

# Leishmaniose: une infection de voyageurs et de migrants

Drs LENA JESSEN<sup>a</sup>, BENOÎT BARD<sup>b</sup>, XAVIER GRENON<sup>c</sup> et FRANK BALLY<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2016; 12: 1718-22

La leishmaniose est une infection parasitaire des ceintures tropicales à tempérées occasionnellement importée dans nos régions par des voyageurs et des migrants. Les parasites du genre *Leishmania* sont transmis par la piqûre de la mouche des sables, *Phlebotomus* ou *Lutzomyia*, et causent deux syndromes cliniques distincts, soit une atteinte cutanée, éventuellement des muqueuses, soit une atteinte disséminée. La confirmation du diagnostic dépend de la mise en évidence du parasite. Le traitement est adapté au patient, à la clinique, à la région, à l'espèce et à sa disponibilité. La forme cutanée peut être observée visuellement et traitée par des soins locaux ou par voie systémique. La forme viscérale est d'évolution progressive et le plus souvent mortelle à terme, notamment chez le patient immunosupprimé. Elle nécessite un traitement systémique.

## Leishmaniasis: an infection of travellers and migrants

*Leishmaniasis is an infection of the tropical to temperate zone, occasionally imported in our regions by travellers and migrants. Leishmania parasites are transmitted by the sting of a sand fly, Phlebotomus or Lutzomyia, and causes two clinical syndromes with either cutaneous, also mucosal, or disseminated involvement. Clinical suspicion needs a confirmation by the detection of the parasite. The treatment is adapted to the patient, the clinical presentation, the region, the species and the availability. Cutaneous leishmaniasis can be observed only or treated by topical or systemic regimens. Visceral leishmaniasis is a progressive illness, in most cases mortal, particularly in the immunocompromised patient. It requires systemic treatment.*

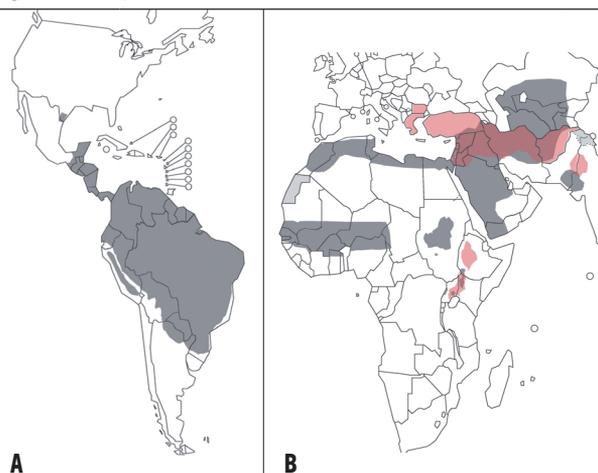
## INTRODUCTION

La leishmaniose est provoquée par des protozoaires du genre *Leishmania*, inoculés par la piqûre des femelles de la mouche des sables (sand fly), *Phlebotomus sp.* dans l'Ancien Monde et *Lutzomyia sp.* dans le Nouveau Monde. Des transmissions interhumaines par contact sanguin (transfusions, seringues souillées, exposition accidentelle au sang) et par voie sexuelle et verticales sont décrites. Le réservoir est majoritairement zoonotique (canidés, rongeurs et autres vertébrés), mais aussi humain. La forme promastigote (avec flagelle) du parasite, injectée par le vecteur lors du repas sanguin, entre dans les macrophages cutanés et se transforme en amastigote (sans

flagelle). Après la multiplication intracellulaire, le parasite se dissémine par voies lymphatique et hématogène pour infecter d'autres macrophages.<sup>1</sup> La maladie est endémique dans 102 pays des régions tropicales à tempérées (figures 1 et 2), y compris autour de la Méditerranée. On estime le nombre de nouveaux cas de leishmaniose cutanée à 0,7-1,2 million par an et ceux de leishmaniose viscérale à 0,2-0,4 million par an.<sup>2</sup>

