



Université Victor Segalen Bordeaux 2 - Centre René Labusquière



Capacité de Médecine Tropicale

La leishmaniose à *Leishmania braziliensis* en Guyane Française

Présenté par
Docteur Emmanuelle Papot

Directeur
Professeur Pierre Couppié

Rapporteur
Docteur Mathieu Nacher

JURY

Président	Pr D Malvy
Membres	Dr MC Receveur Dr P Millet Dr T Pistone Dr K Ezzedine

Année 2007-8

Mes plus humbles remerciements au Professeur Denis Malvy

Pour m'avoir transmis une partie de votre savoir et de votre expérience tout au long de cette Capacité de Médecine Tropicale, et pour avoir toujours été présent pour répondre à mes questions « existentielles » lors de mes débuts en tant que médecin en milieu tropical.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

Mes remerciements respectueux au Jury : Docteur MC Receveur, Docteur P Millet, Docteur T Pistone, Docteur K Ezzedine

Je vous remercie de juger ce travail en votre qualité de Spécialistes en Médecine Tropicale.

Mes remerciements les plus sincères au Professeur Pierre Couppié

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir me confier un sujet et de diriger mon mémoire. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service pour ma première approche de la Médecine Tropicale en Guyane, pour votre enseignement et votre soutien dans mes démarches professionnelles, pour votre patience, votre rigueur et vos précieux conseils qui ont fait progresser ce travail, mais aussi mes connaissances en Médecine.

Que ce mémoire soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Mes sincères remerciements au Docteur Mathieu Nacher

Pour avoir bien voulu accepter d'être le rapporteur de ce mémoire. Je te remercie pour ton aide irremplaçable et le temps précieux que tu m'as accordée.

Une pensée émue pour le Professeur Le Bras

Qui nous a quitté récemment, grâce à qui j'ai eu le privilège de découvrir la Médecine Tropicale et les Maladies Infectieuses au cours de mon externat dans son service, et de l'apprécier en bénéficiant de sa grande expérience, de la qualité de son enseignement et de sa disponibilité. Merci d'avoir révélé ma passion pour la Médecine Tropicale.

Mes remerciements respectueux au Professeur Bernard Carme

Pour m'avoir accueillie dans son laboratoire, pour les renseignements avisés utiles à ce mémoire.

Tous mes remerciements aux différentes personnes qui ont permis ma progression en Médecine Tropicale pendant ces deux ans de Capacité et qui ont permis de la rendre riche et agréable :

Murielle, Marie, Emilie & Guillaume, l'équipe de Dermatologie du CHAR dont Florence, l'équipe des Centres de Santé de Guyane et particulièrement celle du CdS de Maripasoula, l'équipe du LHUPM, l'équipe de l'UMIT et celle de l'HDJ adulte de Cayenne, ainsi qu'à Elodie de Méd A.

Merci à

Tous mes amis de Métropole et d'ailleurs, et à tous ces médecins humanistes voyageurs de la Réunion, Moorea, Nouvelle Calédonie, Suisse et de là où on ne les attend pas !, pour leur soutien dans le travail, les loisirs, les joies et les mauvais moments qui parfois existent !

Mes parents pour être le repère constant rassurant et à l'écoute au milieu de mes pérégrinations diverses et professionnelles !

Résumé

Introduction : La Guyane Française est un département français d'Amérique situé au nord de l'Amérique du Sud bénéficiant d'un climat tropical. La forêt équatoriale recouvre 96% du territoire et abrite des phlébotomes vecteurs de leishmanioses et des réservoirs de la leishmaniose. Les leishmanioses diagnostiquées dans cette région sont majoritairement cutanées, due à *L. guyanensis*. Mais il semble que des leishmanioses cutanéomuqueuses à *L. braziliensis* soient aussi retrouvées. Leur présence est importante à connaître car leur présentation initiale est souvent une ulcération cutanée, mais celle-ci répond moins bien au traitement usuel, et est enclin à rechuter sous forme cutanéomuqueuse invalidante physiquement et socialement par la destruction du massif facial.

Objectif : Nous voulions faire le point sur les leishmanioses à *L. braziliensis* diagnostiquées en Guyane : fréquence, lieux de contage, profil des patients, réponses au traitement entrepris, type de lésions initiales et de la rechute.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une analyse descriptive des dossiers de patients s'étant présentés dans le service de Dermato-Vénérologie du Centre Hospitalier de Cayenne, et/ou qui ont bénéficié d'une identification d'espèce de leur leishmaniose au Centre National de Référence ou au Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie Mycologie du Centre Hospitalier de Cayenne, entre Janvier 1994 et Décembre 2007.

Résultats : Nous avons recensé 17 patients, majoritairement des hommes jeunes ayant une activité diurne en forêt avec une lésion ulcérée au niveau des zones découvertes. Le lieu de contamination supposé n'était pas la Guyane pour 2 d'entre eux. Deux lésions muqueuses au niveau de la cloison nasale étaient retrouvées. La première ligne de traitement aboutissait à un échec ou une récurrence.

Discussion et conclusion : La fréquence des leishmanioses à *L. braziliensis* augmente en Guyane française, peut-être à cause de l'intrusion de plus en plus marquée de l'homme dans la forêt. Il faut savoir y penser lors du traitement initial, car elle met en échec le traitement classique des leishmanioses cutanées en Guyane et sa récurrence, qui peut se produire des années après, peut être cutanéomuqueuse et délabrante. L'identification d'espèce devient donc capitale, afin d'adapter le plus tôt possible une prise en charge adéquate. Les soignants, comme les guyanais ou les voyageurs, doivent être sensibilisés à cette pathologie et ses conséquences. La prévention (protection contre le phlébotome) est possible, mais pas toujours facilement applicable selon les populations concernées.

Sommaire

Résumé	3
Abréviations	6
Introduction	7
Rappels	8
1. La Guyane Française	8
2. Les structures sanitaires en Guyane Française	9
3. La Leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse.....	9
3.1. Epidémiologie	9
3.2. Physiopathologie des leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses.....	11
3.3. Diagnostic	14
3.4. Diagnostics différentiels	15
3.5. Traitement.....	16
3.6. Prévention	18
4. La leishmaniose en Guyane Française.....	18
5. La leishmaniose à <i>L. braziliensis</i>	21
6. La leishmaniose chez les voyageurs	22
Etude des cas de Leishmaniose à <i>Leishmania braziliensis</i> en Guyane Française de 1994 à 2007	24
1. Objectifs.....	24
2. Matériels et méthodes.....	24
3. Résultats.....	25
4. Discussion.....	30
Conclusion	36
Bibliographie	37

Annexes..... 39

Table des figures

Figure 1 : Situation géographique de la Guyane 1

Figure 2 : Carte de la Guyane..... 8

Figure 3 : Distribution des leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde et du Nouveau Monde
..... 10

Figure 4 : Phlébotome 11

Figure 5 : Frottis d'une lésion avec étalement sur lame lue en microscopie directe 12

Figure 6 : Lésion de leishmaniose d'un avant-bras que le patient "traitait" par Bétadine® 12

Figure 7 : Cycle de la leishmaniose..... 13

Figure 8 : Lésion de type ulcérée d'une leishmaniose cutanée à *L. braziliensis* du dos..... 14

Figure 9 : Petite ulcération correspondant à une leishmaniose à *L. braziliensis* au niveau du
dos du pied, la présentation atypique peut faire poser des diagnostics différentiels..... 16

Figure 10 : Frottis confirmant une leishmaniose..... 20

Figure 11 : Histogramme montrant le nombre de cas de *L. braziliensis* typés par PCR-RFLP
entre 1994 et 2007 25

Figure 12 : Lésions cicatricielles de leishmaniose à *L. braziliensis* au niveau de la jambe,
avec une récurrence sur le mode papuleux..... 27

Figure 13 : Patient 1, lésions diffuses paulo-croûteuses du dos dues à *L. braziliensis* 28

Figure 14 : Frottis du patient 1 retrouvant les leishmanies à *L. braziliensis* 28

Figure 15 : Scanner du massif facial du patient 1 montrant la destruction de la cloison nasale
..... 29

Figure 16 : Patient 2, lésion ulcérée du talon d'Achille due à *L. braziliensis*..... 29

Figure 17 : Patient 2, même lésion que la fig. 16, après 3 mois de traitement par Glucantime®
..... 30

Figure 18 : Lésion nasale du patient 2 30

Abréviations

IDE : Infirmière Diplômée d'Etat.

IM : intra-Musculaire.

IV / L : Intra-Veineuse / Lente.

kg : kilogramme.

mg :milligramme.

MGG : May Grünwald Giemsa.

NNN : Novy Nicolle Mc Neal.

PCR-RFLP : Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism.

RPMI: Roswell Park Memorial Institute medium.

SbV : Sels d'antimoine Pentavalents

La leishmaniose à *Leishmania braziliensis* en Guyane française :

Introduction

La Guyane française est un département d'Outre Mer situé en Amérique du Sud, en zone tropicale équatoriale. Il existe un service de consultation spécialisé de Dermatologie situé à Cayenne, ainsi qu'un laboratoire de parasitologie qui centralise les prélèvements cutanés d'ulcères suspects de leishmaniose.

La leishmaniose est une dermatose tropicale présente sur tous les continents, mais particulièrement dans les zones intertropicales. Elle se présente, pour les leishmanioses cutanées, le plus souvent comme une lésion ulcéreuse indolore des zones cutanées découvertes, mais il existe des leishmanioses cutanéomuqueuses et viscérales dont les conséquences peuvent être plus délabrantes voire mortelles.

Sur le territoire guyanais français, des leishmanioses cutanées sont fréquemment diagnostiquées, celles à *Leishmania braziliensis* n'étaient pas reconnues comme présentes. Depuis 1994, des publications soulignent pourtant l'existence de patients ayant contracté *L. braziliensis* dans cette région française de l'Amazonie, confirmée par un diagnostic biologique utilisant la technique PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism).

Il est important de ne pas ignorer cette possibilité de souche chez les patients consultant pour une lésion cutanée de type leishmaniose, car elles sont plus souvent résistantes aux traitements usuels, mais aussi leur récurrence peut être muqueuse et engendrer des destructions du massif facial.

