

La lutte contre les leishmanioses

Rapport de la réunion du
comité OMS d'experts de
la lutte contre les
leishmanioses, Genève,
22 - 26 mars 2010



**Organisation
mondiale de la Santé**

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), créée en 1948, est une institution spécialisée des Nations Unies qui agit en tant qu'autorité directrice et coordinatrice pour toutes les questions internationales de santé et de santé publique. Elle est tenue par sa Constitution de fournir des informations et des avis objectifs et fiables dans le domaine de la santé humaine, fonction dont elle s'acquitte en partie grâce à son vaste programme de publications. Dans ses publications, l'Organisation s'emploie à soutenir les stratégies sanitaires nationales et aborde les problèmes de santé publique les plus urgents dans le monde. Afin de répondre aux besoins de ses Etats Membres, quel que soit leur niveau de développement, l'OMS publie des manuels pratiques, des guides et du matériel de formation pour différentes catégories d'agents de santé, des lignes directrices et des normes applicables au niveau international, des bilans et analyses des politiques et programmes sanitaires et de la recherche en santé, ainsi que des rapports de consensus sur des thèmes d'actualité dans lesquels sont formulés des avis techniques et des recommandations à l'intention des décideurs. Ces ouvrages sont étroitement liés aux activités prioritaires de l'Organisation, à savoir la prévention et l'endiguement des maladies, la mise en place de systèmes de santé équitables fondés sur les soins de santé primaires et la promotion de la santé individuelle et collective. L'accession de tous à un meilleur état de santé implique l'échange et la diffusion d'informations tirées du fonds d'expérience et de connaissance de tous les Etats Membres ainsi que la collaboration des responsables mondiaux de la santé publique et des sciences biomédicales. Pour qu'informations et avis autorisés en matière de santé soient connus le plus largement possible, l'OMS veille à ce que ses publications aient une diffusion internationale et elle encourage leur traduction et leur adaptation. En aidant à promouvoir et protéger la santé ainsi qu'à prévenir et à combattre les maladies dans le monde, les publications de l'OMS contribuent à la réalisation du but premier de l'Organisation — amener tous les peuples au niveau de santé le plus élevé possible.

Dans la Série de Rapports techniques de l'OMS sont publiées les observations et conclusions d'un certain nombre de groupes internationaux d'experts qui donnent à l'Organisation des avis scientifiques et techniques à jour sur une vaste gamme de sujets intéressant la médecine et la santé publique. Les membres de ces groupes d'experts ne reçoivent aucune rémunération; ils apportent leurs services à titre personnel et non en qualité de représentants de gouvernements ou d'autres organismes; les vues qu'ils expriment ne représentent pas nécessairement les décisions ou la politique officiellement adoptées par l'OMS. L'abonnement annuel à la série (environ 4 à 6 numéros) coûte CH/US\$ 100,00 (CHF/ US\$ 70,00 pour les pays en développement). Pour plus d'informations, contactez les Editions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20, avenue Appia, 1211 Genève 27, Suisse (tél. +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; mél: bookorders@who.int; commande en ligne: <http://www.who.int/bookorders>).

LA LUTTE CONTRE LES LEISHMANIOSES

Rapport de la réunion du comité
OMS d'experts de la lutte
contre les leishmanioses,
Genève, 22 - 26 mars 2010



**Organisation
mondiale de la Santé**

Catalogage à la source: Bibliothèque de l'OMS

La lutte contre les leishmanioses: rapport de la réunion du comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmanioses, Genève, 22 - 26 mars 2010.

(OMS, Série de rapports techniques ; no. 949)

1.Leishmaniose - prévention et contrôle. 2.Leishmaniose - parasitologie. 3.Leishmaniose - diagnostic.
4.Leishmaniose - anatomie pathologique. 5.Leishmaniose cutanée. I.Organisation mondiale de la Santé.
II.Comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmanioses. III.Série.

ISBN 978 92 4 220949 5

(Classification NLM : WR 350)

ISSN 0373-3998

© Organisation mondiale de la Santé 2011

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès des Éditions de l'OMS, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 3264 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : bookorders@who.int). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées aux Éditions de l'OMS, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique: permissions@who.int).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé a pris toutes les dispositions voulues pour vérifier les informations contenues dans la présente publication. Toutefois, le matériel publié est diffusé sans aucune garantie, expresse ou implicite. La responsabilité de l'interprétation et de l'utilisation dudit matériel incombe au lecteur. En aucun cas, l'Organisation mondiale de la Santé ne saurait être tenue responsable des préjudices subis du fait de son utilisation.

Imprimé en Suisse

Publié en 2011

La présente publication exprime les vues collectives d'un groupe international d'experts et ne représente pas nécessairement les décisions ni les politiques de l'Organisation mondiale de la Santé.

Table des matières

Membres du comité OMS d'experts, conseillers temporaires, secrétariat	vii
Acronymes et abréviations	xi
Introduction	xii
1. Historique	1
2. Les leishmanioses humaines	5
2.1 Formes cliniques	5
2.1.1 Leishmaniose viscérale de l'Ancien Monde	5
2.1.2 Leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde	8
2.1.3 Leishmaniose des muqueuses de l'Ancien Monde	9
2.1.4 Leishmaniose cutanée diffuse de l'Ancien Monde	9
2.1.5 Leishmaniose viscérale du Nouveau Monde	10
2.1.6. Leishmaniose cutanée du Nouveau Monde	10
2.1.7 Leishmaniose cutanéomuqueuse du Nouveau Monde	11
2.1.8 Leishmaniose cutanée diffuse du Nouveau Monde	12
2.1.9 Leishmaniose cutanée disséminée	12
2.1.10 Leishmaniose dermique post-kala-azar	12
2.1.11 Concomitance entre infestation leishmanienne et infection par le VIH	13
2.2 Anatomo-pathologie	14
2.2.1 Anatomo-pathologie générale	14
2.2.2 Leishmaniose viscérale	15
2.2.3 Leishmaniose dermique post-kala-azar	16
2.2.4 Leishmaniose cutanée non compliquée	16
2.2.5 Leishmaniose cutanée disséminée	17
2.2.6 Leishmaniose récidivante	17
2.2.7 Leishmaniose cutanée diffuse	18
2.2.8 Leishmaniose cutanéomuqueuse	18
2.3 Parasitologie	19
2.3.1 Critères d'identification	20
2.3.2 Souches de référence	20
2.3.3 Méthodes d'identification	22
2.3.4 Taxonomie	23
2.4 Hôtes réservoirs	24
2.4.1 Définition	24
2.4.2 Aspects généraux de la capacité à servir de réservoir	25
2.4.3 Reconnaissance du caractère d'hôte réservoir	25
2.4.4 Les sujets humains en tant qu'hôtes réservoirs	26
2.4.5 Hôtes réservoirs animaux domestiques et péri-domestiques	27
2.4.6 Hôtes réservoirs sauvages de l'Ancien Monde	28
2.4.7 Hôtes réservoirs sauvages du Nouveau Monde	29

