO P. : Comparison of three treatment regimens with liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in India : a randomised dose-finding study. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1996 ; 90 : 319-322.
79. TUCKMAN E. : Treatment of Chinese kala-azar with sodium antimony gluconate. *J. Trop. Med. Hyg.* 1949 ; 52 : 199-204.

80. VAN LUNZEN J., KERN P., SCHMTZ J., BRZOSKA J., FLESSENKÄMPER S., DIETRICH M. : Short term treatment of visceral leishmaniasis of the Old World with low dose interferon gamma and pentavalent antimony. *Infection*. 1993 ; 21 : 362-366.
81. YAN-JIA L. : A review of kala-azar in China from 1949 to 1959. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1982 ; 76 : 531-537.

TABLE DES MATIERES

PLAN	1
INTRODUCTION	2
A - OBSERVATION PERSONNELLE	4
B - LA LEISHMANIOSE	12
1) DEFINITION	13
2) HISTORIQUE	13
3) EPIDEMIOLOGIE	14
3. 1 - Agents pathogènes	14
3. 2 - Cycle	21
3. 3 - Réservoirs	21
3. 4 - Vecteur	24
3. 5 - Répartition géographique	26
3.5.1 - Leishmaniose viscérale	26
3.5.2 - Leishmaniose tégumentaire	30
3. 6 - Répartition géographique en FRANCE et dans les autres pays méditerranéens et prévalence	30
4) PHYSIOPATHOLOGIE	35
5) MANIFESTATIONS CLINIQUES	37
5. 1 - Leishmaniose viscérale	37
- Incubation	37
- Invasion	37
- Etat	37
- Cas particuliers chez l'immunodéprimé	38
- Formes géographiques :	39
- indienne	39
- est-africaine	39
- méditerranéenne	40
- chinoise et américaine	40

5.2 - Leishmaniose tégumentaire	40
5.2.1 - Leishmaniose cutanée pure	40
5.2.2 - Leishmaniose cutanée diffuse	42
5.2.3 - Leishmaniose cutanéomuqueuse	42
6) DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	43
6.1 - Diagnostic biologique de la leishmaniose viscérale	43
6.1.1 - Signes biologiques d'orientation	43
a) Les signes humoraux	43
. <i>La vitesse de sédimentation</i>	43
. <i>Le protidogramme</i>	43
. <i>L'immunoélectrophorèse des protides</i>	43
b) Les signes hématologiques	44
. <i>L'anémie</i>	44
. <i>La leucopénie</i>	44
. <i>La thrombopénie</i>	44
6.1.2 - Diagnostic parasitologique	45
a) L'examen direct	45
b) La leucoconcentration et la leucocytoconcentration	46
c) La culture du prélèvement	47
d) Identification de la souche	48
e) La PCR	48
6.1.3 - Diagnostic immunologique	49
. Techniques quantitatives	49
a) L'immunofluorescence indirecte	50
b) L'hémagglutination indirecte	51
c) La méthode E.L.I.S.A.	51
. Techniques qualitatives	51
a) L'électrosynérèse	51
b) L'immunoélectrophorèse	52
c) La méthode de Western-Blot	52
. Réaction d'hypersensibilité retardée	53
6.2 - Diagnostic biologique de la leishmaniose tégumentaire	53
6.2.1 - Diagnostic de la leishmaniose cutanée pure	53
6.2.2 - Diagnostic de la leishmaniose cutanéomuqueuse	55

7) TRAITEMENT DE LA LEISHMANIOSE	55
<i>a - Traitement de la leishmaniose viscérale</i>	55
7.1 - Traitement général antileishmanien	56
7.1.1 - Les antimoinés pentavalents	56
a) Présentation des antimonisés	57
b) Mode d'action	58
c) Historique	58
d) Mode d'administration - Posologie	62
e) Effets indésirables	63
f) Contre - indications	65
g) Éléments de mauvais pronostic	65
7.1.2 - La pentamidine	66
a) Présentation	66
b) Mode d'action	66
c) Mode d'administration - Posologie	66
d) Effets indésirables	67
e) Indications	67
f) Contre - indications	68
7.1.3 - L'amphotéricine B	68
a) Présentation	68
b) Mode d'action	68
c) Mode d'administration	69
d) Incidents	69
e) Indications	69
f) Son dérivé : l'AmBisome	70
7.1.4 - L'interferon gamma	73
7.1.5 - Produits alternatifs	85
a) L'allopurinol	85
b) Dérivés imidazolés	86
7.2 - Traitement symptomatique	86
<i>b - Traitement des leishmanioses tégumentaires</i>	87
8) PROPHYLAXIE DES LEISHMANIOSES	89
8.1 - Lutte contre les réservoirs des parasites	89
8.2 - Lutte contre le vecteur	89
8.3 - Vaccination	90