Ainsi ce travail a-t-il pour but de recueillir les cas de leishmaniose à *L. braziliensis* en Guyane Française de 1994 à 2007 afin de décrire le profil des patients (type et nombre de lésions, lieu supposé de contamination, immunodépression...), le traitement entrepris et la survenue de récurrences, l'existence de lésions muqueuses. Les rappels préalables, permettront ensuite d'alimenter la discussion sur la fréquence, la prise en charge et le suivi des patients ayant une leishmaniose à *L. braziliensis*.

Rappels

1. La Guyane Française

C'est un département français d'Outre Mer, situé en Amérique du Sud, entre le Brésil et le Surinam, il fait parti du « plateau des Guyanes ». Le climat y est tropical, avec une saison des pluies et une saison sèche. La forêt primaire tropicale recouvre 96% d'un territoire d'une superficie de 86 504 km².



Figure 1 : Situation géographique de la Guyane



Figure 2 : Carte de la Guyane

La population officielle de 199 509 habitants (en 2006) avec un âge médian de 28,6 ans, vit à 90% sur le littoral, mais de nombreux villages s'étendent sur les fleuves, et quelques autres sont éparses dans la forêt.

Les ethnies sont très variées sur le territoire : Amérindiens, Créoles, Noirs Marrons, Chinois, Mhongs, Brésiliens, Surinamais, Haïtiens, Européens,... Beaucoup sont des émigrés clandestins. L'orpaillage pousse de nombreuses personnes à séjourner dans la forêt, bouleversant parfois son équilibre, mais depuis quelques années, le « tourisme écologique » se développant, de plus en plus de touristes accompagnés de guides se retrouvent en forêt vierge.

2. Les structures sanitaires en Guyane Française

Les structures de soins comportent 3 hôpitaux sur le littoral (Centre Hospitalier de Cayenne, Clinique Médico-Chirurgicale de Kourou et Centre Hospitalier de Saint Laurent). Des Centres de Santé avec médecins, ou infirmiers seulement se trouvent dans les communes sur les rives du Maroni ou de l'Oyapock et dans quelques communes de l'intérieur du territoire. Ils sont tous rattachés au Centre Hospitalier de Cayenne.

L'unique service de Dermatologie est au Centre Hospitalier de Cayenne, des consultations avancées sont organisées par le service vers Saint Laurent (mensuelles) ou les communes le long du fleuve (trimestrielles). Les demandes d'exams parasitologiques spécialisés sont effectuées dans le Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie – Mycologie (LHUPM) de Cayenne. A noter, que des microscopes avec quelques produits de colorations sont disponibles dans les dispensaires (prévus à l'origine pour lire les frottis minces et gouttes épaisses).

3. La Leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse

3.1. Epidémiologie

Une quinzaine d'espèces de leishmanioses existent réparties sur des aires géographiques spécifiques (classiquement distribuées entre le Nouveau et l'Ancien Monde).

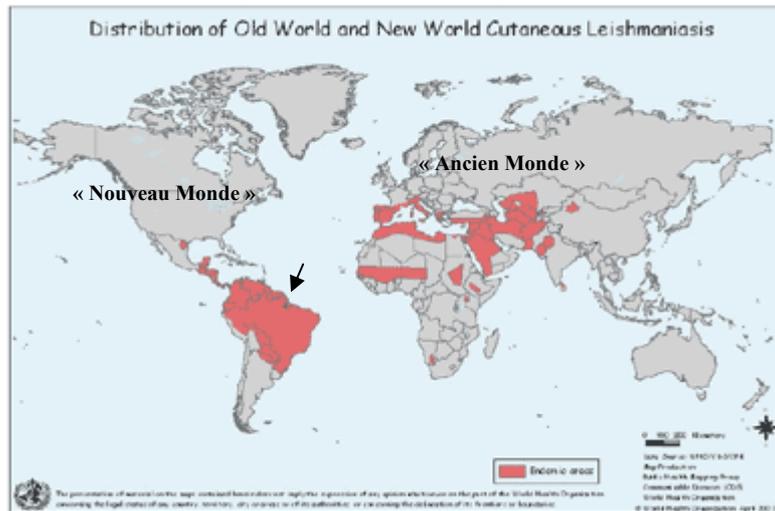


Figure 3 : Distribution des leishmanioses cutanées de l'Ancien Monde et du Nouveau Monde

Selon les espèces, les manifestations cliniques de l'infection sont cutanées (les plus fréquentes, *L. tropica*,...) et cutanéomuqueuses (très mutilatrices au niveau du visage, *L. braziliensis*...) ou viscérales (les plus graves, *L. donovani*, *L. infantum*...) sans une barrière formelle entre espèces à tropisme cutané ou viscéral [1].

Depuis une quinzaine d'année, la prévalence des leishmanioses aurait tendance à augmenter en raison des phénomènes migratoires (exode rural ou déplacement de populations non immunisées) et des modifications de l'environnement (déforestation, irrigation...). Les leishmanioses sont présentes sur tous les continents, à l'exception de l'Océanie, et sont réparties en foyer dans 88 pays. L'OMS estime que 350 millions de personnes sont exposées et que l'incidence mondiale annuelle se situe entre 1,5 et 2 millions de cas symptomatiques (1 à 1,5 millions de cas de leishmanioses cutanées et environ 500 000 cas de leishmanioses viscérales). Près de 90% des leishmanioses viscérales sont recensées dans seulement 5 pays : Inde (Est), Népal, Bangladesh, Soudan, Brésil [2].

Selon les zones géographiques, les espèces de leishmanies et de phlébotomes, les formes cliniques et les réservoirs (hommes, canidés, rongeurs) diffèrent.

En France, la leishmaniose autochtone, surtout viscérale due à *L. infantum* est observée en Corse, sur la Côte d'Azur, en Provence, dans le Languedoc, le Roussillon, les Cévennes. Mais il s'agit de la France Métropolitaine. La Guyane française est le seul DOM TOM où la leishmaniose est endémique sous sa forme cutanée.

Les voyageurs sont concernés par cette parasitose surtout dans les formes cutanées [3].

3.2. Physiopathologie des leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses

Les leishmanioses sont des parasites intracellulaires se présentant chez les vertébrés sous une forme aflagellée (ou amastigote) et chez les insectes vecteurs sous une forme flagellée (ou promastigote).

Vingt et une espèces de leishmanies du Nouveau et de l'Ancien Monde sur 30 infectent l'homme. Elles se répartissent entre le complexe *L. donovani* avec 3 espèces (*L. donovani*, *L. infantum*, et *L. chagasi*), le complexe *L. mexicana* avec 3 espèces principales (*L. mexicana*, *L. amazoniensis* et *L. venezuelensis*), *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, et le sous-genre *Viannia* avec 4 espèces principales (*L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) panamensis* et *L. (V.) peruviana*). Ces différentes espèces sont indifférenciables morphologiquement, elles le sont seulement via des méthodes moléculaires d'immunomarquage,...

Le vecteur est un phlébotome, insecte diptère de 2-3 mm de long. D'activité crépusculaire et dès la première moitié de la nuit, la femelle, seule hémaphage, pique toute l'année en zone intertropicale, ainsi qu'en saison estivale en zone tempérée. Elle vit la journée dans des zones sombres et humides : terriers de rongeurs, des anfractuosités de rochers, des trous ou troncs d'arbres, du sol jusqu'à la canopée. Certaines piquent si elles sont dérangées la journée. Leur piqûre est douloureuse. Elle n'a pas besoin d'eau stagnante pour se reproduire, ces milieux sombres et humides lui conviennent [3, 4, 5].



Figure 4 : Phlébotome

Le phlébotome injecte la forme promastigote. La forme amastigote est trouvée dans les macrophages au site d'inoculation.

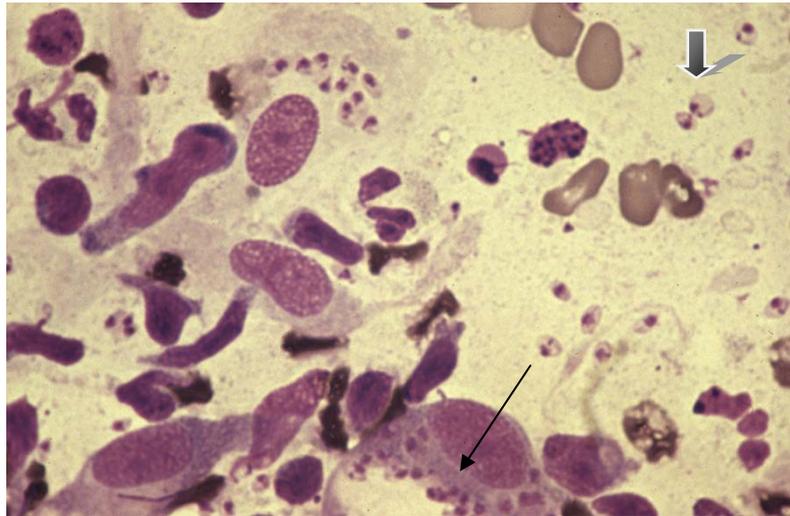


Figure 5 : Frottis d'une lésion avec étalement sur lame lue en microscopie directe, flèche fine : leishmanies dans un macrophage, flèche plus épaisse : leishmanies hors des cellules (avec l'aimable autorisation du Pr P Couppié)

Elle induit l'apparition d'un granulome inflammatoire. Une papule s'ensuit puis éventuellement une ulcération pouvant durer de nombreux mois.



Figure 6 : Lésion de leishmaniose d'un avant-bras que le patient "traitait" par Bétadine® (photographie prise à Maripasoula)

Les macrophages parasités sont ensuite éliminés de la lésion, les lymphocytes prédominent et des cellules géantes épithélioïdes apparaissent. La lésion guérit lentement laissant une cicatrice atrophique. Chez les sujets immunodéprimés, des formes diffuses semblables aux lésions de la lèpre lépromateuse sont observées. En Amérique du Sud, *L. braziliensis* est responsable d'atteintes cutanées puis muqueuses [1].

Le cycle fait intervenir des mammifères sauvages et domestiques (homme, chien, rongeur, selon les cas, cependant les leishmanioses zoonotiques interviennent accidentellement dans le cycle).

