

DIU de Dermatologie Pédiatrique

Cours n°10-2

Leishmanioses cutanées

Juliette MIQUEL

Unité Fonctionnelle de Dermatologie Pédiatrique
CHU Saint Pierre de la Réunion



1. Epidémiologie

Ce sont des parasitoses dues à un protozoaire flagellé du genre *Leishmania* transmis par piqûre de mammifère à mammifère, via un arthropode vecteur, le phlébotome femelle ou mouche des sables, qui pique la nuit.¹

Les leishmanies sont au stade de promastigote extracellulaire dans le tube digestif du phlébotome et au stade d'amastigote intracellulaire chez l'hôte infecté.

Il existe une trentaine d'espèces différentes qui ont un tropisme soit cutané (LC), soit cutanéomuqueux (LCM), soit viscéral (LV). Le phénotype clinique dépend à la fois de l'espèce et de son tropisme, mais également de la réponse immunitaire du sujet infesté.

La leishmaniose est présente sur 4 des 5 continents (sauf l'Océanie). L'incidence annuelle mondiale de la leishmaniose cutanée est de plus d'1,5 millions de cas.² Elle est en augmentation avec l'apparition de nouveaux foyers de leishmaniose. Cette augmentation est liée à des évolutions environnementales (déforestation, construction de barrages, les systèmes d'irrigation et l'urbanisation) et les conditions climatiques. Elle touche les populations les plus pauvres dans le monde. Les facteurs de risque de leishmanioses sont les mauvaises conditions de logement, les insuffisances de l'assainissement, la malnutrition, les migrations de population, un système immunitaire fragilisé et le manque de ressources.³

Six pays (Afghanistan, Algérie, Brésil, Colombie, Pakistan et Syrie) représentent > 70 % des cas signalés de LC à l'échelle mondiale en 2016. Ces 6 pays, avec le Maroc, le Nicaragua, le Pérou, le Soudan, la Tunisie et le Yémen représentent 90 % des cas mondiaux de LC. L'Iran et l'Irak qui avaient chacun notifié plus de 10 000 cas en 2015 n'ont pas communiqué de données pour 2016.³

En France, le chien est le réservoir principal. Le sud de la France est une zone endémique de leishmaniose à *Leishmania infantum*, qui se manifeste principalement par une forme viscérale (environ 20 cas par an), plus rarement cutanée et exceptionnellement muqueuse. Les cas de leishmanioses cutanées (LC) sont souvent importés par les populations migrantes originaires d'Afrique du Nord, du Proche et du Moyen Orient, principalement dues à *L. major* (Afrique, Asie Centrale) et *L. infantum* (habituellement viscérotrope), puis à *L. tropica*, et plus

rarement *L. aethiopica* (Ethiopie et Kenya).²

La moyenne d'âge des enfants atteints se situe autour de 9 ans, sans prédominance de sexe. Les nouveau-nés peuvent être atteints.¹

Plus rarement, on observe des leishmanioses cutanées provenant du nouveau monde : d'Amérique centrale et du sud : *L. peruviana* du Pérou, *L. mexicana* (Sud du Mexique, Amérique centrale), *L. guyanensis* (Guyane, Brésil du nord), *L. panamensis* (Colombie, Amérique centrale), *L. Braziliensis* (Nord de l'Argentine au sud du Brésil).²

Les leishmanioses sont des maladies émergentes chez les voyageurs.

1.1 Clinique

Il existe un grand polymorphisme clinique des LC lié à l'espèce de *Leishmania* infectante, à la réponse immunitaire de l'hôte et à certains facteurs environnementaux et géographiques : le plus souvent il s'agit d'une plaque ulcéro-croûteuse unique, circonscrite, de moins de 2 cm, localisée sur le visage, particulièrement sur la joue, correspondant à la leishmaniose cutanée localisée (LCL). ^{figure3}

C'est la forme clinique la plus fréquente du sujet immunocompétent. De façon plus rare, les lésions peuvent être multiples, les parasites ayant diffusé par voie lymphatique ou sanguine. Il s'agit d'une forme sévère, appelée la leishmaniose cutanée diffuse (LCD). Enfin, en cas d'atteinte des muqueuses faciales, il s'agit de la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM).²

Ces formes cliniques dépendent du statut immunitaire de l'hôte et de la réaction lymphocytaire déclenchée. En cas de réponse de type TH1 (Lc T CD4+) à l'infection, le patient aura une forme localisée de leishmaniose, guérissant spontanément (LCL), alors qu'une réponse TH2 est associée à une forme extensive, sévère, sans guérison spontanée (LCD).²

Ainsi, sur le plan histologique, dans la LCL, on retrouvera un granulome dermo-épidermique, histio-lympho-plasmocytaire, avec cellules géantes, et sur le plan clinique, une réponse positive au test d'hypersensibilité retardée aux antigènes spécifiques.