2.5	Vecteurs	30
2.5.1	Taxonomie	30
2.5.2	Critères d'identification	32
2.5.3	Biologie	32
2.5.4	Reconnaissance du caractère vectoriel	37
2.5.5	Compétence vectorielle	40
2.6	Aspects épidémiologiques	40
2.6.1	Principaux foyers et comportement humain	42
2.6.2	Facteurs socio-économiques	45
2.6.3	Malnutrition	45
2.6.4	Mouvements de population	46
2.6.5	Transformations écologiques	47
2.6.6	Changement climatique	48
2.6.7	Fluctuations périodiques dans l'incidence de la maladie	49
2.6.8	Recherche épidémiologique et modèles mathématiques	50
2.6.9	Systèmes d'information géographique	52
2.6.10	Enquêtes épidémiologiques sur la leishmaniose viscérale	53
3.	Lutte	55
3.1	Diagnostic	55
3.1.1	Leishmaniose viscérale	55
3.1.2	Leishmaniose cutanée	58
3.1.3	Leishmaniose cutanéomuqueuse	59
3.1.4	Leishmaniose dermique post-kala-azar	60
3.1.5	Concomitance d'une infestation leishmanienne et d'une infection par le VIH	60
3.2	Traitement et vaccins	61
3.2.1	Considérations générales	61
3.2.2	Antileishmaniens	62
3.2.3	Options thérapeutiques	64
3.2.4	Situations particulières	74
3.2.5	Vaccins antileishmaniens prophylactiques	81
3.2.6	Immunochimiothérapie et vaccins thérapeutiques	83
3.3	Dépistage	84
3.3.1	Dépistage passif	84
3.3.2	Dépistage actif	85
3.4	Élimination des hôtes réservoirs	86
3.4.1	L'Homme en tant qu'hôte réservoir	86
3.4.2	Le chien en tant qu'hôte réservoir	87
3.4.3	Hôtes réservoirs sauvages de la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde	89
3.4.4	Hôtes réservoirs sauvages de la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde	90
3.5	Lutte antivectorielle	91
3.5.1	Considérations générales	91
3.5.2	Méthodes	92
3.5.3	Surveillance entomologique et évaluation des opérations de lutte antivectorielle	96
3.6	Action en cas d'épidémie	97

3.6.1	Évaluation rapide	97
3.6.2	Préparation en cas d'épidémie	98
3.6.3	Action face à la flambée	99
3.7	Aspects socio-économiques de la lutte contre la leishmaniose	101
3.7.1	Déterminants sociaux du risque	101
3.7.2	Rapport coût-efficacité des mesures de lutte	103
3.7.3	Accès aux médicaments et tests de diagnostic	104
3.7.4	Partenariats secteur public-secteur privé	105
4.	La charge de morbidité leishmanienne	107
4.1	Distribution géographique par pays	107
4.2	Charge de morbidité estimative	119
5.	Les stratégies de lutte par entité nosogéographique	123
5.1	Leishmaniose viscérale due à <i>L. donovani</i> et <i>L. infantum</i> (<i>L. chagasi</i>)	123
5.1.1	La leishmaniose viscérale due à <i>L. donovani</i> sur le sous-continent indien	123
5.1.2	La leishmaniose viscérale due à <i>L. donovani</i> et à <i>L. infantum</i> en Afrique orientale et dans le sud-ouest de la péninsule arabique	125
5.1.3	Autres lieux où sévit la leishmaniose viscérale due à <i>L. donovani</i>	126
5.1.4	Foyers de leishmaniose viscérale due à <i>L. infantum</i> où la présence d'un réservoir canin est connue ou supposée	127
5.2	Leishmaniose cutanée anthroponosique due à <i>L. tropica</i>	130
5.3	Leishmaniose cutanée sporadique due à <i>L. tropica</i> et aux espèces apparentées	132
5.4	Leishmaniose cutanée zoonosique due à <i>L. major</i>	133
5.5	Leishmaniose cutanée zoonosique des hauts plateaux d'Afrique orientale due à <i>L. aethiopica</i>	135
5.6	Leishmaniose cutanée due à <i>L. peruviana</i>	136
5.7	Leishmaniose cutanée due à <i>L. guyanensis</i>	137
5.8	Leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse due à <i>L. panamensis</i>	139
5.9	Leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse due à <i>L. braziliensis</i>	140
5.10	Leishmaniose cutanée due à <i>L. mexicana</i> et aux espèces apparentées	142
5.11	Leishmaniose cutanée due à <i>L. infantum</i>	142
5.12	Leishmaniose cutanée due à d'autres espèces du Nouveau Monde	143
6.	Organisation de la lutte	145
6.1	La lutte antileishmanienne dans le cadre des soins de santé primaires	146
6.1.1	Participation communautaire	147
6.1.2	Mobilisation sociale et communication	147
6.2	Définition des plans nationaux	147
6.2.1	Objet et mise en œuvre des programmes nationaux de lutte	148