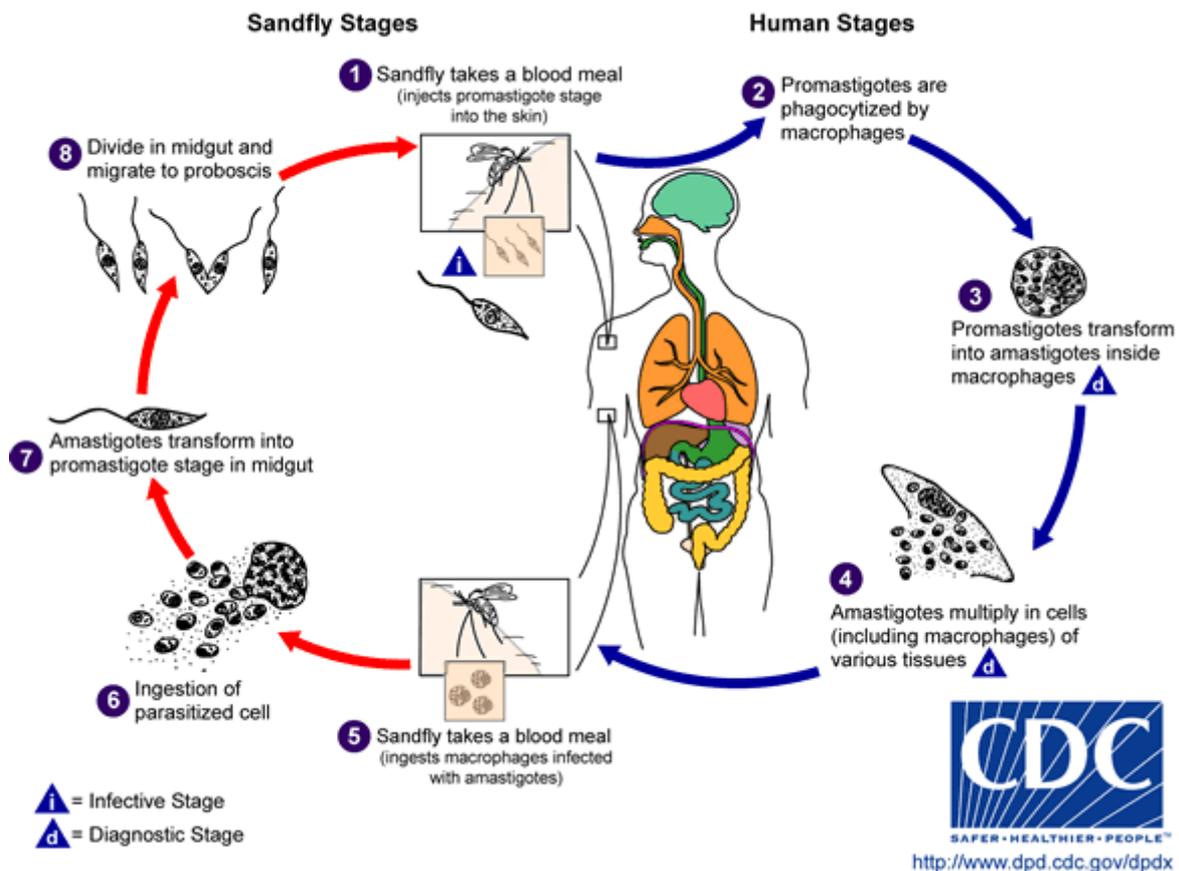


Figure 7 : Cycle de la leishmaniose

Ce schéma nous explique que : le phlébotome injecte le stade infectant du parasite (promastigote) de sa trompe pendant son repas sanguin (1). Les promastigotes ayant ainsi atteint la brèche cutanée sont phagocytés par les macrophages (2) et d'autres cellules mononuclées phagocytaires. Dans ces cellules, les promastigotes se transforment en leur stade tissulaire (amastigotes) (3), qui se multiplie par simple division et commencent à infecter les cellules phagocytaires mononuclées (4). Le profil du parasite, de l'hôte et d'autres facteurs interviennent dans la forme d'expression de la leishmaniose (cutanée, viscérale, diffuse,...). Le phlébotome s'infecte en ingérant des cellules infectées au cours du repas sanguin ((5), (6)), les formes amastigotes se transforment en promastigotes dans l'intestin avant de rejoindre la trompe (en 4 à 25 jours [2]) [6].

A noter que dans le cas des leishmanioses cutanées, le phlébotome se contamine plutôt via les réservoirs, puisqu'en théorie, il faudrait qu'il pique dans la lésion cutanée de l'homme (où sont les amastigotes) pour s'infecter [5].

3.3. Diagnostic

3.3.1. Clinique

Les leishmanioses cutanées ont souvent la même présentation clinique, mais diffèrent par leur pronostic. En effet, les ulcères dus au sous-type *Viannia* sont souvent plus agressifs que ceux dus au sous-type *Leishmania*.

L'incubation est variable de quelques semaines à plusieurs mois pour les formes cutanées et de quelques mois à plusieurs années pour les formes muqueuses.

- Leishmanioses cutanées

Sur le plan épidémiologique, les formes de l'Ancien Monde et les formes du Nouveau Monde sont distinguées. Mais, sur le plan clinique, la présentation est semblable. Les lésions apparaissent sur le site de piqûre du phlébotome.

La forme habituelle, indolore, siège toujours au niveau d'une zone découverte donnant une papule rouge carmin qui s'étend en surface et s'infiltré en profondeur. Puis elle s'ulcère en son centre et se couvre d'une croûte adhérente : c'est la lésion typique, ulcérocroûteuse, entourée d'un bourrelet rouge. Insensible à toute antibiothérapie, elle évolue lentement sur plusieurs mois voire années vers la guérison, laissant une cicatrice atrophique et indélébile plus ou moins étendue. Les lésions sont indolores et sans adénopathie satellite en l'absence de surinfection. Il existe aussi des formes cliniques à lésions multiples ou atypiques (impétiginisée, lupoïde...) et des formes à types de lymphangite nodulaire (forme dite sporotrichoïde).



Figure 8 : Lésion de type ulcérée d'une leishmaniose cutanée à *L. braziliensis* du dos (avec l'aimable autorisation du Pr P Couppié)

- Leishmaniose cutanée diffuse

La forme diffuse rappelle la lèpre lépromateuse. Elles sont rares mais plus graves avec une tendance à ne pas guérir spontanément et à rechuter après traitement.

- Leishmaniose muqueuse (espundia)

La leishmaniose muqueuse succède en général de plusieurs mois à années à une lésion cutanée passée inaperçue ou mal traitée. Elle est présente en Amérique Latine (*L. braziliensis*) mais peut être observée ailleurs chez les immunodéprimés. Elle se manifeste par une infiltration granulomateuse de la muqueuse nasale puis buccale avec extension locale progressive et destructrice. Elle met en jeu le pronostic vital.

3.3.2. Moyens diagnostiques, diagnostic biologique des leishmanioses cutanées et muqueuses

Le diagnostic est réalisé par la mise en évidence directe du parasite dans les zones lésées : prélèvement à la périphérie, étalement du suc dermique ou apposition d'un fragment biopsique sur lame et coloration de Giemsa. Les formes amastigotes sont nombreuses dans les lésions récentes, alors qu'elles sont très rares dans les lésions chroniques ou les formes cutanéomuqueuses, surtout en cas de surinfection bactérienne.

Une culture sur milieu de Novy Nicolle Mc Neal (NNN) est plus sensible que l'examen direct et permet d'identifier l'espèce responsable. La PCR a le même intérêt [1].

3.4. Diagnostics différentiels

La présentation et l'histoire de la maladie (épidémiologie, chronicité,...) sont assez typiques, mais parfois, en Guyane française, la confusion peut se faire avec :

- Dans les ulcérations cutanées de petites tailles (furonculoïde, papulo-nodule ulcéré ou ulcéro-croûteux), les étiologies discutées peuvent être : pyodermite à staphylocoque ou streptocoque (furoncle, impétigo, ecthyma), mycétome fongique ou bactérien (présences de fistules multiples, grains), mycoses profondes (histoplasmoses,...), myiase furonculoïde, chancre syphilitique, charbon, tularémie, et éventuellement lèpre (si diffuse),



Figure 9 : Petite ulcération correspondant à une leishmaniose à *L. braziliensis* au niveau du dos du pied, la présentation atypique peut faire poser des diagnostics différentiels (avec l'aimable autorisation du Pr P Couppié)

- Devant une ulcération cutanée de grande taille : ulcère de Buruli et autres mycobactérioses, mycoses profondes (paracoccidiomycose,...), tuberculose, tumeurs malignes,...

Dans tout ces cas, le diagnostic est corrigé par les prélèvements locaux (examens directs, cultures), les autres signes cliniques et/ou l'évolution, voire les sérologies [3, 7].

Dans les rares cas de surinfections d'un ulcère dû à une leishmaniose, il vaut mieux traiter la surinfection, de façon systémique et locale, avant les prélèvements à visée diagnostique (grattage et biopsie). Les polynucléaires neutrophiles et autres réactions inflammatoires peuvent masquer les amastigotes.

3.5. Traitement

3.5.1. Leishmaniose cutanéomuqueuse

Pour les atteintes cutanées, le traitement est soit local (antimoniés en injections périlésionnelles), soit général (antimoniés, pentamidine) selon la localisation, l'extension, la multiplicité des lésions et l'espèce parasitaire. Pour les atteintes muqueuses, le traitement est toujours parentéral (antimoniés, pentamidine, amphotéricine B).

3.5.2. Les molécules

- Antimoniés pentavalents ou stibiés

En France, il s'agit de l'antimoniote de méglumine ou Glucantime[®] (ampoule de 5 mL dosée à 1,5 g d'antimoniote de méglumine soit 405 mg d'antimoine). La posologie est de 20 mg/kg/jour (sans dépasser 850 mg) d'antimoine pendant 20 à 28 jours en IM profonde. Des

effets secondaires sont à craindre : stibio-intolérance (fièvre, toux quinteuse, myalgies, vomissements, diarrhées, éruptions cutanées), stibio-intoxication dose-dépendante (arythmies, toxicité hépatorénale, pancréatite, polynévrite). Il faut surveiller l'ECG, les transaminases, l'amylasémie, la créatininémie, l'apparition d'une protéinurie. Les résistances progressent particulièrement en Inde et chez les sujets immunodéprimés [1].

