

Leishmania et trypanosomes (Kinetoplastida): rares, mais plus actuels que nous le voudrions

Johannes Blum^{a,b,c}, Kerstin Kling^{a,b}, Niklaus Labhardt^{a,b}

^a Swiss Tropical and Public Health Institute, Basel

^b Universität Basel

^c LeishMan-TropNet, a European Network for Tropical and Travel Medicine

Trypanosomiase américaine ou maladie de Chagas

Fréquence

A l'échelle mondiale, la maladie de Chagas est la troisième parasitose la plus fréquente après le paludisme et la bilharziose. En Amérique latine, la cardiomyopathie de Chagas se classe au deuxième rang des affections cardiaques les plus fréquentes, après la cardiopathie ischémique. En Suisse, une séroprévalence de 12,8% a été constatée parmi les immigrés originaires d'Amérique latine.

La maladie de Chagas évolue en trois phases: une phase aiguë autolimitante avec fièvre, une phase intermédiaire asymptomatique et une phase chronique avec atteinte cardiaque et gastro-intestinale, qui survient chez env. un tiers des personnes infectées après 20–30 ans. La cardiomyopathie de Chagas se caractérise par des troubles du rythme cardiaque, une insuffisance cardiaque et des anévrismes cardiaques avec formation de thrombi. Les sujets immunodéprimés peuvent développer une maladie de Chagas généralisée, dont l'issue est souvent fatale.

Des données relatives au traitement attendues depuis longtemps

Le traitement antiparasitaire de la maladie de Chagas est complexe. Tandis que durant la phase aiguë, ce traitement s'avère efficace chez >90% des enfants en bas âge et chez environ deux tiers des adultes immunocompétents, son utilité est douteuse durant la phase chronique. Pour cette raison et du fait d'effets indésirables, l'utilisation du traitement anti-trypanosomiase en cas de cardiomyopathie de Chagas était sujette à controverse. Attendue depuis longtemps, une étude randomisée prospective conduite avec 2854 patients atteints d'une cardiomyopathie de Chagas a comparé le traitement anti-trypanosomiase à un placebo. Dans le groupe

traité par benznidazole, le taux de clairance parasitaire était deux fois plus élevé que dans le groupe placebo, mais l'étude n'est pas parvenue à démontrer un bénéfice pour les critères d'évaluation décès, arythmie sévère, implantation d'un stimulateur cardiaque, insuffisance cardiaque ou thromboembolie sur une durée d'observation moyenne de 5,4 ans [1]. En revanche, dans une étude plus ancienne, l'administration de benznidazole durant 30 jours a permis de réduire le risque de survenue d'une cardiopathie chez les patients atteints de la maladie de Chagas en phase intermédiaire. Dès lors, un traitement à un stade plus précoce fait l'objet de discussions. Il est tout particulièrement pertinent de réaliser un dépistage et, le cas échéant, de traiter les immigrés originaires d'Amérique latine dans les situations suivantes:

- Donneurs d'organes et de sang originaires d'une zone endémique;
- Patients immunodéprimés;
- Femmes en âge de procréer et femmes enceintes. En cas de sérologie positive, la mère est uniquement traitée après l'accouchement; le nouveau-né est examiné immédiatement à la naissance et après 1, 3 et 6–9 mois;
- Enfants et jeunes adultes.

Chez les personnes de plus de 50 ans et chez celles atteintes d'une cardiopathie établie, le traitement par benznidazole est peu prometteur.

Trypanosomiase africaine ou maladie du sommeil

Différences entre immigrés et touristes

Chez les touristes atteints de la maladie du sommeil, le tableau clinique est dominé par les symptômes d'une affection fébrile aiguë sévère avec poussées de fièvre, céphalées, prurit, lymphadénopathie, éruption cutanée, symptômes gastro-intestinaux et altérations ECG.



Johannes Blum

Non traitée, la maladie provoque rapidement des troubles de la conscience, une insuffisance rénale et une défaillance multiviscérale. Chez les immigrants, le séjour dans la zone endémique remonte souvent à de nombreuses années et les symptômes psychiatriques et neurologiques chroniques sont prédominants [2]. Bien que la maladie soit rare, elle est loin d'être insignifiante car, non traitée, elle a des conséquences fatales. Le traitement dépend de l'espèce incriminée et du stade de la maladie, il est complexe et doit être discuté au sein de consilium de médecine tropicale.

Leishmaniose cutanée

Réfugiés d'Alep atteints de bouton d'Alep

Il y a plus de 100 ans, le médecin anglais Alexander Russell avait observé en Syrie une épidémie de plaies cicatrisant mal, qui avait d'abord été appelée «bouton d'Alep» ou «bouton d'Orient» et plus tard, leishmaniose cutanée; cette affection est toujours endémique en Orient. La leishmaniose cutanée devrait être prise en compte dans le diagnostic différentiel des affections cutanées touchant des réfugiés originaires de Syrie. Chez les touristes, son incidence varie en fonction de la destination de voyage et d'après les estimations, elle est comprise entre $<1/1000\ 000$ (Mexique) et $1/1000$

(Surinam). L'incidence la plus élevée, s'élevant à 1:360, a été recensée chez les personnes ayant voyagé en Amazonie bolivienne. Les manifestations cliniques de la leishmaniose cutanée sont multiples, incluant des lésions cutanées ulcéreuses, granulomateuses ou en plaques (fig. 1) qui peuvent survenir jusqu'à plusieurs semaines après une piqûre d'insecte. Simultanément ou des mois voire des années plus tard, une atteinte des muqueuses peut être observée. Alors que, classiquement, ces lésions se manifestaient uniquement dans le cadre des leishmanioses du Nouveau-Monde (Amérique latine), elles s'observent désormais aussi de plus en plus dans les cas de leishmaniose de l'Ancien-Monde (Europe/Asie/Afrique).