6.2.2	Collecte des données épidémiologiques	151
6.2.3	Définition de stratégies et activités de lutte	151
6.2.4	Coordination intersectorielle	151
6.2.5	Adoption officielle de la stratégie nationale ou du plan national de lutte	151
6.3	Surveillance	152
6.4	Pharmacovigilance	153
6.5	Suivi-évaluation	155
7.	Coordination internationale	159
7.1	Circuits de communication	159
7.2	Partenaires techniques	160
7.3	Programmes interpays de plaidoyer et de sensibilisation	161
7.4	Normes internationales	161
8.	Éducation et formation pour la santé	163
8.1	Éducation pour la santé	163
8.2	Formation	164
9.	Recherche	169
9.1	Recherche de terrain	169
9.2	Recherche en laboratoire	170
9.3	Recherche-développement dans le domaine des médicaments et des vaccins	171
9.3.1	De quels produits a-t-on besoin ?	171
9.3.2	Problèmes posés par la mise au point et l'exécution d'interventions antileishmaniennes	172
9.3.3	Contribution d'autres disciplines	173
10.	Recommandations	175
Annexe 1.	Désignation des isoléments de Leishmania et centres d'identification	177
Annexe 2	Méthodes d'isolement et de cryoconservation des leishmanies	187
Annexe 3	Définitions des cas recommandées par l'OMS	199
Annexe 4	Ponction de rate et cotation des parasites : mode opératoire	203
Annexe 5	Exécution du test de diagnostic rapide rK39	207
Annexe 6	Coût des médicaments actuellement utilisés pour le traitement de la leishmaniose	211

Membres du comité OMS d'experts, conseillers temporaires, secrétariat

Membres¹

Professeur Richard W. Ashford, ancien professeur de biologie des parasites et des vecteurs à la School of Tropical Medicine de Liverpool, Royaume-Uni

Dr Caryn Bern (*Rapporteur*), Division of Parasitic Diseases and Malaria, Center for Global Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, États-Unis d'Amérique

Professeur Marleen Boelaert, Département de la Santé publique, Institut de médecine tropicale, Anvers, Belgique

Professeur émérite Anthony Bryceson (*Président*), Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni

Dr François Chappuis, Service de médecine internationale et Hommeitaire, Hôpitaux universitaires de Genève, Suisse

Professeur Simon Croft, Department of Infectious and Tropical Diseases, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Royaume-Uni

Professeur Jean-Pierre Dedet, Université de Montpellier I et Centre national de référence pour les leishmanies, Montpellier, France

Dr Philippe Dejeux, Institute for One World Health, San Francisco, États-Unis d'Amérique

¹ N'ont pu assister à la réunion : Professeur Yahya Dowlati, Centre de recherche et de formation pour les maladies de peau et la lèpre, Université des sciences médicales de Téhéran, République islamique d'Iran; Dr Elisabeth F. Rangel, Instituto Oswaldo Cruz/ Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brésil.

Dr Luigi Gradoni, Département des Maladies infectieuses, parasitaires et à médiation immunitaire, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italie

Professeur Robert R. Killick-Kendrick, ancien professeur au Département de biologie, Imperial College at Silwood Park, Ascot, Berkshire, Royaume-Uni

Professeur Elmer Alejandro Llanos-Cuentas, Institut Alexander von Humboldt de Médecine tropicale, Université Péruvienne Cayetano Heredia, Lima, Pérou

Dr Rogelio López-Vélez, Service de Médecine tropicale et de Parasitologie clinique, Département des maladies infectieuses, Hôpital Ramón y Cajal, Madrid, Espagne

Professeur Farrokh Modabber, Médicaments pour les maladies négligées, Genève, Suisse

Professeur Suman Rijal, B.P. Koirala Institute of Health Sciences, Dharan, Sunsari, Népal

Professeur Afif Ben Salah, Laboratoire d'épidémiologie, Institut Pasteur de Tunis, Tunis-Belvédère, Tunisie

Dr Poonam Salotra, Institute of Pathology, Indian Council of Medical Research, Safdarjung Hospital Campus, New Delhi, Inde

Professeur Nancy Gore Saravia (*Vice-présidente*), Directrice scientifique, Centre collaborateur de l'OMS pour la leishmaniose, Directrice scientifique CIDEIM, Cali, Colombie

Professeur Jeffrey Jon Shaw, Département de parasitologie, Université de São Paulo, Brésil

Professeur Shyam Sundar (*Co-rapporteur*), Institute of Medical Sciences, Baranas Hindu University, Bénarès, Inde

Professeur émérite Chandreshwar P. Thakur, Patna Medical College, Inde

Dr Dinesh Mondal, International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka, Bangladesh

Professeur Guilherme L. Werneck, Département d'épidémiologie, Université Fédérale de Rio de Janeiro, Brésil

Conseillers

Professeur Hannah Akuffo, Institut Karolinska et Agence suédoise pour le développement international, Stockholm, Suède

Dr Abraham Aseffa, Directeur adjoint, Institut de Recherche Armauer Hansen, Addis-Abéba, Éthiopie

Dr Pierre Buffet, Service de parasitologie, Hôpital Pitié- Salpêtrière et UMR945 INSERM, Université Paris VI, Paris, France

Dr Dia-Eldin Elnaïem, University of Maryland Eastern Shore, Princess Anne, Maryland, États-Unis d'Amérique

Professeur Nirmal K. Ganguly, Indian Council of Medical Research, New Delhi, Inde

Dr Ahmed Mudawi Musa Mohammed, Institut des maladies endémiques, Université de Khartoum, Soudan

Dr Koert Ritmeijer, Université d'Amsterdam, Pays-Bas

Directeurs de Centres collaborateurs de l'OMS

Dr Carmen Cañavate, Centre collaborateur de l'OMS pour la leishmaniose, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Espagne

Professeur Hechmi Louzir, Centre collaborateur de l'OMS pour la leishmaniose, Institut Pasteur, Tunis, Tunisie

Représentants des bureaux régionaux de l'OMS

Dr R. Andraghetti, Médecin, Service des maladies transmissibles, Bureau régional OMS de l'Europe