- Pentamidine

L'iséthionate de pentamidine ou Pentacarinat[®] (flacon contenant 300 mg de poudre) est prescrit à la posologie de 4 mg de pentamidine par kg de poids, 1 jour sur 2, et par série de 10 perfusions en le diluant dans du sérum glucosé. Il faut surveiller la glycémie, la fonction rénale, l'hémogramme et l'ECG tout au long de la cure [1].

- Amphotéricine B

Elle est le médicament de référence en cas de résistance aux antimonies ou chez les immunodéprimés. Utilisée dans sa forme conventionnelle (desoxycholate : Fungizone[®]), aux posologies de 0,5 mg/kg/jour pendant 14 jours ou à 1 mg/kg/2jours pendant 40 jours, l'amphotéricine B a des taux de succès élevés. Les principales limitations sont la tolérance immédiate imparfaite et la néphrotoxicité. Les nouvelles formulations lipidiques (AmBisome[®] et Abelcet[®]) permettent d'obtenir une efficacité similaire avec un nombre d'administrations et une toxicité réduits. Pour l'amphotéricine B liposomale (AmBisome[®]), la dose cumulative recommandée chez l'enfant et le sujet immunocompétent est de 18-24 mg/jour en 6 injections (J1 à J5, J10). Pour l'immunodéprimé, les données sont limitées. Il est proposé 30-40 mg/kg en 10 injections sur 2 à 6 semaines (J1 à J5, J10, J17, J24, J31 et J38). Chez l'immunodéprimé, une prévention des rechutes est parfois réalisée (une perfusion toute les 2 à 4 semaines) [1].

3.5.3. Perspectives thérapeutiques

Le développement d'un vaccin semble possible. Mais il n'y a pas pour l'heure de vaccins préventifs efficaces pour quelques formes de leishmanioses que ce soient.

Une première génération de vaccins a été préparée à partir de parasites tués entiers, associés ou non au BCG. Les résultats sont divergents, ils auraient une utilité thérapeutique, pour certaines formes, combinés au traitement usuel. D'autres ont été testés avec une formulation

utilisant l'IL12. Divers vaccins avec des sous-unités recombinants variables sont à l'essai (antigène de surface p63, LACK,...).

Il a été démontré de façon expérimentale qu'une réponse lymphocytaire dominante de type Th1 (IL-2, IFN- γ) était associée à une infection circonscrite, alors qu'une réponse Th2 (IL-4, IL-5) prédominante aboutissait à une progression de la maladie.

Un vaccin chimérique combinant 3 antigènes leishmaniaux est en cours d'essai (phase I). D'autres études s'inspirent de la « leishmanisation » (pus d'une lésion cutanée active inoculé aux jeunes enfants) [2].

3.6. Prévention

Elle comporte la lutte contre les vecteurs par des insecticides à activité rémanente à l'intérieur et autour des habitations (sans oublier la niche du chien, les murs de pierre, les tas d'ordure, ainsi que les poulaillers et clapiers où se reproduisent les phlébotomes...). La protection individuelle par l'application de répulsifs et l'utilisation de moustiquaires à mailles fines imprégnées d'insecticide est souvent difficilement applicable par les populations locales.

4. La leishmaniose en Guyane Française

Quatre-vingt-dix pour cent des nouveaux cas de leishmanioses cutanéomuqueuses se produisent en Amérique du Sud (Bolivie, Brésil, Pérou). L'incidence annuelle de la leishmaniose cutanée (1 à 1,5 millions) se concentre essentiellement en Asie Mineure et au Moyen-Orient ainsi qu'en Amérique du Sud (Pérou, Brésil) [3].

Dans l'écosystème que représente le plateau des Guyanes (états vénézuéliens du delta d'Amacuro, Bolivie, Amazonie, Guyana, Suriname, Guyane française et états amazoniens du Brésil), au moins 7 espèces de leishmanies sont retrouvées. Elles appartiennent aux sous-genres *L. (Leishmania)* Saf' janova, 1982 et *L. (Viannia)* Lainson and Shaw. Elles sont l'agent causal des leishmanioses américaines (du Nouveau Monde) des leishmanioses viscérales, cutanéomuqueuses ou cutanées, que les formes soient localisées ou diffuses. Dans cette région, la leishmaniose est une zoonose transmise par la pique d'un phlébotome du genre *Lutzomyia* (Diptera : Psychodidae : Phlebotomidae). Leur réservoir principal est constitué par les mammifères domestiques ou sauvages, et qui comprend occasionnellement l'homme. Ce parasite peut avoir différents vecteurs et hôtes réservoirs dans différents biotopes, formant ainsi des complexes pathogéniques distincts [4].

La leishmaniose cutanée est endémique sur tout le territoire de la Guyane Française, l'agent prédominant est *L. amazonensis*. La prévalence annuelle retrouvée par Dedet et al en 1989 [2] était alors de 0,23%. En 2003, une incidence annuelle était estimée à 0,15% [8]. L'incidence annuelle moyenne globale calculée à partir de l'ensemble de la population guyanaise de 1986 à 2005 est de 0,12% (avec des variations interannuelles en partie liées à des paramètres météorologiques). Le taux d'incidence atteint 0,39% en 2004 s'il est rapporté aux populations des communes pour lesquelles des informations sur le nombre de cas sont disponibles [5]. Cinq espèces de leishmanies qui infectent l'homme coexistent. A noter, qu'aucun cas humain de leishmaniose viscérale n'a été diagnostiqué en Guyane jusqu'en 2007 quoique des formes viscérales soient présentes dans les pays limitrophes (cas sporadiques dans le nord du Brésil). Un patient a alors été hospitalisé dans l'Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales pour pancytopenie, celle-ci était due à *L. infantum*, possiblement d'importation [Demar-Pierre M, Epelboin L et al. Premier cas humain de leishmaniose viscérale à *L. infantum* diagnostiqué en Guyane. A paraître dans le Bull Soc Path Exot]. L'espèce *L. guyanensis* est responsable de 95% des cas de leishmaniose cutanée en Guyane, les autres relèvent de : *L. (V.) braziliensis*, *L. (L.) amazonensis*, *L. (V.) naiffi* et *L. (V.) lainsoni*. Des cas de leishmanioses cutanées diffuses ont été décrits avec *L. (V.) guyanensis*, ainsi que quelques cas de leishmaniose cutanéomuqueuses dus à *L. (V.) braziliensis*. [4, 5]. Mais il semble que ce complexe pathogène se modifie [9].

Le paresseux à deux doigts est le principal réservoir connu de *L. guyanensis*. D'autres réservoirs sont retrouvés : marsupiaux, rongeurs,... Le phlébotome (vecteur) vit dans la forêt tropicale. Une variation saisonnière des cas de leishmaniose correspond à la variation saisonnière des populations de phlébotomes [5].

La majorité des patients suspects d'une leishmaniose et pouvant se rendre sur Cayenne est vue en consultation spécialisée de Dermatologie, dans le service de Dermato-Vénérologie du Professeur Pierre Couppié (Centre Hospitalier de Cayenne), les jeudis matins. Cette organisation permet de prendre le temps d'interroger et d'examiner les patients, afin de permettre un recueil homogène, une fiche spéciale a été instaurée (cf annexe 1). Les examens diagnostiques sont pratiqués sur place : un grattage des berges de la lésion de façon exsangue avec étalement sur lames et coloration au RAL 555 et examen direct au microscope par les médecins. Deux autres lames non colorées sont conservées pour le Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie – Mycologie (LHUPM) du Professeur Bernard Carne, et selon

les cas est joint une biopsie (Punch n°5) pour culture conservée dans le milieu dit RPMI (conservé au réfrigérateur) et la PCR-RFLP.

Si les médecins voient des amastigotes avec leur kinétoplaste sur les lames, le traitement est débuté d'emblée [10]. Sinon, les résultats des prélèvements envoyés en parasitologie sont attendus et les patients prévenus en conséquent.

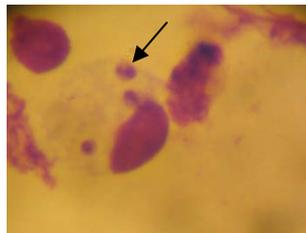


Figure 10 : Frottis confirmant une leishmaniose (flèche : leishmanie dans un macrophage) fait dans le Centre de Santé de Maripasoula

Le protocole thérapeutique de la leishmaniose cutanée dans le service du Professeur Couppié est d'une injection unique d'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat[®]) à 7 mg/kg, avec une surveillance biologique, en ambulatoire (cf annexe 2), mais l'injection est effectuée dans le service de consultation par les infirmières du service. Ce protocole d'injection unique est en général aussi efficace que celui plus standard de 2 injections à 48 heures d'intervalles, avec moins d'effets secondaires. Le traitement des « cas difficiles » (papules satellites, lésions multiples (> 3), nombreux amastigotes comptés sur la lame du frottis de la lésion) reste le protocole à 2 injections [11].

Si une récurrence locale simple survient, l'antimoniote de méglumine en injection locale est utilisée, à la posologie d'une ampoule injectée en divers sites de la lésion par mois. Lors d'échec thérapeutique, de récurrence (multiples ou non) ou de lésion muqueuse, le Glucantime[®] voire l'amphotéricine B sont initiées en hospitalisation.

Pour les patients consultants dans les Centres de Santé, le traitement suit le même protocole, une fois les leishmanies intra-lésionnelles objectivées : soit par le médecin lui-même, soit sur les lames issues du produit de grattage qu'il envoie à Cayenne. Les biopsies ne peuvent pas toujours être pratiquées (problème de conservation des milieux de culture, absence de matériel). Si les prélèvements sont effectués, ils sont tous étudiés au LHUPM à Cayenne.

La prévalence des patients ayant une sérologie positive pour le VIH et une leishmaniose en Guyane française est d'environ un / an. Les leishmanioses cutanées chez les patients

modérément immunodéprimés ($> 200 \text{ CD4}^+/\text{mm}^3$) sont caractérisées par un taux plus important de récurrence ou réinfection et sont plus difficiles à traiter que les sujets séronégatifs pour le VIH [12].

5. La leishmaniose à *L. braziliensis*

L. braziliensis est l'agent de leishmanioses cutanéomuqueuses du Nouveau Monde. Elle sévit sur une grande partie du continent Sud Américain.