**FIG 1** Distribution géographique de la leishmaniose

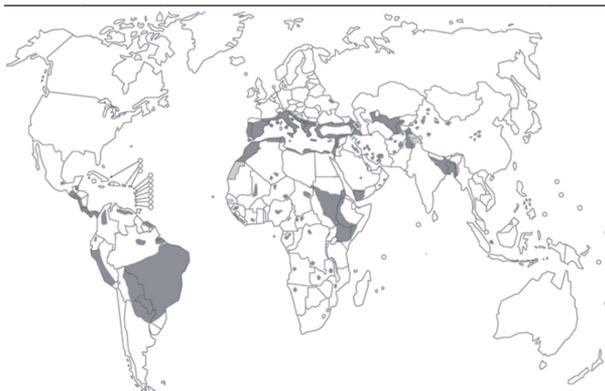
A. Cutanée et mucocutanée dans le Nouveau Monde (*L. braziliensis*, *L. infantum* et autres).  
B. Cutanée dans l'Ancien Monde (en gris: *L. major*; en rose: *L. tropica*, *L. aethiopica* et espèces similaires. Pas montré: *L. infantum* autour de la Méditerranée, Bulgarie, Kirghizstan, Chine).



(D'après réf. 9).

**FIG 2** Distribution géographique de la leishmaniose viscérale

*L. donovani*, *L. infantum* (Ancien Monde), *L. infantum* (Nouveau Monde).



(D'après réf. 9).

<sup>a</sup> Service des maladies infectieuses, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Avenue du Grand-Champsec 86, 1951 Sion, <sup>b</sup> Centre médical des Diablerets, Chemin du Torrent 2, 1865 Les Diablerets, <sup>c</sup> Service de médecine interne, Hôpital Riviera-Chablais, Site de Monthey, 1870 Monthey  
lena.jessen@live.de | benoit.bard@bluewin.ch  
xavier.grenon@hopitalrivierachablais.ch | frank.bally@hopitalvs.ch

Ceux diagnostiqués en Suisse sont le fait de voyageurs ou de migrants.

On distingue trois formes de leishmaniose selon les atteintes: la leishmaniose cutanée (figures 1a et 1b), la leishmaniose mucocutanée (figure 1b) et la leishmaniose viscérale ou kala-azar (figure 2). L'infection peut être asymptomatique (latente), provoquer des lésions cutanées ou une maladie systémique selon l'espèce de *Leishmania* incriminée et la réponse immunitaire de l'hôte.<sup>3</sup> La leishmaniose, notamment sa forme viscérale, est une infection opportuniste menaçant les personnes souffrant d'immunosuppression cellulaire, par exemple, infectées par le VIH, transplantées ou traitées par des agents anti-TNF.<sup>1</sup>

## LEISHMANIOSE CUTANÉE (LC) ET MUCOCUTANÉE (LMC)

### Cas clinique n° 1

Il s'agit d'un homme de 22 ans ayant séjourné 18 mois dans la jungle bolivienne où il a travaillé dans un refuge pour animaux sauvages. Deux mois avant son retour, il développe une lésion cutanée sur le membre supérieur gauche qui évolue vers un ulcère de 15 mm de diamètre (figure 3). Les prélèvements cutanés et sanguins réalisés sur place montrent à l'examen direct des amastigotes de *Leishmania sp.* et la sérologie est positive pour *Leishmania*. Bien que traité par des produits contenant de l'antimoine pendant 3 semaines, il présente de nouvelles lésions sur les membres supérieurs, au niveau du fessier et des jambes. Lors de la consultation à son retour de voyage, il relate une fatigue nouvelle, et l'on constate plusieurs lésions cutanées de tailles différentes, en partie ulcérées, aux bords bien délimités et boursoufflés dans les zones susmentionnées (figure 4). Le reste de l'examen clinique est sans particularité. Les transaminases et la LDH sont élevées, les sérologies pour les hépatites virales et le VIH sont négatives et celles pour *Leishmania* à la limite de la positivité. L'examen histologique d'une nouvelle biopsie cutanée est compatible avec une parasitose, mais sans amastigote visible. La *polymerase chain reaction* (PCR) sur cet échantillon n'a pas pu être réalisée.

Au vu d'une leishmaniose cutanée compliquée, résistante à l'antimoine, un traitement IV d'amphotéricine B liposomale est administré (20 mg/kg, réparti sur 4 jours). Les lésions cicatrisent rapidement et la fatigue, probablement due au traitement d'antimoine, disparaît. Lors du contrôle clinique trois mois après la fin du traitement, le patient est asymptomatique.

### Présentation clinique

Le temps d'incubation de la LC ou de la LMC va de deux semaines à plusieurs mois, voire trois ans. Des adénopathies régionales peuvent précéder les lésions cutanées.<sup>4,5</sup>

FIG 3

Lésion cutanée avant le premier traitement par produits contenant de l'antimoine



FIG 4

Deux autres lésions satellites

On observe les fils après biopsie. Le deuxième traitement par amphotéricine B avait déjà débuté.