Dr D. Argaw Dagne, Médecin, Bureau de pays de l'OMS, Addis Abéba, Éthiopie

Dr R. Ben Ismail, Médecin, Maladies transmissibles, Bureau régional OMS de la Méditerranée orientale, Le Caire, Égypte

Dr S. Bhattacharya, Maladies transmissibles, Bureau régional OMS de l'Asie du Sud-Est, New Delhi, Inde

Dr R.Gusmao, Médecin, Maladies transmissibles, OMS/Organisation panaméricaine de la Santé, Rio de Janeiro, Brésil

Secrétariat de l'OMS

Dr J.Alvar, Médecin, Programme de lutte contre les leishmanioses, Prise en charge de la maladie : Innovation et intensification, Département Lutte contre les Maladies tropicales négligées

Dr B.Arana, Médecin, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales

- Dr M. den Boer, Programme de lutte contre les leishmanioses, Prise en charge de la maladie : Innovation et intensification, Département Lutte contre les Maladies tropicales négligées (*Conseiller temporaire*)
- Dr J. Jannin, Coordonnateur, Prise en charge de la maladie : Innovation et intensification, Département Lutte contre les Maladies tropicales négligées
- Professeur G. Matlashewski, Chef de service, Programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales
- Dr P. Olliaro, Chef de service, Programme spécial de recherche concernant les maladies tropicales
- Dr R. Velayudhan, Écologie et gestion des vecteurs, Département Lutte contre les maladies tropicales négligées
- Dr L. Savioli, Directeur, Département Lutte contre les maladies tropicales négligées
- Professeur I.D. Vélez, Programme de lutte contre les leishmanioses, Prise en charge de la maladie : Innovation et intensification, Département Lutte contre les maladies tropicales négligées (*Consultant à court terme*)

Acronymes et abréviations

BCG	bacille Calmette-Guérin
DDT	dichlorodiphényltrichloréthane
ELISA	technique immuno-enzymatique (en phase hétérogène)
IFAT	test d'immunofluorescence
IL	interleukine
LDPKA	leishmaniose dermique post-kala-azar
NNN	Novy-MacNeal-Nicolle
PCR	amplification en chaîne par la polymérase
TNF	facteur de nécrose tumorale
USAMRU	United States Army Medical Research Unit (<i>Service de recherche médicale des forces armées des États-Unis</i>)
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
WHOPES	Système OMS d'évaluation des pesticides

Introduction

La leishmaniose reste l'une des maladies les plus négligées dans le monde; elle frappe les plus pauvres d'entre les pauvres, principalement dans les pays en développement. On estime que 350 millions de personnes sont exposées au risque de contracter la maladie et quelque 2 millions de nouveaux cas se déclarent chaque année. Au cours des dix dernières années, des avancées scientifiques majeures ont été réalisées dans le traitement, le diagnostic et la prévention de la leishmaniose et le prix de plusieurs médicaments de première importance a reculé. Ces progrès facilitent la mise en place de programmes nationaux et régionaux de lutte susceptible de s'inscrire dans la durée mais ceux qui fonctionnent sont encore rares et l'on observe une inquiétante tendance à l'accroissement dans la morbidité et la mortalité dues à la leishmaniose.

Une étape stratégique a été franchie en 2007, lorsque l'Assemblée mondiale de la Santé a adopté la résolution 60.13 sur la lutte contre la leishmaniose. Cette résolution appelle à créer les conditions qui permettent à l'OMS de jouer le rôle de chef de file dans le lancement, le maintien et le développement de programmes de lutte contre la leishmaniose. Entre autres recommandations, la résolution préconise de rédiger des lignes directrices sur la prévention et la prise en charge de la leishmaniose et de mettre à jour le rapport technique préparé en 1990 par le Comité OMS d'experts de la leishmaniose. C'est à cet effet que le Comité OMS d'experts de la leishmaniose s'est à nouveau réuni à Genève du 22 au 26 mars 2010 afin de passer en revue les lignes directrices de 1990. La nouvelle édition qui constitue le présent document prend en compte les derniers progrès scientifiques et autres avancées intéressantes dans le domaine de la leishmaniose.

Cette édition révisée et mise à jour comporte des recommandations thérapeutiques nouvelles concernant la leishmaniose viscérale et cutanée, des recommandations relatives à l'usage des tests de diagnostic rapide, des détails sur la prise en charge des cas d'infection concomitante par des leishmanies et par le VIH et des considérations sur les facteurs sociaux et le changement climatique en tant que facteurs de risque d'une extension accrue de la maladie. En ce qui concerne la recherche, le rapport recommande de faire

avancer la connaissance épidémiologique de la maladie ainsi que les études cliniques afin de remédier à l'absence d'un schéma thérapeutique contre la leishmaniose cutanée, la leishmaniose cutanéomuqueuse et la leishmaniose dermique post kala-azar (LDPKA) qui s'appuie sur des données probantes.

La conclusion la plus importante à laquelle sont parvenus les experts, c'est qu'il est possible de faire échec de façon satisfaisante à la leishmaniose dans le monde avec les médicaments et les outils de diagnostic actuels. Toutefois, à l'instar de la résolution, ils reconnaissent que le financement, la volonté politique ainsi que la coopération nationale et internationale font cruellement défaut. Ils invitent énergiquement l'OMS à prendre l'initiative d'établir des programmes de lutte efficaces dans les régions touchées, là où ces programmes sont les plus urgents. Le présent rapport, ne se contente pas de donner des orientations claires sur leur mise en place, il devrait aussi permettre de faire davantage prendre conscience de la charge de morbidité que représente cette maladie au niveau mondial et de la négligence dont elle souffre.