A l'opposé, dans la LCD, on observera une réaction inflammatoire de type TH2 avec sur la biopsie cutanée, la présence d'une infiltration dermo-épidermique avec des histiocytes vacuolisés et de nombreux parasites. Le sujet aura par ailleurs une anergie vis-à-vis des antigènes leishmaniens avec une réaction d'hypersensibilité retardée spécifique négative.²

- La leishmaniose cutanée localisée

Le délai d'incubation entre la piqûre infectante et la lésion varie de 2 semaines à 4 mois. Le délai d'incubation habituel est de 2 à 4 semaines.

La lésion est en général unique, parfois elles sont multiples (en nombre inférieur à 5) et dépendent du nombre de piqûres infectantes. Leur disposition peut parfois être « sporotrichoïde »

La lésion siège volontiers sur les zones découvertes. Une série tunisienne de 45 cas de localisation atypique, palmo-plantaire, a été rapportée en 2016 (Poster P262 Journées Dermatologiques de Paris 2016)

La forme classique ulcéro-croûteuse est décrite plus haut. Elle est bordée d'un bourrelet périphérique en relief, qui correspond à la zone active de la lésion.

On peut observer plus rarement des lésions sèches (*L. Tropica*), végétantes, verruqueuses, pseudo-tumorales, une disposition d'allure « sporotrichoïde »^{figure 3}, des lésions eczématiformes, psoriasiformes, pigmentées ou nécrotiques², d'où ce grand polymorphisme clinique de la leishmaniose.

Au Maroc, la LC chez les enfants est due principalement à *L. tropica*. Elle est significativement associée à la localisation faciale et à la forme nodulaire chez les enfants. (Baghad B et al./Pediatric cutaneous leishmaniasis in Morocco: Clinical and epidemiological features]. Ann Dermatol Venereol. 2020;147(2):106-112.)

Le délai tardif de consultation témoigne du caractère insidieux, indolent et bénin de la dermatose. Dans tous les cas, l'évolution est favorable dans un délai variable selon l'espèce de *Leishmania* responsable, allant de 2 semaines à 5 ans, avec une guérison spontanée. Elle est obtenue dans plus de 50% des cas en moins de trois mois pour *L. major*. *L. tropica* donne des formes uniquement anthroponotiques

(réservoir humain) évoluant lentement et infecte particulièrement les enfants.³

Il persiste habituellement une cicatrice définitive déprimée ou rétractile, hypopigmentée sur peau claire, pigmentée sur peau foncée, qui peut être à l'origine de handicaps sévères.

Des résurgences sur cicatrice sont possibles mais rares (<10%) et correspondent à la persistance de parasites au sein de la lésion. Cette récurrence sur cicatrice guérit aussi spontanément.²

Une étude tunisienne a analysé une cohorte de 145 patients afin d'identifier certaines particularités cliniques de LC en fonction de l'espèce responsable, sachant qu'il existe en Tunisie les trois espèces infectantes de « l'Ancien Monde », à savoir la leishmaniose cutanée sporadique (LCS) à *L. infantum* qui sévit dans le nord du pays, la LC zoonique (LCZ) à *L. major* retrouvée dans le centre et le sud, et la LC chronique (LCC) *L. tropica* qui est cantonnée au sud-est, et retrouvée dans des foyers de LCZ dans le centre et sud-ouest. La LCZ semble émerger plus tôt (50% de septembre à novembre) que la LCS, avec le plus souvent des lésions multiples (75% des cas), prédominant sur les membres (84,7%), principalement sous forme de nodules ulcéro-croûteux. Les lésions de LCS sont habituellement plus tardives, uniques (92,3%), prédominant sur le visage (84,6%), sous la forme d'une plaque érythémateuse infiltrée (75%). La LCC a un profil clinique intermédiaire entre ces deux tableaux, avec une atteinte le plus souvent unique et localisée sur le visage.⁴

- La leishmaniose cutanée diffuse

C'est une forme rare et sévère, caractérisée par l'apparition de nodules non ulcérés, riches en parasites, initialement de petite taille, qui vont progressivement s'élargir, se multiplier, diffuser, pour confluer en plaques infiltrées, selon des poussées successives entrecoupées de phases de rémission, sans guérison spontanée.