C'est sous la forme de papules, de lésions acnéiformes, psoriasiformes (sèches) ou exulcérées (humides), uniques ou multiples, avec ou sans lésions satellites et de tailles diverses que l'atteinte se manifeste habituellement sur les parties exposées du corps. L'infection cutanée peut s'étendre le long des extrémités ou au visage (LC diffuse) ou encore se généraliser, y compris chez les patients immunocompétents (LC disséminée). La leishmaniose cutanée post-kala-azar se définit par des lésions de la peau apparaissant à la suite d'une leishmaniose viscérale. La LMC se caractérise par des atteintes des muqueuses et du cartilage de la sphère ORL survenant des mois ou des années après l'atteinte cutanée. Indolores, mais non sans risque de surinfection, les lésions de la LC tendent à guérir spontanément en laissant des cicatrices atrophiques. D'éventuels symptômes systémiques, comme une asthénie, une anorexie avec perte de poids et une fièvre modérée peuvent les accompagner.

## Diagnostic et diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel (DD) à considérer comprend l'ulcère tropical simple (infection bactérienne favorisée par le climat humide), l'ulcère variqueux chronique, la néoplasie cutanée, les infections fongiques (par exemple, chromoblastomycose) et les mycobactérioses cutanées (tuberculose, mycobactérioses atypiques et lèpre), les dermatoses inflammatoires (par exemple, psoriasis, *Pyoderma gangrenosum*). Dans le cas de la LMC, on élargira le DD aux lymphomes et carcinomes de la sphère ORL, la maladie de Wegener et autres. Les démarches diagnostiques pour les pathologies susmentionnées comprennent un examen histologique et la culture de biopsie pour les cas infectieux.<sup>5</sup>

La suspicion clinique est confirmée par la mise en évidence d'amastigotes dans un frottis après raclage d'une plaie soigneusement nettoyée au préalable ou dans les tissus (histologie sur biopsie), ou encore par la culture de promastigotes. Ces méthodes classiques n'ont qu'une sensibilité de 50 à 90%. La mise en évidence par biologie moléculaire (PCR) a une sensibilité supérieure, même sur des biopsies fixées (bloc de paraffine) et permet en outre l'identification de l'espèce.<sup>1,6,7</sup> La sérologie est déconseillée pour les formes cutanées, car souvent négative.<sup>1</sup>

## Traitement

La LC n'entraîne pas de complications sévères. La surinfection bactérienne et la gêne cosmétique consécutive aux cicatrices constituent les principaux risques. Trois modalités de traitement sont possibles:

- soins de plaie (débridement, désinfection);
- traitement local, simple ou combiné;
- traitement systémique.

L'indication et le choix du type de traitement dépendent de l'espèce de *Leishmania*, de la région et de l'étendue des lésions. Le taux d'autoguérissement est élevé, notamment pour les lésions dues à *L. major* qui guérissent en six mois dans plus d'un cas sur deux. Un traitement local est préféré aux seuls soins de plaie en présence d'au moins un critère selon le **tableau 1**. La paromomycine à 15% pour application topique (non disponible en Suisse) ou une thermo- ou cryothérapie associée à des injections locales d'antimoniés pentavalents est préconisée. Un traitement systémique, principalement par l'amphotéricine B liposomale, n'est préféré qu'en cas de

<b>TABLEAU 1</b>		
<b>Critères décisionnels pour le choix du traitement local dans la leishmaniose cutanée<sup>9</sup></b>		
<b>Critères</b>	<b>Soins locaux/observation</b>	<b>Traitement local</b>
Espèce	<i>L. major</i> prouvé ou suspecté	<i>L. braziliensis</i> / <i>L. panamensis</i> (Nouveau Monde)
Nombre de lésions	< 4	> 4
Diamètre	< 5 cm	≥ 5 cm
Localisation	Pas défigurant	Potentiellement défigurant ou invalidant (p.ex. visage, articulations)
Immunosuppression cellulaire	Absente	Présente
Suivi	Possible	Difficile

résistance au traitement local, d'une atteinte disséminée ou mucocutanée, ou en présence d'une immunosuppression.<sup>8,9</sup>