1. Historique

Au tournant du dix-neuvième siècle, Cunningham, Borovsky, Leishman, Donovan, Wright, Lindenberg et Vianna identifient, indépendamment les uns des autres, le parasite responsable de la leishmaniose auquel Ronald Ross donne le nom de genre de *Leishmania*. En 1904, Cathoire et Laveran découvrent la présence de leishmanies chez des enfants souffrant d'anémie splénique infantile. Nicolle donne au parasite le nom de *L. infantum*, il montre en 1908 à Tunis que le chien en est le réservoir et parvient à le cultiver au laboratoire. En 1912, au Brésil, Carini reconnaît la présence du parasite dans les lésions des muqueuses de patients atteints de leishmaniose. En 1914, les russes Yakimoff et Shakor établissent la distinction entre les parasites respectivement responsables des formes sèche (ou urbaine) et humide (ou rurale) de la leishmaniose cutanée en Asie centrale. En 1922, en Inde, Bramachari donne une description de la leishmaniose dermique post kala-azar. Au début des années 1940, Swaminath, Shortt et Anderson en Inde, et Adler et Ber en Palestine, montrent que *L. donovani* et « *L. tropica* » (sans doute *L. major*) sont transmises par des phlébotomes. Peu à peu, les caractéristiques cliniques et géographiques de la maladie humaine sont complétées par des études sur les réservoirs animaux et les vecteurs, le comportement des leishmanies chez les animaux de laboratoire et l'écologie des cycles naturels de cette parasitose, ce qui contribue à en asseoir plus solidement la classification et à mieux comprendre comment elle se transmet à l'Homme. En ce qui concerne la spéciation génétique, il faudra attendre l'avènement de techniques telles que l'analyse des iso-enzymes au cours des années 1970 et l'hybridation de l'ADN au début des années 1980.

Les techniques utilisées à l'origine pour mettre en évidence la présence d'amastigotes dans les frottis de produits de ponction splénique ou de prélèvements cutanés font encore référence. Au cours des années 1990, la recherche de l'ADN cinétoplastique au moyen de la réaction d'amplification en chaîne en présence de polymérase (PCR) a beaucoup amélioré la sensibilité et permis d'identifier l'espèce en cause dans des échantillons sanguins ou tissulaires. Les anciens tests immunologiques et la formo-leuco-gélification manquaient de sensibilité et de spécificité et ont été remplacés dans les

années 1970 par l'immunofluorescence indirecte et la méthode immuno-enzymatique ELISA; ces deux méthodes ont à leur tour cédé la place sur le terrain à deux techniques qui permettent de se dispenser du laboratoire : l'agglutination directe des promastigotes au cours des années 1980 et, vers le milieu des années 1990, la détection immunochromatographique au moyen de bandelettes réactives porteuses d'un antigène K39 recombinant cloné.

C'est Vianna qui en 1912 au Brésil a institué le traitement des leishmanioses cutanée et cutanéomuqueuse par des dérivés de l'antimoine trivalent, que Di Cristina et Caronia ont ensuite utilisés en Italie en 1915 pour traiter la leishmaniose viscérale. En 1922, Bramachari a introduit le carbostibamide, le premier d'une série de dérivés de l'antimoine pentavalent, beaucoup moins toxiques, et qui demeurent les principaux agents thérapeutiques pour le traitement de toutes les formes de leishmaniose. On savait que la dose curative variait selon les pays, mais l'absence d'essais cliniques et la crainte des effets toxiques dus aux médicaments ont conduit à des schémas thérapeutiques mal conçus. Au Kenya dans les années 1970 et dans le Bihar (Inde) au cours des années 1980, on a observé de plus en plus de cas de leishmaniose viscérale rebelle au traitement et des isollements de leishmanies (des populations parasitaires appartenant à la même (sous) espèce) se sont révélés résistants aux antimoniés. La nécessité de disposer de médicaments plus sûrs et plus efficaces a stimulé la recherche de nouveaux composés, conduisant à l'homologation, pour le traitement de la leishmaniose viscérale, de l'amphotéricine B liposomique en 1996, puis de la miltéfosine en 2004 et de la paromomycine en 2006.

En 1920-23, McCombie Young est parvenu à juguler une grave recrudescence de kala-azar épidémique (leishmaniose viscérale) en Assam en procédant au dépistage des cas et en faisant transporter les malades jusqu'à un centre de traitement où ils ont été plus de 80 000 à recevoir des dérivés de l'antimoine (III) par voie intraveineuse deux fois par semaine pendant trois mois. Cette opération a été un succès tant en termes de santé publique que sur le plan économique. Au cours des années 1940, le traitement des terriers de gerbilles à l'aide d'insecticides a permis de tenir en échec la leishmaniose cutanée zoonosique dans une zone d'endémie au Turkménistan, mais les mêmes mesures ont échoué en Iran. La lutte à grande échelle contre les vecteurs de la leishmaniose au moyen d'insecticides à effet rémanent a commencé dans les années 1950 et l'utilisation de ces produits, jointe au dépistage et au traitement des cas, a permis de donner un coup d'arrêt à la leishmaniose cutanée anthroponosique en URSS et en Asie centrale, même si dans certains secteurs de cette dernière région une résurgence a été observée ces dernières années. À la même époque, la leishmaniose a pratiquement disparu dans certaines régions du Moyen-Orient et de l'Inde par suite des pulvérisations

d'insecticides effectuées dans le cadre de la lutte antipaludique. Afin de juguler la leishmaniose cutanée zoonosique en Ouzbékistan on a procédé dans les années 1970 à la destruction des gerbilles par empoisonnement, suppression physique de leurs terriers et élimination des populations de phlébotomes qui les colonisaient par le passage répété de gros tracteurs à chenilles suivi d'une inondation. La campagne de lutte contre la leishmaniose viscérale zoonosique qui s'est révélée la plus fructueuse est celle qui a été menée dans l'est de la Chine des années 1950 aux années 1980 ; elle a consisté à éliminer les réservoirs de la maladie, notamment par l'abattage obligatoire des chiens, à traiter les habitations au moyen d'insecticides à effet rémanent, à dépister les cas et à les traiter.