Elle est définie par la présence de > 10 lésions cutanées de leishmaniose d'aspect polymorphe sur au moins deux zones corporelles non contiguës.

Elle est rattachée à *L. aethiopica* dans l'ancien monde et se rencontre en Afrique de l'est, dans les hauts plateaux du Kenya et de l'Ethiopie. Dans le nouveau monde,

elle est due à *L. amazonensis* retrouvé dans les forêts tropicales d'Amérique du Sud.³ Elle peut aussi se voir avec *L. braziliensis*, *L. guyanensis* en Guyane Française, *L. major* en Iran voire *L. infantum* chez un patient immunodéprimé.^{2,3}

Une invasion de la muqueuse nasopharyngée et buccale peut être observée chez jusqu'à un tiers des patients.

La LCD peut parfois être associée à une forme viscérale, en particulier en cas d'immunodépression sous-jacente (VIH).

- La leishmaniose cutanéomuqueuse

Elle est due principalement à *L. braziliensis*, plus rarement à *L. panamensis*. Récemment, 25 cas de leishmanioses muqueuses de l'enfant ont été rapportés en Tunisie, dus principalement à *L. major*.

La LCM évolue habituellement en 2 stades : le premier stade est cutané et identique à la LCL. Le second est muqueux, atteignant les muqueuses de la face après un délai variable d'1 à 40 ans. La muqueuse nasale est la première touchée avec la perforation de la cloison aboutissant au « nez de tapir », puis la muqueuse buccale (palais, lèvres), puis le larynx (dysphonie), le pharynx (dysphagie), aboutissant parfois à une détresse respiratoire aiguë, pouvant être fatale¹. L'atteinte est mutilante avec une défiguration majeure et un retentissement psychologique considérable.

La LCM peut être grave et potentiellement mortelle.

La réponse immunitaire au stade muqueux est importante, mixte avec une réponse TH2 prédominante, expliquant l'évolution chronique sans guérison spontanée.¹

Pour les 25 cas tunisiens de leishmaniose muqueuse de l'enfant, le diagnostic était évoqué sur des lésions muqueuses en zone d'endémie à *L. major*, et confirmé par frottis, PCR et/ ou examen histologique. Les lésions observées étaient exclusivement muqueuses dans 10 cas, et surtout situées sur les lèvres. Elles étaient bénignes (macrochéilites, lésions ulcéro-croûteuses et papuleuses), non mutilantes et sensibles aux traitements classiques : cryothérapie ou Glucantime® en injections intramusculaires pendant 14 jours (cf Poster P261 Journées



Figure 3. Exemples de leishmanioses cutanées à *L. major*. Noter la disposition « sporotrichoïde » sur la photo en haut et à gauche.

1.2 Diagnostic

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du parasite par l'examen parasitologique direct (frottis) à partir d'un prélèvement effectué au niveau du bourrelet inflammatoire périphérique (grattage au vaccinostyle, à la curette, biopsie). Il n'existe pas de critère morphologique permettant de différencier l'espèce infectante. L'étude histologique d'une biopsie cutanée peut

contribuer au diagnostic (granulome histio-lympho-plasmocytaire, avec cellules géantes contenant des parasites : corps de Leishman).

L'identification de l'espèce peut être réalisée par culture parasitaire sur milieux spéciaux avec antibiotiques (cultures difficiles si lésions infectées), par typage des iso-enzymes à l'électrophorèse.

La recherche d'ADN de *Leishmania* par amplification génique (PCR) est désormais indiquée devant toute suspicion de leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse pour confirmer le diagnostic (rapport de l'HAS 07/2017). Elle s'effectue à partir d'un prélèvement cutané, avec un résultat qualitatif. Il s'agit de la méthode diagnostique la plus précise pour le diagnostic de leishmaniose.

La recherche des anticorps sériques anti *Leishmania* est indiquée dans le diagnostic de forme cutanéomuqueuse de leishmaniose, par immunofluorescence ou par ELISA, avec une confirmation par immunoempreinte (western blot).