Cas sévères chez les sujets immunodéprimés

En cas d'immunosuppression, les manifestations peuvent être différentes, avec des lésions cutanées multiples, une atteinte des muqueuses et une exacerbation de la maladie pouvant encore survenir de nombreuses années après la primo-infection. Le diagnostic est posé par mise en évidence de l'agent pathogène au niveau des lésions cutanées (biopsie cutanée). L'analyse par PCR (réaction de polymérisation en chaîne) permet un diagnostic rapide et sûr, en même temps que l'identification de l'espèce responsable, ce qui est pertinent pour le choix du traitement.



Figure 1: Leishmaniose cutanée.

Nouvelles recommandations relatives au traitement

Etant donné que la probabilité de guérison spontanée et de réponse aux différents médicaments antiparasitaires varie en fonction de l'espèce incriminée, un groupe d'experts européens (LeishMan) a harmonisé et publié des recommandations pour le traitement des voyageurs en fonction de chaque espèce [3]. Alors qu'autrefois, toutes les leishmanioses cutanées du Nouveau-Monde étaient systématiquement traitées (le plus souvent par voie parentérale), il est depuis peu possible de tenter un traitement local, sous contrôle strict, dans des cas clairement définis (nombre, taille et localisation des lésions cutanées, espèce responsable, métastases, ainsi que lieu géographique de la contamination).

Virus dans les parasites *Leishmania* et réponse thérapeutique

Une symbiose entre des virus et les parasites *Leishmania* s'est avérée être à l'origine d'une réaction inflammatoire exacerbée, d'une augmentation des métastases, d'un taux de réponse moindre au traitement médicamenteux et de récurrences plus fréquentes. Les données actuellement disponibles ne permettent pas encore de prédire les conséquences de ces observations sur la prise en charge clinique.

Leishmaniose viscérale

Réfugiés d'Erythrée

Tandis que jusqu'à présent, la majorité des leishmanioses viscérales étaient acquises dans la région méditerranéenne élargie, les réfugiés d'Erythrée peuvent être en proie à une leishmaniose viscérale d'Afrique de l'Est, qui se distingue de la leishmaniose méditerranéenne aussi bien sur le plan clinique que thérapeutique. La période d'incubation s'élève typiquement à 2–6 mois, mais elle peut aussi être bien plus longue. L'infection peut être asymptomatique ou évoluer en une maladie cliniquement manifeste en cas d'immunosuppression, de facteurs génétiques ou de virulence élevée des parasites. La triade fièvre, pancytopenie et hépatosplénomégalie occupe l'avant-plan du tableau clinique. Chez les patients d'Afrique de l'Est, une lymphadénopathie est également observée. Les patients immunodéprimés présentent des formes atypiques avec atteintes gastro-intestinales ou pulmonaires.

Diagnostic et contrôle de l'évolution par PCR dans le sang périphérique?

Le diagnostic est classiquement posé par mise en évidence de l'agent pathogène après ponction de moelle osseuse. La valeur de l'analyse par PCR du sang périphérique est sujette à controverse. La plupart des études indiquent une sensibilité et une spécificité supérieures à 90%. Dans certains centres, une analyse par PCR positive constitue une indication thérapeutique en cas de manifestations cliniques typiques. Sous traitement, une clairance parasitaire est obtenue en l'espace de 1–2 semaines chez les sujets immunocompétents et en l'espace de quelques semaines chez les sujets immunodéprimés [4]. Etant donné qu'une faible quantité de *Leishmania* a été détectée par PCR dans le sang périphérique chez 58% des habitants en bonne santé provenant d'une zone endémique, la mise en évidence de l'agent pathogène dans le sang périphérique n'est pas considérée comme une indication thérapeutique en l'absence de manifestations cliniques correspondantes.

Echec thérapeutique sous amphotéricine B en Afrique de l'Est

L'amphotéricine B est utilisée avec succès en Europe, mais elle est associée à de mauvais taux de réponse en Afrique de l'Est (33–97%). En raison des résistances croissantes, le traitement dépend du lieu d'origine et repose souvent sur des traitements combinés. Etant donné qu'une guérison est impossible lorsque le système immunitaire n'est pas intact, une administration mensuelle d'amphotéricine B, de pentamidine ou d'une préparation à base d'antimoine est indiquée chez les sujets immunodéprimés.

Disclosure statement

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts financier ou personnel en rapport avec cet article.

Références

- Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr., Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2015;373[14]:1295–306.
- Blum JA, Neumayr AL, Hatz CF. Human African trypanosomiasis in endemic populations and travellers. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2012;31[6]:905–13.
- Blum J, Buffet P, Visser L, Harms G, Bailey MS, Caumes E, et al. Leishman recommendations for treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis in travelers, 2014. *J Travel Med*. 2014;21[2]:16–29.
- Antinori S, Calattini S, Longhi E, Bestetti G, Piolini R, Magni C, et al. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: A single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44[12]:1602–10.

Correspondance:
Prof. Johannes Blum
Swiss Tropical and Public
Health Institute
Socinstrasse 57
CH-4002 Basel
johannes.blum[at]unibas.ch