En Inde, dans le bassin du Gange-Brahmapoutre, la leishmaniose viscérale à *L. donovani* qui avait presque disparu dans les années 1950, au cours du programme d'éradication du paludisme, a réapparu pendant les années 1970 et s'est maintenue depuis. Dans les années 1950 et 1960, la leishmaniose viscérale endémique a provoqué des épidémies au Kenya ainsi qu'au Soudan, au cours des années 1980 à 1990, en lien avec la guerre civile, causant des milliers de morts. Ces deux épidémies se sont propagées à l'Éthiopie. Les premiers cas d'infection concomitante par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont été signalés dans des pays méditerranéens de la région européenne au milieu des années 1980 et se sont progressivement étendus à d'autres régions. En tant qu'infection opportuniste chez les adultes porteurs du VIH, la leishmaniose viscérale présentait des caractéristiques atypiques, avec un taux élevé de rechute et de décès. Dans certains pays d'Amérique du Sud, la prévalence de la leishmaniose viscérale zoonosique est en augmentation et la maladie touche désormais les zones urbaines. À Kaboul, en Afghanistan, la guerre civile a provoqué au cours des années 1990 une épidémie qui a causé des milliers de cas de leishmaniose cutanée due à *L. tropica*, à la suite de quoi d'importantes flambées dues à *L. major* ont éclaté dans des camps de réfugiés au Pakistan. En Amérique du Sud, *Leishmania braziliensis* et d'autres espèces qui avaient été considérées jusqu'ici comme des parasites sylvestres, se sont adaptées à la déforestation en trouvant de nouveaux réservoirs et de nouveaux vecteurs, avec pour conséquence un accroissement du nombre de cas urbains de leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse au Brésil et dans d'autres pays de ce continent.

2. Les leishmanioses humaines

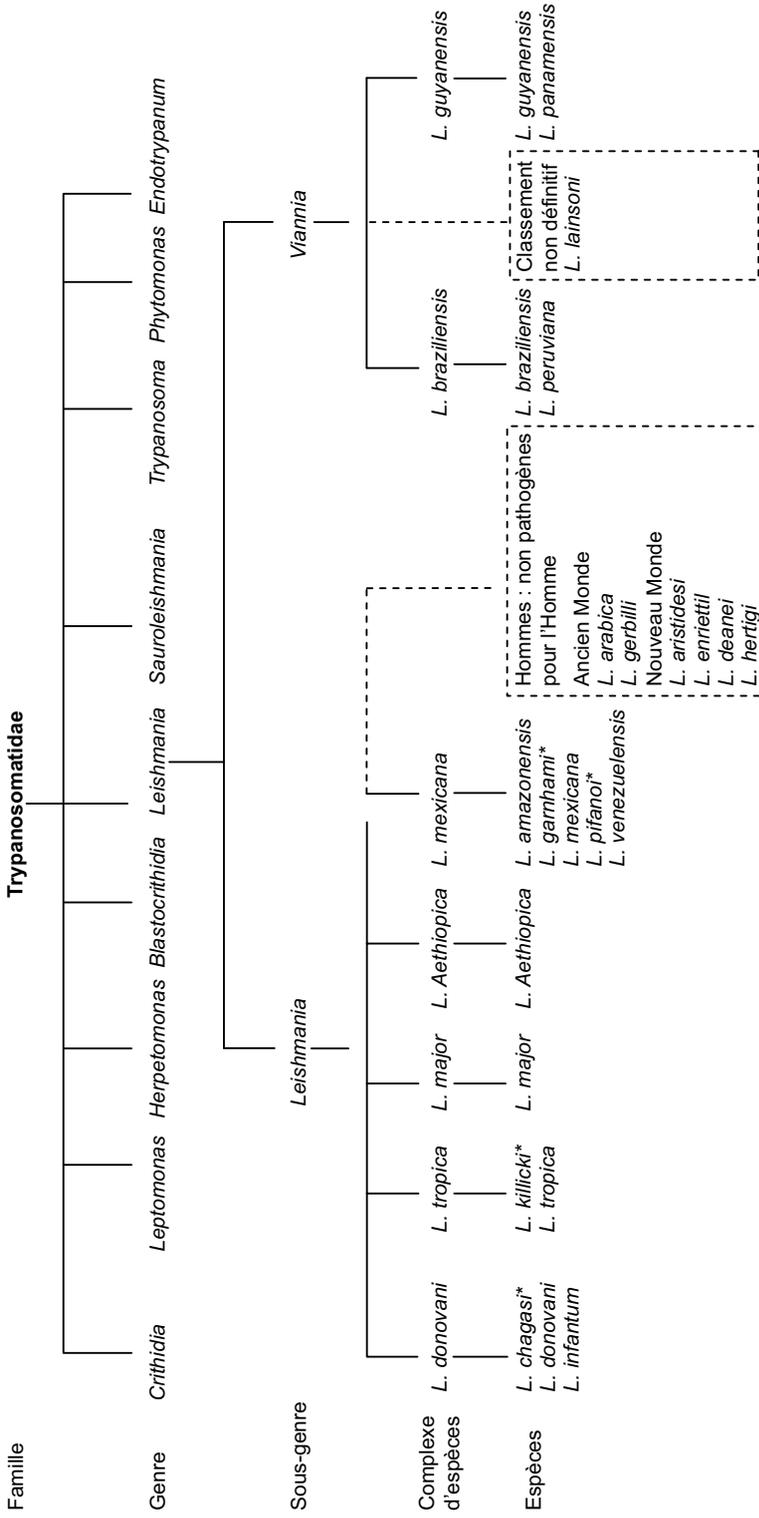
2.1 Formes cliniques

2.1.1 *Leishmaniose viscérale de l'Ancien Monde*

La leishmaniose viscérale est provoquée par les membres du complexe *L. donovani-L. infantum* (voir section 2.3.4, figure 1 et tableau 1). On a également fait état de quelques cas dus à *L. tropica*. La plupart des infestations sont asymptomatiques encore qu'un suivi longitudinal ait montré que certaines victimes finissaient par présenter des manifestations cliniques. La malnutrition et une immunodépression, due notamment à l'infection par le VIH, prédisposent à la maladie clinique. La leishmaniose viscérale peut être endémique, sporadique ou épidémique, avec dans chaque cas des caractéristiques cliniques différentes.