## LEISHMANIOSE VISCÉRALE (LV)

### Cas clinique n° 2

Un homme de 58 ans, employé de station d'épuration, voyageur (trois semaines en Equateur en novembre 2015, séjours au Costa Rica en 2014, au Pérou en 2013 et au Nicaragua) consulte mi-avril 2016 en raison d'un état fébrile persistant depuis dix jours, avec toux et douleurs abdominales atypiques. Il est traité successivement par clarithromycine et par co-amoxicilline pour une suspicion de pneumonie puis de diverticulite. On note l'apparition d'une leucopénie et d'une thrombocytose, suivies d'une perturbation des tests hépatiques. Un CT-scan thoraco-abdominal montre une splénomégalie et écarte les suspicions diagnostiques précitées. Un large éventail de DD de maladies infectieuses a été exploré. Une sérologie revenue faiblement positive pour *C. burnetii* (phase II IgG 1:40; valeur limite 1:20) a motivé le début d'un traitement par doxycycline en l'absence d'autre piste diagnostique.

En raison de pics fébriles quotidiens avec frissons solennels, de douleurs du bassin et d'une péjoration progressive de l'état général accompagnée d'une perte pondérale, le patient a été hospitalisé. Les examens biologiques révèlent alors une hyperferritinémie et une pancytopenie. L'IRM pelvienne montre une hyperactivation de la moelle hématopoïétique. Des maladies oncologiques hématologiques et inflammatoires ont été écartées suite à une ponction-biopsie de moelle. Finalement, une sérologie très positive fait suspecter une leishmaniose (IFAT 1:1280; valeur limite 1:80), confirmée par la PCR du sang (1310000 copies/ml). Aucun parasite n'a été observé à l'examen direct de la moelle osseuse, mais la PCR ciblant l'ADN du kinétoplaste est également positive. Suite à l'introduction d'un traitement d'amphotéricine B liposomale, un dernier frisson prolongé est constaté, puis la fièvre tombe rapidement. Deux mois plus tard, la récupération est complète, mis à part une sciatique nouvellement diagnostiquée.

## Présentation clinique

Le temps d'incubation de la LV va de trois à six mois (extrêmes: 10 jours à 34 mois).<sup>1</sup> L'infection se manifeste par de la fièvre prolongée, initialement sans frisson, et une perte de poids. Une hépatosplénomégalie, une pancytopenie et une hypergammaglobulinémie sont le plus souvent constatées. L'infection est progressive. Sans traitement, le taux de mortalité peut approcher 100% après deux ans.<sup>9</sup>

## Diagnostic et diagnostic différentiel

Le DD de la LV comprend, entre autres, la malaria, la brucellose, la tuberculose disséminée, l'endocardite, la schisto-

somiase aiguë (fièvre de Katayama), la trypanosomiase africaine, les hémopathies malignes (leucémies) et, en cas d'immunosuppression, d'autres infections opportunistes. La recherche d'une infection par VIH est toujours recommandée. De même, l'approche diagnostique d'une fièvre d'origine indéterminée (FUO) peut s'avérer utile.

La démarche diagnostique requiert la mise en évidence du parasite sous forme d'amastigotes dans la moelle osseuse (aspiration ou ponction-biopsie) et éventuellement de promastigotes dans la culture. En l'absence du pathogène à l'examen direct, une sérologie positive peut suffire à confirmer le diagnostic. La meilleure sensibilité de la PCR dans du sang complet (98%) ou sur une aspiration de moelle osseuse (96%) en fait la méthode de choix par rapport à la microscopie sur aspiration de moelle (sensibilité 76%), la biopsie de moelle (90%) et la sérologie (86%).<sup>10</sup>

### Traitement

L'amphotéricine B, notamment sous sa forme liposomale (15-20 mg/kg IV répartis en 2 à 4 doses quotidiennes), a remplacé les traitements systémiques d'antimoniés pour les cas de LV du pourtour de la Méditerranée et jusqu'en Inde (taux de succès de 99% chez 8749 patients) où le niveau de résistance à l'antimoine est élevé.<sup>8</sup> En revanche, pour l'Afrique de l'Est (Ethiopie et Soudan) où ce taux de résistance est bas, les résultats sont moins bons sous traitement d'amphotéricine B et le traitement antimonie constitue en pareil cas le traitement de choix.<sup>8</sup>

Au niveau des limitations et effets secondaires de ces traitements, l'insuffisance rénale est le phénomène le plus souvent constaté sous amphotéricine B.<sup>11</sup> S'agissant de l'antimoine, il présente les inconvénients suivants: traitement intraveineux de longue durée (injections/perfusions quotidiennes sur 28 jours), contre-indication pendant la grossesse et toxicité en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque.<sup>8,9</sup> Pour les patients immunosupprimés, la dose d'amphotéricine est plus élevée et le traitement plus long. Une prophylaxie secondaire avec l'amphotéricine B peut se révéler nécessaire (infection par le VIH avec moins de 200 CD4/mm<sup>3</sup>).