Une quasi-exclusivité existe entre *L. braziliensis* et *Lutzomyia Wellcomei*, ce vecteur a une activité nyctémérale. Ce phlébotome ne semble pas coloniser les habitats humains situés dans la forêt primaire. Cependant, *L. braziliensis* est retrouvé chez des patients d'Amérique du Sud vivant dans des zones géographiques où ce vecteur n'est pas présent. Il semble que des phlébotomes du genre *Psychodopygus* ou d'autres sous-genres de *Lutzomyia* interviennent aussi.

Les petits rongeurs habitant la forêt sont suspectés d'être le réservoir primaire et d'être la source du cycle selvatique. Alors que les animaux domestiques (comme les chevaux ou les chiens qui peuvent être infectés et développer des ulcères) jouent un rôle important comme réservoir dans le cycle urbain .

L. braziliensis connaît une grande diversité génétique dans le bassin de la rivière amazonienne. Ceci est la conséquence probable d'une adaptation du parasite à la grande diversité des vecteurs, mais aussi des réservoirs et de ses possibilités génétiques [4].

La leishmaniose cutanéomuqueuse due à *L. braziliensis* est caractérisée par son évolution en deux temps :

- Lésion cutanée primaire, spontanément résolutive,
- Et métastase muqueuse secondaire, extensive et mutilante.

Le Laboratoire d'Ecologie Médicale et Pathologie Parasitaire du Professeur Dedet s'est penché sur l'étude histopathologique des lésions cutanées et muqueuses pour le diagnostic de cette affection. Macroscopiquement, toutes les lésions étaient de type ulcératif, avec un bord inflammatoire marqué et un fond sanieux, souvent surinfecté. Les parasites ont été mis en évidence sur les coupes histologiques dans 28,6% des lésions, moins fréquemment retrouvés dans les lésions inférieures à un an, ils se rencontrent en particulier dans les plages histiocytaires du derme papillaire et du derme moyen et, également, à proximité des plages de

nécrose suppurée et éosinophile. Dans les lésions muqueuses (durée d'évolution allant de moins de 1 ans à 20 ans), les parasites ont été retrouvés dans 29,8% des cas, ils sont à l'intérieur des histiocytes dans l'infiltrat à proximité de la basale épithéliale ou à proximité des zones de nécrose caséiforme ou suppurée. Par ailleurs, il existe une réaction lympho-plasmo-histiocytaire constante, et occasionnellement, une nécrose fibrinoïde ou une fibrose. La similitude des images histologiques observées dans les lésions cutanées et muqueuses des leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses plaide en faveur d'une même étiopathogénie, la présence de parasites entretenant une réaction cellulaire T d'hypersensibilité exacerbée. *L. braziliensis* entraîne une prédominance de lymphocytes T, et une grande rareté de lymphocyte B [13].

Les lésions muqueuses sont suspectées d'être le résultat d'une dissémination métastatique du parasite de la lésion cutanée primitive vers les sites muqueux. Malgré la faible prévalence de cette manifestation, dont la survenue est estimée chez moins de 5% des patients, cela justifie un traitement utilisant des antimonies pentavalents toxiques. La compréhension du mécanisme est donc importante afin d'adapter les traitements. La dissémination hématogène et lymphatique du parasite est le mécanisme le plus probable permettant d'expliquer l'apparition de lésions muqueuses ou la récurrence de lésions cutanées. L'étude de Camera et al, suggère que la persistance du parasite chez l'hôte peut perdurer plusieurs années, et qu'il ne s'agit pas d'un facteur de risque, mais semble plutôt avoir un rôle dans le maintien de l'immunité protectrice des patients vivant en zone d'endémie. Mais le mécanisme déclenchant la rechute des lésions cutanées ou l'apparition de lésions muqueuses n'est pas connu. Les facteurs pouvant influencer ces survenues incluent le terrain génétique de l'hôte, les associations de pathologies systémiques (comme le diabète ou l'hypertension), un traumatisme local, un traitement immunosuppresseur. La réponse immunitaire de l'hôte apparaît cruciale pour contrôler et contenir le parasite, mais la possibilité d'un génotype parasitaire particulier impliquant des métastases ne peut être exclue [14].

6. La leishmaniose chez les voyageurs

Le nombre de leishmaniose cutanée parmi les voyageurs ne cesse d'augmenter, parallèlement à l'augmentation du tourisme en Amérique Latine. Des leishmanioses cutanéomuqueuses sont même retrouvées, la plupart étant une complication de *L. braziliensis*. Le traitement de choix sont les antimonies, malgré leurs fréquents effets secondaires, échecs et longueur du traitement. L'amphotéricine B, elle, promet de meilleurs résultats.

Les touristes sont contaminés dans les zones rurales et forestières. La plupart des patients de l'étude de Schwartz et al, ont contracté leur leishmaniose en Bolivie, à Belize ou en Guyane Française, malgré que les pays ayant un haut degré d'endémicité soient plutôt le Brésil et le Pérou. Elle souligne également les différences épidémiologiques entre les autochtones et les touristes, probablement dues à une exposition différente chez des personnes non immunisées. Il n'y a pas de données disponibles du risque chez les voyageurs qu'une leishmaniose à *L. braziliensis* progresse vers une lésion muqueuse.

La technique diagnostique par PCR est celle de référence. Elle a une bonne sensibilité, en particulier pour *L. braziliensis*. La sérologie peut aussi être utile pour le suivi des traités dans le cadre des leishmanioses cutanéomuqueuses [15].

Etude des cas de Leishmaniose à *Leishmania braziliensis* en Guyane Française de 1994 à 2007

1. Objectifs

Principal : bilan des cas de leishmanioses à *Leishmania braziliensis* diagnostiqués en Guyane Française.

Spécifiques :

- estimer la fréquence des Leishmanioses à *Leishmania braziliensis* en Guyane française,
- étudier le profil des patients infectés, leur type de lésion initiale, le lieu de contamination probable (en Guyane ou dans les pays environnants) , le traitement entrepris, la forme des rechutes éventuelles, l'apparition de lésions muqueuses.

2. Matériels et méthodes

Il s'agit de l'analyse descriptive des patients ayant bénéficié d'une détermination d'espèce sur une lésion cutanée de leishmaniose par PCR-RFLP dans le Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie – Mycologie (LHUPM) du Centre Hospitalier de Cayenne (à partir de 2003 environ) ou au Laboratoire d'Ecologie Médicale et Pathologie Parasitaire du Professeur Dedet à Montpellier (auparavant), centres de référence, du 1^{er} Janvier 1994 au 31 Décembre 2007. Certains patients ont consulté dans le service de Dermatologie du Centre Hospitalier de Cayenne mais d'autres patients ont aussi bénéficié de ce typage : ceux des hôpitaux périphériques et Centres de Santé.

Au niveau du LHUPM du Centre Hospitalier de Cayenne, le dispositif de surveillance des leishmanioses comprend : culture de biopsies dermiques sur milieu RPMI suivi 28 jours, diagnostic par PCR temps réel et détermination des espèces parasitaires par technique PCR-RFLP, outre l'examen par microscopie directe sur des étalements colorés au MGG de produits de lésions [16]. Ce dispositif permet de confronter et de confirmer les résultats d'identification.

Biais connus : sur nos 17 patients, 4 étaient des patients des communes dont nous n'avons pas de données cliniques. D'où, lors de la description des résultats des sommes différentes de 17.

3. Résultats

Dix-sept patients avaient été diagnostiqués en Guyane française entre 1994 et 2007. Un premier patient qui avait bénéficié d'un typage de sa leishmaniose et dont le résultat était revenu positif à *L. braziliensis* en 1994, 1 en 1998, 3 en 2000, 1 en 2001, 3 en 2004, 3 en 2006 et 5 en 2007.

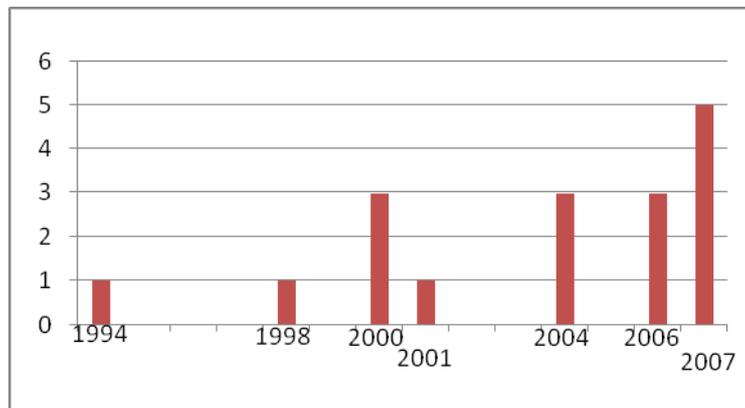


Figure 11 : Histogramme montrant le nombre de cas de *L. braziliensis* typés par PCR-RFLP entre 1994 et 2007 (abscisse : année, ordonnée : nombre de cas)

Une seule femme était retrouvée (Sexe Ratio à 16). La moyenne d'âge était de 33,3 ans.

Professionnellement, un artisan, un technicien et un étudiant étaient retrouvés. Les autres professions se distribuaient entre : guides (2), militaires (3) et orpailleurs (3). Données non retrouvées pour 6 patients.

Les patients étaient originaires de Métropole dans 23,5% des cas (4/17), d'Europe (Belgique, Slovénie, Roumanie) dans 17,6% des cas (3/17), enfin deux patients étaient originaire de Cayenne, et 3/17 du Brésil.

Les lieux supposés de contamination se répartissaient entre : 2/17 hors de Guyane (1 au Brésil et 1 en Bolivie), la montagne des singes, Saut Machicou, La Mana, Régina, Bélizion, Saül (1 patients à chaque fois). Cette donnée n'était pas connue pour 9 patients.

Dix patients avaient leur lieu de vie en Guyane : 6 à Cayenne, 2 à Kourou, 1 à Maripasoula, 1 à Saül, et une personne venait de Martinique.

Le temps d'incubation était estimé à 3 mois en moyenne, pour les 9 patients dont la donnée était estimable.

Le nombre de lésions lors de la consultation initiale était de : 1 lésion pour 8 patients au minimum, à 227 lésions pour un patient. Deux patients avaient 2 lésions, 1 patient : 4 lésions.