Dans les régions où la leishmaniose viscérale est endémique, la maladie tend généralement vers la chronicité et fait ses principales victimes chez les enfants. Jusqu'à une époque récente, le groupe d'âge le plus touché par la leishmaniose viscérale à *L. infantum* en Europe du sud, en Afrique du Nord et en Asie de l'Ouest et de l'Est était celui de 1 à 4 ans. Toutefois, depuis que les infections par le VIH ont fait leur apparition et que l'on recourt davantage aux traitements immunodépresseurs pour les greffes d'organes et à la chimiothérapie, la moitié environ des cas observés en Europe sont désormais des adultes. Dans les zones d'endémie de l'Afrique orientale et de l'Inde, c'est chez les enfants et les jeunes adultes que l'incidence est la plus élevée. Dans de nombreux pays, on notifie davantage de cas chez les hommes que chez les femmes (voir sections 2.6 et 3.7). La période d'incubation dure de 10 jours à plus de 1 an et la maladie progresse généralement à bas bruit. Les symptômes habituels sont la fièvre, un malaise général, des tremblements ou frissons, une perte de poids, de l'anorexie et une gêne au niveau de l'hypochondre gauche. Les signes cliniques consistent ordinairement en une splénomégalie sans hyperesthésie, accompagnés ou non d'hépatomégalie, une fonte musculaire et une décoloration des muqueuses. Une adénopathie peut être présente (notamment au Soudan) et c'est parfois la seule manifestation clinique. Une pigmentation bistre de la peau du visage, des mains, des pieds

Figure 1
Taxonomie des leishmanies



*Le statut de cette espèce est en cours d'étude. *L. chagasi* du Nouveau Monde est la même espèce que *L. infantum*

Tableau 1

Leishmanies retrouvées chez l'Homme

Sous-genre	<i>L. (Leishmania)</i>	<i>L. (Leishmania)</i>	<i>L. (Viannia)</i>	<i>L. (Viannia)</i>
Ancien Monde	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. major</i> <i>L. tropica</i> <i>L. killicki</i> ^a <i>L. aethiopica</i> <i>L. infantum</i>		
Nouveau Monde	<i>L. infantum</i>	<i>L. infantum</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. pifanoi</i> ^a <i>L. venezuelensis</i> <i>L. garnhami</i> ^a <i>L. amazonensis</i>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. shawi</i> <i>L. naiffi</i> <i>L. lainsoni</i> <i>L. lindenbergi</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. columbiensis</i> ^b	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i>
Tropisme principal	Viscérotrope	Dermotrope	Dermotrope	Mucotrope

^a Le statut de cette espèce est à l'étude

^b La position taxonomique est à l'étude

et de l'abdomen s'observe couramment en Inde (le nom de la maladie en hindi, *kala-azar*, signifie d'ailleurs « fièvre noire » ou « fièvre mortelle »). Un nodule ou un ulcère cutané ou encore une lésion des muqueuses contenant des leishmanies sont parfois observés au Soudan, mais rarement en Afrique orientale. On note des signes de malnutrition (œdème, altération de la peau et de la pilosité) à mesure que la maladie progresse. Les infections intercurrentes sont fréquentes.

La leishmaniose viscérale sporadique peut être contractée par des étrangers à une zone d'endémie, quel que soit leur âge. Il peut s'agir de cas aigus, la fièvre débutant de façon brutale 3 semaines à 2 ans après l'exposition. La maladie peut évoluer rapidement, avec des frissons, une forte fièvre ondulante, souvent avec deux clochers quotidiens, des sueurs profuses, une perte de poids rapide et un malaise profond. Ces patients présentent un risque accru de complications rares telles qu'une anémie hémolytique aiguë sévère, des lésions rénales aiguës et des hémorragies au niveau des muqueuses.

Dans la leishmaniose viscérale anthroponosique épidémique (transmissible d'un sujet humain à un autre), les sujets de tout âge sont exposés, sauf ceux qui ont acquis une immunité lors d'une épidémie antérieure. Des formes aiguës sont possibles et la mortalité est habituellement élevée.

En cas d'infection concomitante par le VIH le tableau clinique classique de leishmaniose viscérale et des autres formes de leishmaniose est modifié (voir sections 2.1.11 et 3.2.4).

2.1.2 **Leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde**

Les caractéristiques cliniques de la leishmaniose cutanée ont tendance à varier d'une région à l'autre et à l'intérieur d'une même région, par suite de différences touchant à l'espèce parasitaire, au type de cycle zoonosique en cause, à l'état immunitaire et peut-être aussi par suite du déterminisme génétique de la réponse du patient. La lésion « classique » débute sous la forme d'une papule ou d'un nodule au point d'inoculation ; elle s'accroît peu à peu pour atteindre sa taille finale au bout d'une semaine. Une croûte se forme au centre en révélant, si elle se détache, une ulcération pouvant atteindre 5 cm de diamètre dont les bords sont surélevés et qui est entourée d'une induration variable. Cette ulcération évolue vers la guérison au prix d'une cicatrice profonde présentant une altération de la pigmentation. La présence de nodules satellites siégeant au bord de la lésion est courante. Le clinicien doit être parfaitement informé de l'extrême variété des manifestations cliniques possibles.

La leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde est provoquée par cinq espèces de leishmanies : *L. infantum*, *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica* et *L. donovani*.

Des lésions cutanées dues à *L. infantum* s'observent dans toute son aire de répartition, tout particulièrement dans le bassin méditerranéen. *Leishmania infantum* est la cause la plus fréquente de leishmaniose cutanée en Europe du sud. Ce sont des lésions nodulaires le plus souvent uniques, peu enflammées, même si des ulcérations caractéristiques sont également observées. En l'absence d'immunodépression, il n'y a ni signes ni antécédents de leishmaniose viscérale. Les lésions guérissent spontanément en l'espace d'une année environ et semblent conférer une immunité. *Leishmania tropica* est également présente en Grèce.

