

LEISHMANIOSES TEGUMENTAIRES

MEDECIN EN CHEF C. CHOUC

**SERVICE DE DERMATOLOGIE
HIA A. LAVERAN**

JANVIER 2003

I - INTRODUCTION

A - DEFINITION - EPIDEMIOLOGIE

- Lésions cutanées ou muqueuses, sans extension aux organes profonds
- Elles résultent du parasitisme de l'homme par un protozoaire flagellé : Leishmania
- Réservoir : mammifères domestiques ou sauvages
- Insecte vecteur : Phlébotome

Rappel : répartition des leishmanies dans le monde

ANCIEN MONDE :

Leishmania tropica major (L. major)
L. tropica minor (L. tropica)
L. aethiopica

NOUVEAU MONDE :

L. mexicana mexicana
amazonensis
pifanoi
L. braziliensis braziliensis
guyanensis
panamensis
L. peruviana

B - FREQUENCE

Prévalence : 12 millions (toutes formes de leishmaniose confondues)

C - POLYMORPHISME

parasite ⇔ *hôte*

- Formes nosogéographiques
 - x dénominations : bouton d'Orient, bouton de Dehli, bouton d'Alept, clou de Biskra, clou de Jéricho, Uta, Espundia...
- Pas de parallélisme strict entre une présentation clinique et une espèce donnée
- Spectre continu
 - L. c. localisée → L. c. diffuse

II - CLINIQUE

A - FORME TYPIQUE

- PIQURE

- * inaperçue
- * vespérale
- * zone découverte

- INCUBATION

≈ 2 mois

- INVASION

- * papule carminée
- * squames

- ETAT

- * lésion papulonodulaire, en « cône tronqué »
- * rrondie
- * croûte brunâtre, épaisse, adhérente, hérissée
de prolongements « en stalactites » sur sa face dermique
- * fond granuleux ± débris nécrotiques
- * bourrelet périphérique
- * *indolore*
- * nodules satellites (cheminement intradermique)

- EVOLUTION

- extension centrifuge
- chronique, plusieurs mois
- guérison spontanée (Ancien Monde)
- guérison apparente suivie de résurgence
- dissémination cutanée ou muqueuse

B - FORMES CLINIQUES

- NOMBRE

très variable
de 1 à 425 !

- ASPECT CLINIQUE

- *Forme sèche*

- ulcération minime, évolution prolongée
- L. tropica (zone urbaine)
- Δ ≠ : dermatophytie

- *Forme psoriasiforme, eczématiforme ou verruqueuse*

- **Forme humide**
lésion creusante, de grande taille
évolution rapide, cicatrice résiduelle
L. major (zone rurale)
 $\Delta \neq$: ecthyma, ulcus rodens
- **Forme impétigénoïde**
note inflammatoire
 $\Delta \neq$: pyodermite
- **Forme ulcéreuse**
régions chaudes et humides
ulcération profonde, indolore, membres inférieurs
 $\Delta \neq$: ulcère de Buruli
- **Forme papulo-nodulaire**
unique :
 $\Delta \neq$: histiocytofibrome, basocellulaire
multiple :
 $\Delta \neq$: chéloïdes, sarcoïdose
- **Forme tumorale, pseudo épithéliomateuse**
- **Forme végétante**
sujet noir
sur les jambes
 $\Delta \neq$: mycoses profondes, pian, tuberculose végétante
- **Forme pigmentée**
Ancien Monde
lésion typique, fugace
puis nodule enchassé avec pigmentation périphérique noirâtre
- **Forme lymphangitique**
Nouveau Monde
à proximité d'une lésion
cordon infiltré, monoliforme, non inflammatoire
 $\Delta \neq$: sporotrichose

- FONCTION LOCALISATION

- Ulcère des Chicleros
L. mexicana
atteinte de l'oreille
évolution très prolongée

- FONCTION EVOLUTION

- *Forme abortive*

Ancien Monde, souvent résurgence
papule non ulcérée, rapidement régressive

- *Leishmaniose récurrente ou récidivante*

L. tropica ou L. braziliensis
résurgences ou réinfections
disposition annulaire

- *Forme lupoïde*

- * L. major
- * atteinte du visage
- * papules fermes, élastiques, violines, confluentes
- * Σ placard érythémato-papuleux, extension centrifuge
- * aspect lupoïde à la vitropression
- * chronique
- $\Delta \#$: lupus tuberculeux, sarcoïdose