1.3 Traitement

L'attitude thérapeutique dépend de l'espèce infectante, plus précisément de la présomption d'espèce infectante, en l'absence de test d'identification systématique, qui repose sur le lieu probable de la contamination, basée sur un interrogatoire rigoureux et une bonne connaissance de la répartition géographique des espèces de *Leishmania*. D'autres éléments sont pris en compte tels que la localisation des lésions, leur nombre et l'âge de l'enfant.

- Pour les LC de l'ancien monde

Si la lésion est présente sur une zone couverte, peu gênante, en cas de leishmaniose cutanée à *L. major* ou si l'enfant est jeune : une abstention thérapeutique peut être proposée.

Pour les LC à *L. major* sur une zone découverte, l'efficacité d'une pommade à base d'aminoside a été démontrée récemment, avec une bonne tolérance clinique.⁵ Une seconde étude réalisée en Tunisie et publiée en 2013 s'est intéressée à évaluer l'efficacité d'une pommade contenant de la paromomycine à 15% par rapport à une seconde associant de la gentamycine à 0,15% à de la paromomycine à 15%

versus un groupe contrôle (véhicule) non traité. L'efficacité des crèmes antibiotiques appliquées quotidiennement pendant 20 jours était similaire **avec plus de 80% de lésions traitées**, contre 58% dans le groupe contrôle $p < 0,001$.⁶ Reste à connaître leur efficacité sur *L. infantum* et *L. tropica*, ce qui déterminera l'importance ou non de l'identification de l'espèce dans la prise en charge thérapeutique des LC.

Malheureusement, cette pommade à base de paromomycine n'est pas commercialisée en France.

Les autres alternatives thérapeutiques pour les LC de l'ancien monde sont la cryothérapie seule, le fluconazole per os (pour *L. major*), la photothérapie dynamique, le laser CO2 et la thermothérapie. Un cas de leishmaniose cutanée profuse à *L. infantum*, chez un nourrisson immunocompétent, traitée efficacement par AmBisone®, par voie parentérale, à la posologie de la leishmaniose viscérale et en cure courte (10 mg/kg/jr pendant 2 jours) a été rapporté en 2016⁷. Une étude pakistanaise en ouvert incluant 50 patients randomisés rapporte l'efficacité de la doxycycline 200 mg/jr et de la chloroquine à 500mg/jr avec un taux de guérison de > 90% à 3 mois (Malik F. J coll Physicians Surg Pak 2019). Une série rétrospective de 10 enfants israéliens traités par miltefosine pour une LC à *L. Tropica* (8 cas) et *L. Major* (2 cas) a été publiée, avec une efficacité dans 80% des cas avec une bonne tolérance (Ollech A et al. Cutaneous Leishmaniasis Treated with Miltefosine: A Case Series of 10 Paediatric Patients. Acta Derm Venereol. 2020 18;100(18):adv00322.).

En résumé :

1. Pour les LC à *L. major*, si un traitement est nécessaire, on choisira en première intention un traitement local par paromomycine, ou oral par fluconazole³.
2. Pour les LC à *L. tropica* ou *L. infantum*, si un traitement est nécessaire, en première intention, on choisira les **injections intralésionnelles d'antimoniate de méglumine** (Glucantime®: 2 à 5 ml, répétées à 1 semaine à 10 jours) **associées à la cryothérapie** ; 5 séances sont habituellement suffisantes. Ces techniques sont douloureuses et parfois difficilement réalisables chez le jeune enfant.

- Pour les leishmanioses cutanées du nouveau monde, plus rarement observées chez les enfants métropolitains, l'indication thérapeutique dépend de l'espèce infectante (*L. guyanensis/panamensis, braziliensis, mexicana, peruviana*).

Pour les LC à *L. guyanensis* : traitement par iséthionate de pentamidine IV plutôt que IM (Pentacarinat®) 4 mg/kg/inj à J1, J3, J5³. L'utilisation de la pentamidine par voie IM est associée à 7 fois plus d'échecs thérapeutiques qu'avec la pentamidine par voie IV. La voie IV doit donc être privilégiée.³

Pour les LC à *L. panamensis*, l'application quotidienne d'une crème associant de la gentamycine à 0,15% à la paromomycine à 15% apparaît plus efficace que la paromomycine seule, avec une bonne tolérance clinique.