L'aspect des lésions correspondait à un ulcère chez 10 patients / 17, une ulcération croûteuse et 2 papulo-croûteuses. Quatre types de lésion n'étaient pas décrites.

Un seul patient sur 17 avait une lésion initiale associée au niveau muqueux (cloison nasale). Un autre avait eu une lésion muqueuse, également au niveau de la cloison nasale à l'occasion d'un rechute (3 ans après).

Le site des lésions étaient la main chez 3 patients, le bras : 3, la jambe : 3, le pied : 1, le cou : 1, le dos : 3. Les 2 localisations muqueuses étaient nasales. Quatre patients (sur 12 renseignés) avaient des lésions dans plusieurs sites différents.

Trois patients présentaient une lymphangite au diagnostic, et 1 une surinfection bactérienne à *Staphylocoque doré*, pour 7 patients dont l'item avait été renseigné.

Sur 7 frottis retrouvés, 5 avaient permis de faire le diagnostic de Leishmaniose.

Le traitement de première intention était le Pentacarinat[®], entre 1 et 3 injections (à 2 jours d'intervalle). Aucun effet secondaire n'avait été rapporté, ni local, ni systémique.

Pour les 7 patients dont les dossiers étaient complets, aucun n'avait été amélioré par ce traitement : 4 rechutes, 3 non amélioration. L'ulcération était l'aspect retrouvé de façon constante et une lésion muqueuse (au niveau de la cloison nasale) était apparue pour un patient. Les rechutes avaient été traitées par Pentacarinat[®] (2 injections), Glucantime[®] local et Ambisome[®], ou Sporanox[®].

Quatre patients étaient rentrés dans une chronicité de la maladie (définie ici comme supérieure à 1 an) : deux sous forme de nodules satellites de la zone cicatricielle de la lésion initiale, un sous forme de récurrence multiple, et un sous forme d'ulcère cutané persistant compliqué d'une atteinte cutanéomuqueuse. Pentacarinat[®] et Glucantime[®] périlésionnel étaient alors les traitements choisis.



Figure 12 : Lésions cicatricielles de leishmaniose à *L. braziliensis* au niveau de la jambe, avec au bout de la flèche une récurrence sur le mode papuleux (avec l'aimable autorisation du Pr P Couppié)

Les patients n'avaient aucun antécédent particulier, hormis un patient qui était en cours de traitement pour une lèpre. Un patient était séropositif pour le VIH. Aucun autre facteur de risque de déficit immunitaire n'avait été relevé.

Deux cas sont intéressants à décrire pour leur présentation :

- Le premier était un patient de 41 ans, originaire de Belém (Brésil) qui orpaillait du côté de Maripasoula (bord du fleuve, forêt équatoriale). Il s'était présenté en Dermatologie dans le cadre d'une EVASAN pour consultation. Il présentait des lésions papulo-croûteuses sur base érythémateuse du tronc, des bras et des cuisses (227 lésions en tout), avec une lésion de la cloison nasale à type d'ulcération. Quelques adénopathies axillaires et une épitrochléenne étaient retrouvées, ainsi qu'une hépatomégalie à 2 travers de doigts. A noter, la présence d'une cicatrice de zona dans le dos. Le frottis d'une lésion avait retrouvé des leishmanies, permettant de conclure à une leishmaniose disséminée. L'identification avait été faite au Centre National de Référence (Professeur Dedet, Montpellier). En fait, le patient avait été retrouvé séropositif pour les VIH (CD4 = 50/mm³). Il aurait eu une leishmaniose au niveau de la jambe traitée 8 à 10 ans auparavant au Surinam par 3 injections de Pentacarinat[®] (contage à Belém a priori), puis la lésion nasale survenue 7 à 9 ans après avait déjà été traitée par 42 injections de Glucantime[®]. Avant de connaître l'espèce de leishmanie en cause et les antécédents du patient, 2 injections de Pentam[®] en IM à 7 mg/kg à 48 heures d'intervalles avaient été effectuées. Finalement, en troisième ligne, le patient avait été traité par 15

injections IV d'Ambisome® dans le cadre d'une leishmaniose cutanéomuqueuse disséminée à *L. braziliensis*. Les contrôles biopsiques à 3 mois étaient négatifs, a priori, aucune rechute n'a été signalée.



Figure 13 : Patient 1, lésions diffuses papulo-croûteuses du dos dues à *L. braziliensis* (avec l'aimable autorisation du Pr P Couppié)

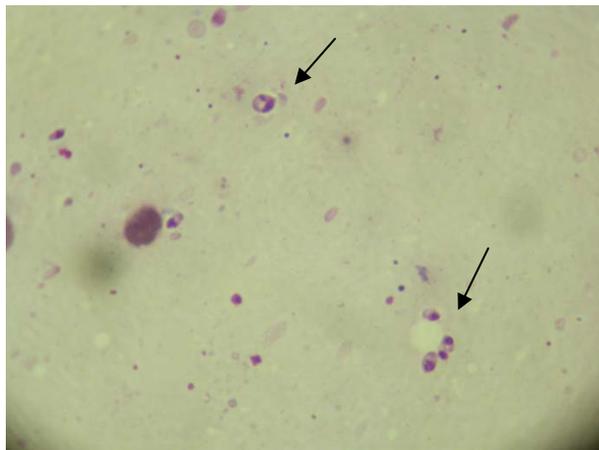


Figure 14 : Frottis du patient 1 retrouvant les leishmanies à *L. braziliensis*, les flèches montrent des leishmanies (avec l'aimable autorisation du Pr P Couppié)



Figure 17 : Patient 2, même lésion que la fig. 16, après 3 mois de traitement par Glucantime® (avec l'aimable autorisation du Pr P Couppié)



Figure 18 : Lésion nasale du patient 2 (avec l'aimable autorisation du Pr P Couppié)

4. Discussion

En 1994, Raccurt et al [17] avaient montré la présence de *L. braziliensis* en Guyane grâce à la caractérisation iso-enzymologique, ceci malgré l'absence de lésions muqueuses. La Guyane française n'était pas alors considérée comme appartenant à la zone d'endémie de *L. braziliensis*. Notre recueil confirme cette hypothèse puisque 14 nouvelles observations ont été décrites depuis (2 de nos patients diagnostiqués à Cayenne, avait un lieu supposé de contamination hors de la Guyane française) et confirmée par PCR-RFLP.

De 2001 à 2003, le Centre National de Référence des Leishmania du Professeur Dedet parlait de forte endémie de leishmaniose cutanée en Guyane avec 269 cas déclarés et il soulignait la progression importante de *L. braziliensis* : 6 souches retrouvées sur 37 typées [8]. Pour l'année 2006, le laboratoire de Parasitologie de Cayenne du Professeur Carne a effectué une détermination par PCR-RFLP chez 42 patients présentant une leishmaniose cutanée. Les infections par *L. braziliensis* représentaient 10,8 % des cas [données non publiées]. Les résultats les plus récents concernant les proportions respectives des différentes espèces de leishmanies impliquées en Guyane Française dans les atteintes cutanées et/ou muqueuses (pour 158 déterminations de Janvier 2007 à Juin 2008) : 84,8% pour *L. guyanensis*, 8,2% pour *L. braziliensis* (soit 13 cas), 5,1% pour *L. amazonensis* et 1,9% pour *L. lansoni* [16]. Cette surveillance permet de confirmer l'hypothèse de notre étude quant à l'augmentation des diagnostics de leishmaniose à *L. braziliensis* en Guyane Française.

La technique d'identification de leishmanioses par PCR-RFLP a été développée pour diagnostiquer et identifier les espèces de leishmaniose cutanée américaine. Elle a été comparée à la méthode de référence pour identifier *L. braziliensis* : la PCR- hybridation, qui devait être complétée par l'immunoélectrophorèse pour l'identification des souches. Cette dernière méthode ne pouvait être réalisée uniquement que dans les laboratoires de référence, donc difficilement dans les pays en zone d'endémie. Les résultats étaient concordants, rendant la méthode par PCR-RFLP intéressante et fiable dans les pays où la leishmaniose cutanée est endémique. De plus, elle est rapide et facilement utilisable sur les biopsies [18]. En Guyane française, elle a été développée dans le LHUPM par B. Rotureau puis S. Simon avec le Professeur B. Carne, des contrôles effectués par l'équipe montrent que la technique PCR-RFLP est fiable. Le LHUPM possède un secteur de sécurité de type NSB3 répondant aux normes officielles car *L. braziliensis* est un germe classé en catégorie 3. Ils notent cependant que la technique PCR-RFLP utilisée a une rentabilité inférieure lorsque l'on utilise un fragment biopsique ou le raclage d'un étalement sur lame [16]. Mais le recours à ces prélèvements est utile en l'absence de culture pour déterminer un maximum d'espèces de cas, et beaucoup de cas sont dépistés dans les Centres de Santé qui n'ont pas toujours les milieux de culture (fautes de moyens matériels, de transport et/ou de conservation). Dans notre étude, 8 mises en culture ont pu confirmer le diagnostic ainsi que 7 séquençages ADN.

Notre étude présente un biais de sélection, d'une part parce que tous les patients présentant une leishmaniose cutanée simple ne sont pas vus en Dermatologie (prise en charge par le médecin traitant ou des centres de santé, médecin militaire). D'autre part, car les patients qui

ont bénéficié d'un typage de leur leishmaniose sont ceux qui avaient une présentation exceptionnelle de la lésion (frottis négatif, résistance au traitement, lésion muqueuse, leishmaniose diffuse). Ensuite les patients sont facilement perdus de vue de part leur mode de vie (sans papiers, touristes de passage, militaires ou légionnaires en stage ou mission,...). Cependant, le fait que les leishmaniose à *L. braziliensis* soient plus fréquentes actuellement confirme la théorie de modification des complexes pathologiques en Guyane Française [9].