- *Leishmaniose cutanée diffuse (ou LCD) ou L. disséminée ou L. anergique diffuse*

- * L. aethiopica (L. amazonensis)
- * Déficit immunitaire spécifique
- * Lésions papulo-nodulaires, confluentes, profuses
- * Atteinte quasi constante du visage
Pseudo lépromateuse (pas de neuropathie)
- * Parasites +++
- * Traitement difficile

- LEISHMANIOSE CUTANEE POST KALA-AZAR

- 5 % KA Afrique, 20 % KA Inde
- L. donovani
- résurgence parasitaire, après guérison du KA
- larges macules hypochromiques, puis papules, nodules
- parasites +++

- LEISHMANIOSE CUTANEOUQUEUSE (LCM) : ESPUNDIA

- Nouveau Monde : L. braziliensis
(L. aethiopica, L. panamensis : plus rares)
- Physiopathologie: virulence du parasite + réponse immunitaire inadaptée

- Deux étapes

1 - L. c. localisée

évolution classique

suivie d'une **phase de latence** (2 à 10 ans)

2 - Atteinte muqueuse secondaire

→ nasale

congestion nasale, épistaxis

perforation de la cloison (signe pathognomonique)

effondrement : nez de tapir

→ perforation du palais

→ larynx

atteinte infiltrative : toux, dysphonie

puis granulomateuse

obstruction des VAS

→ mutilations faciales

Dénutrition, risque vital

III - DIAGNOSTIC POSITIF

- Frottis

coloré MGG
mise en évidence de formes amastigotes
90 % de positivité

- Biopsie

- *Cultures*

milieu 3 N
formes promastigotes

- *Identification iso-enzymatique*

|> Laboratoires spécialisés

-(Test Monténégro)

IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A - INFECTIONS BACTERIENNES

- Germes banaux
- Griffes du chat
- Tularémie

B - MYCOBACTERIES ATYPIQUES

- Mycobacterium ulcerans
ulcère de Buruli
nodule froid évoluant vers une ulcération torpide, profonde et délabrante
- Mycobacterium marinum
granulome des piscines, aquariums
ulcération à bords décollés

C - MYCOSES

- **Blastomycose sud américaine+++**
Blastomyces braziliensis
lésion du visage, périorificielle, papuloulcéreuse puis granulomateuse
Δ ≠ : Espundia
- **Sporotrichose+++**
Sporothrix schenckii
Amérique latine, Afrique du Sud
Chancre ulcéro-bourgeonnant puis éruption en chapelet sur le trajet lymphatique
- Chromomycose
Fonsecae
lésions des jambes, unique ou multiples
plaque érythémateuse, puis verruqueuse, hyperkératosique
éléphantiasis
- Cryptococcose
- Histoplasmose

D - FORME LUPOÏDE

- Sarcoïdose
- Hansen
- B.K.

E - TREPONEMATOSES

- Non vénériennes
 - Pian
 - Bégjel
- Vénérienne

TRAITEMENT

I - BUTS

- 1- Obtenir la cicatrisation d'une ulcération gênante, d'évolution chronique
- 2- Prévenir le risque d'atteinte muqueuse secondaire
(*L. braziliensis*, *L. panamensis*)

II - MOYENS

A - LOCAUX

1 - PHYSIQUE

- CRYOTHERAPIE

très usitée dans l'Ancien Monde (simple, peu onéreux, non toxique)
réputée efficace, pas d'études randomisées
à renouveler à un intervalle de 1 à 3 semaines

2 - TOPIQUES

- PAROMOMYCINE : onguent

aminoside associé à un amonium quaternaire
non commercialisé en France

Ancien Monde : résultats controversés

(à l'étude : association avec les antimoine par voie générale)

3 - INJECTIONS INTRALESIONNELLES

- ANTIMOINE

- 2 molécules

Stibogluconate de sodium : Pentostam® (10% SbV)

Antimoniote de méglumine : Glucantime® (8,5% SbV)

-technique :

0,5 à 5 ml, 1 à 3 fois par semaine

- résultats :

études randomisées dans l'Ancien Monde : 95 % de guérisons

B - TRAITEMENTS GENERAUX

1 - ANTIMOINE

- MOLECULES

- Glucantime®
- Pentostam®

- UTILISATION

- Posologie : 20 mg SbV/kg/j IM 20 jours LC
30 jours LCM
- 2° cure parfois nécessaire, intervalle minimum de 2 semaines
- Surveillance
 - clinique
 - ECG
 - biologie (NFS, plaquettes ASAT, ALAT, lipasémie, amylasémie)