C - DISCUSSION	91
CONCLUSION	97
BIBLIOGRAPHIE	99

TABLE DES ILLUSTRATIONS ET TABLEAUX

- Tableau récapitulatif de l'évolution du bilan biologique et du myélogramme avant, pendant et après traitement.	11
- Morphologie des trypanosomidés.	15
- Principaux complexes phénétiques de <i>Leishmania</i> répartis selon le sous-genre, l'aire géographique et l'expression clinique.	17
- Leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde. D'après l'OMS. 1990.	18
- Leishmanioses viscérales. D'après l'OMS. 1990.	18
- Leishmanioses tégumentaires américaines. D'après l'OMS. 1990.	19
- Formes cliniques et répartition géographique des leishmanioses tégumentaires.	20
- Cycle de la leishmaniose viscérale méditerranéenne à <i>L. infantum</i> .	22
- Leishmanies et phlébotomes : cycle et transmission.	23
- Les phlébotomes impliqués dans la transmission des leishmanioses.	25
- Distribution mondiale de <i>L. braziliensis</i> , <i>L. major</i> , <i>L. tropica</i> et <i>L. peruviana</i> .	27
- Distribution mondiale de <i>L. infantum</i> et <i>L. donovani</i> .	28
- Distribution mondiale de <i>L. aethiopica</i> et <i>L. mexicana</i> .	29

- Evolution du nombre de cas de kala - azar relevés en Provence de 1923 à 1987 (531 cas en 64 ans).	31
- Contrôle sérologique de la population canine dans l'agglomération marseillaise.	33
- Macrophage parasité par des leishmanies.	36
- Diagnostic biologique de la leishmaniose viscérale.	54
- Caractéristiques des deux dérivés pentavalents de l'antimoine.	57
- Score à la biopsie splénique.	76
- Traitement de la leishmaniose viscérale en FRANCE.	88
- Répartition des cas de kala - azar entre adultes et enfants.	93

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 23

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

MURAT Nathalie - Leishmaniose viscérale chez un sujet immunocompétent, originaire de CORSE - 111 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Med. ; 1997 ; Limoges).

RESUME :

La leishmaniose est une anthroponose transmissible résultant du parasitisme d'un mammifère par la piqûre infectante d'un diptère, le phlébotome. Le parasite est un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*, dont il existe différentes espèces, responsables de leishmanioses viscérales et tégumentaires sur tous les continents, exceptée l'Australie, avec 400 000 nouveaux cas annuellement.

En FRANCE, bien que rare, la leishmaniose est en augmentation du fait de l'accroissement de la leishmaniose canine (le chien est le principal réservoir dans nos régions) et de la survenue de la leishmaniose en tant qu'infection opportuniste chez le sujet VIH positif.

Les foyers français se situent dans le Sud du pays, y compris la CORSE. L'espèce *L.infantum* est responsable surtout de leishmaniose viscérale et exceptionnellement de leishmaniose cutanée dans notre pays.

La triade classique évoquant la maladie (fièvre, splénomégalie, pancytopenie) peut manquer chez l'immunodéprimé.

Le diagnostic positif est immunologique (positivité des anticorps à l'immunofluorescence indirecte et à l'hémagglutination) et surtout parasitologique par le myélogramme qui montrera les parasites à l'examen direct.

Le traitement repose depuis un siècle sur les antimonies pentavalents. Les immunodépressifs, moins répondeurs, nécessitent d'autres thérapeutiques comme l'amphotéricine B.

Notre observation rapporte le cas d'un sujet résidant en CORSE et dont le diagnostic de leishmaniose viscérale s'est fait lors d'un passage en Haute-Vienne, ceci montrant que tout médecin peut être confronté à cette parasitose, encore rare en FRANCE, et devra l'envisager devant tout patient fébrile ayant voyagé en zone endémique.

MOTS - CLES :

- Leishmaniose viscérale
- Fièvre
- Splénomégalie
- Pancytopenie
- Immunocompétent
- Myélogramme

JURY : Président : Madame le Professeur E.VIDAL
Juges : Madame le Professeur D.BORDESSOULE
Madame le Professeur M.L.DARDE
Monsieur le Professeur D.SAUTEREAU
Membre invité : Madame le Docteur G.LAROUMAGNE