Notre population est majoritairement représentée par des hommes jeunes (33,3 ans, sex ratio à 16 en faveur des hommes ayant eu une activité dans la forêt, ce qui confirme l'étude publiée dans le BASAG (Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane) en 2006 [5]. Il faut souligner aussi, l'activité plutôt diurne en pleine forêt tropicale des patients (orpillage, guide, militaire), qui doivent donc perturber par leur intrusion dans l'écosystème de la forêt les phlébotomes dans leur niche, qui font alors leur repas sanguin. Nous retrouvons également le plus souvent une lésion ulcérée unique sur une zone découverte du corps. Un patient a cependant présenté une lésion au niveau du pied, la banalisation pour les « promeneurs » habitant la Guyane de la forêt tropicale et de ses risques, ainsi que le manque de prévention en sont la conséquence (randonnée en forêt en tongues).

De nombreuses études ont été menées par nos voisins brésiliens. Ils notent que seulement 2% environ des patients ayant une leishmaniose à *L. braziliensis* développeront une lésion muqueuse [7]. *L. braziliensis* est souvent responsable de ces lésions muqueuses, les observations faites au Brésil indiquent que *L. braziliensis* se disséminerait à distance du point d'inoculation pendant la phase précoce de l'infection, avant le développement de l'ulcère cutané initial [19]. Dans notre recueil, deux patients sur 17 ont présenté une lésion muqueuse : un l'avait à la consultation initiale, mais il semble que ce soit la métastase d'une leishmaniose « traitée » il y avait 7/9 ans. L'autre avait développé une lésion cutanéomuqueuse 3 ans après le début de sa prise en charge. Aucune n'était donc apparue avant la lésion cutanée initiale. Schwartz et al, dans leur étude sur les leishmanioses importées n'avaient pas de données concernant les leishmanioses à *L. braziliensis* sur ce point [15]. La lésion muqueuse peut apparaître précocement ou 1 à 40 ans après la lésion cutanée initiale, le risque en fait est considéré possible à vie. La cloison nasale est le site habituel de la lésion muqueuse primitive qui s'étend ensuite vers la muqueuse buccale, puis au pharynx et au larynx, entraînant tout un cortège de symptômes physiques et fonctionnels irréversibles (nécrose et mutilation).

Nous n'avons pas relevé de période de contagé, la « saison des leishmanies » habituellement en Guyane s'étend de Novembre à Mai, avec un pic en Janvier, et débordant légèrement la petite saison des pluies (Décembre à Février-Mars). Suivant la météorologie, la durée d'incubation et la présentation peuvent varier [9, 20].

Comme cela avait déjà été relevé [5], la répartition géographique des cas est hétérogène. La notion constante est celle d'un séjour en forêt tropicale. Avec l'orpillage, les populations exposées sont le plus souvent des travailleurs clandestins non immuns qui disposent de peu de moyens de prévention. Ils exercent une pression importante sur l'environnement (déforestation) qui se traduit directement par une augmentation du risque d'exposition aux phlébotomes, notre étude retrouve effectivement une majorité d'orpilleurs. Mais les militaires aussi par leurs manœuvres dans la forêt semblent présenter le même risque. L'adaptabilité des parasites et de certains vecteurs/réservoirs est également propice à des modifications des caractéristiques épidémiologiques de la maladie à plus long terme. Le développement de « l'écotourisme » contribue, dans une moindre mesure, à l'augmentation du nombre de cas observés depuis 2000. Dans le service de Dermatologie, un seul cas a été relevé sur un touriste, mais les touristes présentant une leishmaniose, du fait de sa durée d'incubation sont diagnostiqués dans leur pays d'origine et de vie. Une protection immune peut exister [14], il est vrai que nous retrouvons aucun amérindien dans notre échantillon, et aucun guyanais naît et habitant en forêt. Cependant, beaucoup de ces patients ne consultent pas ou ont recours à leur tradi-praticien (aposition de feuilles en général). D'autres part, nos patients n'avaient pas de facteurs de risques d'immuno-déficience, hormis le patient 1, VIH.

L'article de Schwartz et al [15], confirme l'existence de touristes ayant contracté une leishmaniose cutanéomuqueuses en milieu rural ou dans la jungle en particuliers dans la région Amazonie. Ils retrouvent un temps d'incubation de 1,7 mois (3 dans notre étude). Ils soulignent la présentation différente et la moins bonne réponse au traitement de ces sujets non immuns allant en zone d'endémie. Pour les leishmanioses à *L. braziliensis*, ils notent une plus grande fréquence d'ulcère accompagné de lymphangite chez les touristes que chez les autochtones. Ceci n'est pas retrouvé dans notre étude où les lymphangites sont retrouvés chez les patients vivant en forêt.

A propos de notre cas qui a présenté une co-infection VIH/leishmaniose cutanée, le rapport d'expert de l'OMS en 2007 [20] soulignait l'importance croissante de cette co-infection au Brésil, entre autre. La présentation clinique chez ces patients est le plus souvent atypique,

polymorphe et disséminée (du fait d'une réponse immunitaire différente) : papulo-nodule, ulcère, infiltrant, lépromateux,... Parfois des disséminations viscérales sont retrouvées pour des espèces habituellement cutanées ou cutanéomuqueuses comme *L. braziliensis*. Notre patient avait bien une forme diffuse, plutôt papuleuse, avec une ulcération muqueuse. Vu la prévalence de patients séropositifs pour les VIH en Guyane Française, il faut donc rester vigilant sur les cas possibles de co-infection, et savoir rechercher une leishmaniose cutanée devant une éruption atypique et polymorphe.

Le traitement de nos patients semble avoir été efficace puisque pour l'heure aucune rechute de type muqueux n'est retrouvée, et les 2 patients qui ont présenté des lésions de la cloison nasale n'ont pas vu celle-ci s'étendre. Deux patients diagnostiqués en 2007 sont toujours en cours de suivi. Tous nos patients, sauf ceux avec atteinte muqueuse, ont bénéficié dans un premier temps d'un traitement classique par Pentacarinat[®] selon le protocole du service (cf rappels). Malgré son efficacité dans le traitement des leishmanioses cutanées classiquement rencontrées en Guyane Française [9, 11], nous ne sommes pas toujours en accord avec la littérature. Par la suite, c'est l'inefficacité, la rechute ou la présence de lésions muqueuses chez nos patients, qui rendait la présentation clinique atypique pour une leishmaniose cutanée du Nouveau Monde, et qui incitait le clinicien à demander une identification de la souche. Une fois le diagnostic posé de leishmaniose à *L. braziliensis*, le traitement entrepris afin d'éviter la diffusion des parasites vers (ou dans) les muqueuses, fait appel à l'antimoniote de méglutime (Glucantime[®]) à la dose de 20 mg SbV/kg/jour pendant 20 jours en IM ou en IVL. En cas de stibio-résistance ou de stibio-intolérance, la pentamidine ou l'amphotéricine B peuvent être prescrits. En ce qui concerne le traitement de nos patients atteints de *L. braziliensis* : Pentacarinat[®] ou Glucantime[®] en systémique ou amphotéricine B, cela s'est discuté au cas par cas. A noter que le patient qui a bénéficié de Sporanox[®] avait eu ce traitement en métropole, et avait rechuté de retour en Guyane.

Les traitements admis pour les leishmanioses cutanées du Nouveau Monde sont le Glucantime[®] à 20 mg SbV/kg en IVL pendant 20 à 28 jours et le Pentacarinat[®] en IM (3 mg/kg un jour sur 2, 15 injections maximum). Les effets secondaires sont conséquents (cf Rappels), et les critères d'arrêt du traitement lors de l'apparition de ceux-ci ne sont pas très codifiés [15].

Peu de centres font le traitement en ambulatoire [15], en Guyane, les injections de Pentacarinat[®] (protocole de 1 IM à 7 mg/kg) peuvent se faire dans le service de consultation,

mais aussi par une IDE en ville, ou encore dans les Centres de Santé en ambulatoire vu les contraintes de ce département. Les patients présentant des facteurs de risque ou ayant besoin d'un traitement long sont hospitalisés dans le service de Dermatologie-Vénérologie. Les injections locales de Glucantime[®] se font exclusivement en consultation de Dermatologie.

Pour *L. braziliensis*, le traitement reconnu sont les antimoniés. La nouvelle molécule reconnue pour traiter les leishmanioses viscérales : Miltéfosine, semble inefficace pour *L. braziliensis*. L'amphotéricine B obtient des résultats contradictoires avec *L. braziliensis*, mais diverses études récentes montrent son efficacité dans les leishmanioses cutanéomuqueuses, en particulier de la forme liposomale (AmBisome[®]), même après échec des traitements de référence précédent, elle est intéressante dans le cadre de *L. braziliensis*, et présente beaucoup moins d'effets secondaires. Les traitements locaux ne sont pas une bonne méthode pour *L. braziliensis*, s'ils sont utilisés seuls, puisqu'ils ne permettent pas d'atteindre les métastases parasitaires. Ils sont douloureux s'il s'agit des injections, mais entraînent moins d'effets secondaires [15]. Nous considérons qu'il faut un an pour qu'une lésion de leishmaniose se cicatrise complètement. Mais la surveillance sera plus longue afin de diagnostiquer une rechute éventuelle, en particulier cutanéomuqueuse. Les patients sont en fait éduqués à une auto-surveillance, l'accès fréquent à l'hôpital n'étant pas toujours évident sur la Guyane.

La prévention (rappelée précédemment : répulsifs, vêtements longs, hamacs avec moustiquaires à maille fine imprégnées) est capitale, pour les voyageurs, mais il est aussi important de sensibiliser les autochtones. Cette prévention devient cependant difficile car les phlébotomes n'ont pas qu'une activité nocturne avec la pression que met l'homme sur son territoire (déforestation,...). Les répulsifs à insectes sont peu efficaces du fait du taux d'humidité ambiante élevée dans la forêt. Le port de vêtements est plus efficace, mais pas toujours en accord avec les us et coutumes de certaines communautés. Dans les villages forestiers, une mesure satisfaisante est une ceinture déforestée de 400 m de rayon autour des habitations, mais l'application est limitée [9].

Conclusion

La présence et l'augmentation de la fréquence de *L. braziliensis* parmi les cas de leishmanioses en Guyane Française sont confirmées par cette étude. Le fait que seules les lésions atypiques ou résistantes au traitement soient identifiées minimise peut-être le rôle de cet agent responsable de leishmanioses cutanéomuqueuses en Guyane. L'origine du contagion est limitée au plateau des Guyanes.