Pour les LC à *L. peruviana*, si un traitement est nécessaire, on choisira en première intention traitement local par paromomycine ou oral par fluconazole.

La thermothérapie à 50°C a été étudiée en Colombie avec une efficacité similaire à la miltefosine (non disponible en France) et une meilleure tolérance.

Pour les LC à *L. braziliensis*, l'amphotéricine B liposomale (AmBisome®) apparaît comme le traitement de première intention⁸.

- Pour la LCD, il existe quatre options thérapeutiques : la pentaminide IV à fortes doses, l'association d'antimoine et d'aminosides, d'interféron gamma ou d'AmBisome®².

- Pour la LCM, il est recommandé d'utiliser les dérivés antimoniés pentavalents (Glucantime®), 20 mg/kg/jr en IM, en cure de 20 ou 28 jours ou l'amphotéricine B liposomale (AmBisome®) 18mg/kg en 6 perfusions (J1-J5, J10)³.

Si échec : possibilité d'utiliser la miltefosine (non disponible en France).

Le laser fractionné non ablatif aurait une efficacité dans la correction des cicatrices atrophiques.

Plusieurs essais sur l'élaboration d'un vaccin humain dans la leishmaniose sont en cours. Un vaccin est disponible chez le chien avec de bons résultats.

Une étude sur une forme topique d'amphotéricine B liposomale sur la souris rapporte des résultats intéressants et mérite de poursuivre les investigations.

La prophylaxie repose sur la lutte contre les phlébotomes par l'utilisation de répulsifs, d'une moustiquaire imprégnée d'insecticides, par le port de vêtements couvrants et imprégnés et par la destruction des réservoirs de parasites. La prévention repose aussi sur une surveillance efficace de la maladie afin de détecter rapidement les épidémies et d'agir vite ainsi que sur l'information des communautés grâce à des partenariats locaux, dans le but de modifier les comportements.

REFERENCES

1. BUFFET PA, ROSENTHAL E, GANGNEUX JP ET AL. TRAITEMENT DE LA LEISHMANIOSE EN FRANCE: PROPOSITION D'UN REFERENTIEL CONSENSUEL. *PRESSE MED* 2011;40:173-84.
2. FENNICHE S, SOUISSI A, BENMOUSLY R ET AL. LEISHMANIOSES CUTANÉES DE L'ENFANT EN TUNISIE: UNE ETUDE RETROSPECTIVE DE 60 CAS. *MED TROP* 2006;66:456-60.
3. AUBRY P, GAUZÈRE B.A. LEISHMANIOSES. *ACTUALITÉS 2019*. <MEDECINETROPICALE.FREE.FR>
4. AOUN K, BEN ABDA I, BOUSSLIMI N ET AL. CARACTERISATION COMPARATIVE DES TROIS FORMES DE LEISHMANIOSE CUTANÉE ENDEMIQUES EN TUNISIE. *ANN DERMATOL VENEREOL* 2012;139:452-8.
5. BEN SALAH A, BUFFET PA, MORIZOT G ET AL. WR279,396, A THIRD GENERATION AMINOGLYCOSIDE OINTMENT FOR THE TREATMENT OF LEISHMANIA MAJOR CUTANEOUS LEISHMANIASIS: A PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE BLIND, PLACEBO. CONTROLLED STUDY. *PLOS NEGL TROP DIS* 2009;3:e432.
6. BEN SALAH A, BEN MESSAOUD N, GUEDRI E ET AL. TOPICAL PAROMOMYCIN WITH OR WITHOUT GENTAMICIN FOR CUTANEOUS LEISHMANIASIS. *N ENGL J MED*. 2013;368:524-32.
7. TAUPIN H, CHIAVERINI C, MARTY P ET AL. UNE FORME PROFUSE DE LEISHMANIOSE CUTANÉE À LEISHMANIA INFANTUM CHEZ UNE ENFANT IMMUNOCOMPÉTENTE, TRAITÉE PAR AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE EN CURE COURTE. *ANN DERMATOL VENEREOL* 2016; 143: 622-624.
8. SOLOMON M, PAVLOTZKY F, BARZILAI A ET AL. LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B IN COMPARAISON TO SODIUM STIBOGLUCONATE FOR LEISHMANIA BRAZILENSIS CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN TRAVELERS. *J AM ACAD DERMATOL*. 2013;68:284-9