### PRÉVENTION

Les mouches des sables, plus petites que les moustiques, sortent au coucher du soleil et sont actives durant la nuit.

Aussi, faute de vaccin efficace, les mesures de protection antimoustiques (habits longs et répulsifs appliqués sur la peau nue) de même qu'une chambre avec moustiquaire ou climatisation sont recommandées.

### CONCLUSION

Les deux cas présentés démontrent que la leishmaniose, bien que rare, existe au sein de notre population de voyageurs ou de migrants. En cas de suspicion clinique, il ne faut pas hésiter à biopsier une lésion cutanée suspecte (LC) ou la moelle osseuse (LV). La PCR est aujourd'hui la méthode de choix pour la confirmation parasitologique de l'affection. Elle peut même remplacer l'examen de la moelle osseuse (LV) si elle se révèle positive dans le sang. Le traitement diffère selon les formes de leishmaniose, mais la préférence est donnée à l'amphotéricine B liposomale pour les atteintes cutanées compliquées, telles celles décrites dans le premier cas présenté (dissémination, non-réponse aux antimoniés) et dans presque tous les cas de la forme viscérale. Diagnostiquée et traitée à temps, la leishmaniose a un pronostic excellent.

**Remerciements:** A M. Jean-Pierre Grenon pour sa relecture et correction du français.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une suspicion de leishmaniose se justifie en présence de lésions cutanées persistantes, simples ou multiples, ou de fièvre sans foyer (avec splénomégalie et cytopénie) chez un patient ayant séjourné des semaines ou des mois auparavant dans une région endémique
- Face à un large diagnostic différentiel, une prise en charge pluridisciplinaire avec des spécialistes est recommandée
- L'examen direct et la PCR d'une biopsie cutanée (leishmaniose cutanée) ou d'une ponction-biopsie de moelle osseuse associée à une sérologie sanguine ou une PCR sanguine (leishmaniose viscérale) constituent les moyens les plus efficaces de poser un diagnostic de certitude
- Une infection au VIH sera recherchée dans tout cas de leishmaniose

1 Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, éditeurs. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Eighth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2015.

2 \* Alvar J, Vélez ID, Bern C, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PloS One 2012;7:e35671.

3 Andrade BB, de Oliveira CI, Brodskyn CI, et al. Role of sand fly saliva in human and experimental leishmaniasis: Current insights. Scand J Immunol 2007;66:122-7.

4 Barral A, Guerreiro J, Bomfim G, et al. Lymphadenopathy as the first sign of

human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. Am J Trop Med Hyg 1995;53:256-9.

5 Handler MZ, Patel PA, Kapila R, et al. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. J Am Acad Dermatol 2015;73:911-926-8.

6 Rasti S, Ghorbanzadeh B, Kheirandish F, et al. Comparison of molecular, microscopic, and culture methods for diagnosis of cutaneous leishmaniasis. J Clin Lab Anal 2016; epub ahead of print.

7 Gebhardt M, Ertas B, Falk TM, et al. Fast, sensitive and specific diagnosis of

infections with *Leishmania* spp. in formalin-fixed, paraffin-embedded skin biopsies by cytochrome b polymerase chain reaction. Br J Dermatol 2015;173:1239-49.

8 \* Copeland NK, Aronson NE. Leishmaniasis: Treatment updates and clinical practice guidelines review. Curr Opin Infect Dis 2015;28:426-37.

9 Control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO expert committee on the control of leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010 (Internet) 2010. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44412/1/WHO\\_TRS\\_949\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44412/1/WHO_TRS_949_eng.pdf)

10 Antinori S, Calattini S, Longhi E, et al. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: A single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. Clin Infect Dis 2007;44:1602-10.

11 Goto H, Lauletta Lindoso JA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Infect Dis Clin North Am 2012;26:293-307.

\* à lire

\*\* à lire absolument