L'invasion de la forêt guyanaise pour des raisons d'orpillage, de manœuvres militaires ou de tourisme va s'accompagner d'une recrudescence des cas de leishmanioses, et donc probablement de leishmaniose à *L. braziliensis*, une modification des complexes pathogènes est d'ores et déjà observée. Il sera donc intéressant de pouvoir différencier rapidement, à moindre coût et de façon fiable une leishmaniose à *L. amazonensis* ou à *L. guyanensis* (cutanée) d'une à *L. braziliensis* dont la rechute des années après peut-être délabrante de part son côté cutanéomuqueux, même si ce type de rechute est peu fréquent. La technique par PCR-RFLP semble fiable dans ce cadre.

Le risque de formes cutanées et muqueuses sévères se renforce avec la fréquence de *L. braziliensis*. Ces atteintes, qui, au premier abord peuvent apparaître bénignes avec une atteinte cutanée initiale banale, doivent bénéficier d'un protocole thérapeutique et d'une surveillance post-thérapeutique prolongée (années) du fait du risque de récurrence cutanéomuqueuse tardive. D'où l'intérêt d'une identification systématique d'espèce des cas de leishmanioses en Guyane Française pour cibler les patients « à risque ».

Un large panel de personnes sont concernées (personnes vivant dans la forêt, professionnels, touristes,...) et celles-ci sont en général très mobiles et souvent non immunes. L'information est donc importante afin que les personnes exposées à *L. braziliensis* soient éduquées à ce risque (et ses conséquences). De même que tous les acteurs de santé de la Guyane ou d'ailleurs doivent être sensibilisés à cette recrudescence de *L. braziliensis* afin d'adapter leur pratique (prélèvement systématique, choix thérapeutique de référence et surveillance) et de savoir envisager ce diagnostic chez un patient présentant une lésion cutanée bénigne revenant de Guyane Française. La prévention ne doit pas non plus être oubliée lors des conseils aux voyageurs, pour les expatriés et aussi pour les guyanais.

Bibliographie

1. Pilly E et al. Maladies Infectieuses et Tropicales. 21^e édition, CMIT, 2008.
2. <http://who.int/leishmaniasis/resources/en/>.
3. Bouchaud O, Consigny P-H et al. Médecine des Voyages Médecine Tropicale. Abrégés, Masson, IRD éditions, 2006.
4. Rotureau B. Ecology of the *Leishmania* species in the Guianan ecoregion complex. Am J Top Med Hyg 2006 ; 74 (1) : 81-96.
5. Rotureau B, Couppié P et al. Epidémiologie des leishmanioses cutanées en Guyane. Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane 2006 ; 6 : 2-4.
6. <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>.
7. Junqueira Pedras M, Orsini M et al. Antibody subclass profil against *Leishmania braziliensis* and *Leishmania amazonensis* in the diagnosis and follow up of mucosal leishmaniasis. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2003 ; 47 : 477-85.
8. Basset D, Pratlong F et al. Les leishmanioses en France : synthèse des données recueillies de 2001 à 2003 au centre national de référence des Leishmania. Autres zoonoses et encéphalopathies subaiguës spongiformes, Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003.
9. Rotureau B, Couppié P et al. Les leishmanioses cutanées en Guyane Française. Bull Soc Path Exot 2007 ; 100 (4) : 251-260.
10. Couppié P, Pradinaud R et al. Diagnostic rapide des leishmanioses cutanées et des histoplasmoses par examen microscopique direct. Annales de dermatologie et de vénéréologie 1997 ; 124 (12) : 849-51.
11. Roussel M, Nacher M et al. Comparison between one and two injections of pentamidine isethionate, at 7 mg/kg in each injection, in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. Annals of tropical medicine and parasitology 2006 ; 100 (4) : 307-14.

12. Couppié P, Clity E et al. Comparative study of cutaneous leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV) - infected patients and non - HIV – infected patients in French Guyana. *The British journal of dermatology* 2004 ; 151 (6) : 1165-71.
13. Dimier-David L, Ravisse P et al. Histopathologie de la leishmaniose cutanéomuqueuse à *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1994 ; 121 : 387-92.
14. De Oliveira Camera P, Junger J et al. Haematogenous dissemination of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in human American tegumentary leishmaniasis. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2006 ; 100 : 1112-7.
15. Schwartz E, Hatz C et al. New World cutaneous leishmaniasis in travelers. *The Lancet Infectious Diseases* 2006 ; 6 (6) : 342-9.
16. Carme B. Diagnostic biologique et surveillance des leishmanioses à Cayenne (Guyane Française). Journées Leishmanioses, Société de Pathologie Exotique 19 Novembre 2008, Institut Pasteur, Paris ; *Complément d'informations sur les possibilités de diagnostic des leishmanioses en Guyane*.
17. Raccurt CP, Pratlong F et al. French Guiana must be recognized as an authentic endemic area of *Leishmania (vianna) braziliensis* in South America. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1995 ; 89 (4) : 372.
18. Volpini AC, Passos VMA et al. PCR-RFLP to identify *Leishmania (Vianna) braziliensis* and *L. (Leishmania) amazonensis* causing American cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica* 2004 ; 90 : 31-7.
19. Motta ACF, Lopes MA et al. Oral leishmaniasis : a clinicopathological study of 11 cases. *Oral Diseases* 2007 ; 13 : 335-40.
20. Raccurt CP, Pradinaud R et al. *Leishmania (Viannia) braziliensis* Vianna, 1911 en Guyane française. Considérations cliniques, thérapeutiques et épidémiologiques à propos du neuvième cas humain diagnostiqué. *Bull Soc Path Ex* 1996 ; 89 (5) : 309-72.
21. Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV coinfection. Addis Ababa, Ethiopia, 20-22 March 2007. World Health Organisation 2007.

Examen clinique

Antécédents
 Diabète :
 Autres :

Clinique des lésions élémentaires

Papules		Lésion ulcéro-nodulaire	
Nodules		Papules satellites	
Ulcère croûteux		Ulcération nécrotique	

Signes cliniques associés
 Lymphangite :
 Adénopathie :

Frottis

Formes affectées par la leishmaniose :

Nombre de leishmanies par champ					
0	1 à 10	15	1/2	1 à 5	> 5

Localisation des leishmanies

Leishmanies éparées	
Leishmanies intra-histiocytaires	

Traitement

Médicament	Dose
PENTACARINAT (IM) Iséthionate de pentamidine ml
GLUCANTIME (infiltration) Antimoniote de méglumine	

Date :

Suivi

Effets secondaires précoces (48h)
(à remplir par l'infirmière)

Première injection du côté _____ le _____ par _____

Douleur au point d'injection	
Nausées	
Vomissements	
Lypothymies, malaise	
Douleur abdominale	
Trouble du goût	
Trouble tensionnel	
Rhinites	
Autres	

Deuxième injection du côté _____ le _____ par _____

Douleur au point d'injection	
Nausées	
Vomissements	
Lypothymies, malaise	
Douleur abdominale	
Trouble du goût	
Trouble tensionnel	
Rhinites	
Autres	

Date de la deuxième consultation :

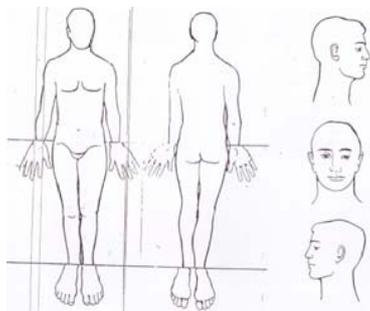
Effets secondaires tardifs

Asthénie (durée en jour)		
Douleur persistante au point d'injection (durée en jour)		
Neuropathie		
Autres		



Evolution :

Localisations :



Annexe 2 : Ordonnances types remises au patient

La leishmaniose à *Leishmania braziliensis* en Guyane Française

Introduction : La Guyane Française est un département français d'Amérique situé au nord de l'Amérique du Sud bénéficiant d'un climat tropical. La forêt équatoriale recouvre 96% du territoire et abrite des phlébotomes vecteurs de leishmanioses et des réservoirs de la leishmaniose. Les leishmanioses diagnostiquées dans cette région sont majoritairement cutanées, due à *L. guyanensis*. Mais il semble que des leishmanioses cutanéomuqueuses à *L. braziliensis* soient aussi retrouvées. Leur présence est importante à connaître car leur présentation initiale est souvent une ulcération cutanée, mais celle-ci répond moins bien au traitement usuel, et est enclin à rechuter sous forme cutanéomuqueuse invalidante physiquement et socialement par la destruction du massif facial.

Objectif : Nous voulions faire le point sur les leishmanioses à *L. braziliensis* diagnostiquées en Guyane : fréquence, lieux de contagio, profil des patients, réponses au traitement entrepris, type de lésions initiales et de la rechute.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une analyse descriptive des dossiers de patients s'étant présentés dans le service de Dermato-Vénérologie du Centre Hospitalier de Cayenne, et/ou qui ont bénéficié d'une identification d'espèce de leur leishmaniose au Centre National de Référence ou au Laboratoire Hospitalo-Universitaire de Parasitologie Mycologie du Centre Hospitalier de Cayenne, entre Janvier 1994 et Décembre 2007.

Résultats : Nous avons recensé 17 patients, majoritairement des hommes jeunes ayant une activité diurne en forêt avec une lésion ulcérée au niveau des zones découvertes. Le lieu de contamination supposé n'était pas la Guyane pour 2 d'entre eux. Deux lésions muqueuses au niveau de la cloison nasale étaient retrouvées. La première ligne de traitement aboutissait à un échec ou une récurrence.

Discussion et conclusion : La fréquence des leishmanioses à *L. braziliensis* augmente en Guyane française, peut-être à cause de l'intrusion de plus en plus marquée de l'homme dans la forêt. Il faut savoir y penser lors du traitement initial, car elle met en échec le traitement classique des leishmanioses cutanées en Guyane et sa récurrence, qui peut se produire des années après, peut être cutanéomuqueuse et délabrante. L'identification d'espèce devient donc capitale, afin d'adapter le plus tôt possible une prise en charge adéquate. Les soignants, comme les guyanais ou les voyageurs, doivent être sensibilisés à cette pathologie et ses conséquences. La prévention (protection contre le phlébotome) est possible, mais pas toujours facilement applicable selon les populations concernées.

Mots clés : leishmaniose, *Leishmania braziliensis*, leishmaniose cutanéomuqueuse, Guyane Française