- RESULTATS

- Nouveau Monde : +++
 - guérisons : 93 et 100 % des cas
 - Evaluation en cours :
 - / posologie (15 ou 5 mg / kg)
 - / durée (10 jours)
 - / association (INF δ , cryothérapie)

- EFFETS SECONDAIRES

- Stibio intolérance
manifestations générales de type allergique
- Stibio toxicité
cardiaque : modifications de l'ecg, arythmie
atteintes hépatique, hématopoïétique, pancréatique

2 - SELS DE PENTAMIDINE

- MOLECULE :

- Iséthionate de pentamidine : PENTACARINAT®

- UTILISATION

- Posologie :
 - 3 à 4 mg / kg, 3 ou 4 injections 1 jour sur 2
 - IM profonde, patient allongé
- surveillance :
 - clinique (TA)
 - ECG
 - biologie (bandelette urinaire, ASAT, ALAT, créatinine, CPK, LDH, glycémie)

- RESULTATS

Nouveau Monde

- Controversés : de 44 % (L. braziliensis) à 96 % (L. panamensis) de guérisons
- Utilisé en deuxième ligne. Essais randomisés en cours.
- Guyane :
 - espèce parasitaire prédominante: L. guyanensis (95 % des cas)
 - bonne sensibilité à la pentamidine

- EFFETS SECONDAIRES

- Immédiats
 - locaux (douleur)
- Cumulatifs
 - altérations des fonctions rénale, hépatique
 - troubles du métabolisme glucidique
 - cardiotoxicité, rhabdomyolyse, troubles hématologiques

- AVENIR

molécule vectorisée

3 - AMPHOTERICINE B

- UTILISATION

- 0,5 à 1mg /kg/j (dose progressive)
- Perfusion IV lente
- Surveillance +++

- INDICATION :

- Nouveau Monde, en 2ème ligne

4 - AUTRES

- KETOCONAZOLE
 - ALLOPURINOL
 - PAROMOMYCINE
 - INTERFERON δ
- |
| > controversé
|
- en association avec le Glucantime

III - INDICATIONS

A – LEISHMANIOSE DE L'ANCIEN MONDE

- ABSTENTION

- LOCAL :

- conditions :

lésion unique ou très peu nombreuses
absence d'atteinte lymphatique,
cartilagineuse
périorificielle
muqueuse
périarticulaire

- Cryothérapie

- GLUCANTIME® intra lésionnel

- GENERAL :

- autres situations

→ ANTIMOINES

- cas particulier : leishmaniose cutanée diffuse à *L.aethiopica*

→ Pentamidine (nécessité de fortes doses)

B – LEISHMANIOSE DU NOUVEAU MONDE

- INDICATION D'UN TRAITEMENT GENERAL

→ ANTIMOINES

→ en 2° ligne : AMPHOTERICINE®
PENTAMIDINE

- CAS PARTICULIER

Guyane : PENTAMIDINE

A V E N I R

I - PREVENTION

- Développement de la lutte contre les réservoirs et contre les phébotomes vecteurs
- VACCIN
 - vaccin préparé à partir de formes promastigotes tuées associées au BCG
 - études en cours en Amérique Latine

II - DIAGNOSTIC

- techniques de PCR

III - COMPREHENSION DE LA MALADIE

- VIRULENCE DU PARASITE

études des glycoprotéines et des lipoprotéines de surface

- REPONSE IMMUNITAIRE DE L'HÔTE

- réponse de type Th1 :

→ production de IL2 et INF δ → activation des macrophages

Ex : leishmaniose cutanée localisée

- réponse de type Th2 :

→ production de IL4, IL5, IL10 → inhibition des macrophages et production d'anticorps

Ex : leishmaniose cutanée diffuse

- réponse Th1 + Th2 :

Ex : leishmaniose cutanéomuqueuse

- ETUDE GENETIQUE DE CETTE REPONSE

IV - NOUVELLES MOLECULES

- AMINO 8 QUINOLEINE
- VECTORISATION
 - PENTACARINAT®
 - AMPHOTERICINE B :
 - émulsion lipidique / AMPHOTERICINE encapsulée