La leishmaniose cutanée due à *L. tropica* (désignée antérieurement sous la dénomination de leishmaniose anthroponosique ou de leishmaniose cutanée anthroponosique urbaine) détermine des ulcérations sèches et indolores de la peau, souvent multiples, qui en règle générale guérissent spontanément en l'espace d'une année ou parfois plus, laissant souvent derrière elles des cicatrices inesthétiques. La durée d'incubation est généralement de 2 à 8 mois.

La leishmaniose récidivante, également connue sous le nom de leishmaniose lupoïde ou tuberculoïde est une forme chronique de la leishmaniose cutanée anthroponosique qui peut durer de longues années. Les lésions, d'évolution lente, siègent habituellement sur les parties exposées ; elles se caractérisent par une cicatrice douée d'activité périphérique. En l'absence de traitement, la maladie est destructrice et le patient reste défiguré. La rareté des amastigotes au niveau de la lésion peut facilement conduire à un diagnostic tardif ou erroné.

La leishmaniose cutanée provoquée par *L. major* (désignée antérieurement sous la dénomination de leishmaniose zoonosique ou de leishmaniose cutanée zoonosique rurale) est indolore, comme les autres formes de leishmaniose cutanée, quand les lésions ne s'accompagnent pas de complications. Ces lésions sont souvent très enflammées et ulcérées et guérissent en 2 à 8 mois. Elles sont fréquemment multiples, spécialement chez les immigrants non immunisés, et l'on observe une confluence et une surinfection. Elles mettent souvent longtemps à guérir et peuvent laisser d'importantes cicatrices inesthétiques et invalidantes. La durée d'incubation est souvent inférieure à 4 mois.

La leishmaniose cutanée due à *L. aethiopica* s'accompagne essentiellement de lésions cutanées nodulaires localisées et moins fréquemment prend l'aspect d'une leishmaniose bucco-nasale qui peut déformer les narines et les lèvres ou encore d'une leishmaniose cutanée diffuse (voir section 2.1.4). La plupart des lésions évoluent lentement et peuvent s'étendre localement. L'ulcération est tardive ou absente. La guérison spontanée prend habituellement de 2 à 5 ans.

2.1.3 **Leishmaniose des muqueuses de l'Ancien Monde**

Des lésions leishmaniennes au niveau des muqueuses s'observent rarement dans l'Ancien Monde mais n'importe quelle espèce peut les provoquer. En Inde et au Soudan, chez les malades qui souffrent d'une leishmaniose viscérale ou d'une leishmaniose dermique post-kala-azar, de même aussi que chez ceux qui présentent une infection concomitante par le VIH, des lésions peuvent se manifester au niveau de la muqueuse buccale, nasale ou génitale. Des lésions de la muqueuse buccale ou laryngée dues à *L. infantum*, *L. major* ou *L. tropica* peuvent apparaître chez des personnes âgées ou présentant des formes mineures d'immunodépression. Les lésions laryngées peuvent devenir chroniques et faire croire à un cancer.

2.1.4 **Leishmaniose cutanée diffuse de l'Ancien Monde**

La leishmaniose cutanée diffuse est provoquée par *L. aethiopica* et se caractérise par des macules, des papules, des lésions nodulaires ou des plaques

très disséminées ou par une infiltration diffuse de la peau, spécialement au niveau de la face et des faces externes des membres où l'épaississement des sourcils et du lobe des oreilles peut ressembler à la lèpre lépromateuse. Il n'y a pas d'ulcération. L'atteinte des muqueuses se limite à la bordure des narines et des lèvres. Cette maladie ne guérit pas spontanément et les récurrences sont fréquentes après le traitement (voir section 3.2.3). Une leishmaniose cutanée diffuse liée à une immunodépression et due à d'autres espèces de leishmanies peut se produire chez les sujets porteurs d'une infection concomitante par le VIH et les personnes présentant d'autres formes d'immunodépression (par exemple, les personnes greffées). Des manifestations atypiques peuvent se produire, comme des ulcérations par exemple.

2.1.5 ***Leishmaniose viscérale du Nouveau Monde***

Dans le Nouveau Monde, la leishmaniose viscérale est endémique ou sporadique (voir sections 4 et 5). L'agent étiologique est *L. infantum* et la maladie présente la même forme clinique que la leishmaniose à *L. infantum* de l'Ancien Monde (voir section 2.1.1). La plupart des cas s'observent chez les enfants de moins de 10 ans, mais les adultes sont également fréquemment atteints dans les foyers où la maladie a été récemment réintroduite. La leishmaniose dermique post-kala-azar est extrêmement rare. Au Brésil, les infestations asymptomatiques et les formes bénignes de la maladie sont plus fréquentes qu'une leishmaniose viscérale tout à fait manifeste. Un suivi longitudinal a montré que certaines personnes restent asymptomatiques ou se remettent spontanément d'une forme bénigne, alors que d'autres, souffrant des mêmes troubles, finissent par faire une forme clinique de leishmaniose viscérale. Au nombre des facteurs de risque qui conditionnent la progression vers une leishmaniose viscérale figurent la malnutrition, certains facteurs génétiques et d'autres maladies infectieuses. On signale de plus en plus d'infections concomitantes par le VIH.

2.1.6 ***Leishmaniose cutanée du Nouveau Monde***

Dans les Amériques, il existe toute une variété de manifestations cliniques dues à de multiples espèces de leishmanies qui sont phylogénétiquement distinctes. Si certaines de ces manifestations cliniques sont plus souvent liées à une espèce ou à un sous-genre particuliers, aucune d'entre elles n'est propre à une espèce donnée. En outre, une part importante des infestations sont asymptomatiques. Au nombre de ces formes cliniques figurent des leishmanioses cutanées ou cutanéomuqueuses localisées, disséminées ou atypiques. Les caractéristiques cliniques et les espèces responsables sont décrites ci-après et la section 4.1 donne un récapitulatif de la répartition géographique ainsi que des vecteurs et des réservoirs connus ou suspectés.

La leishmaniose cutanée localisée est provoquée par de multiples espèces appartenant aux deux sous-genres *Leishmania* et *Viannia*, d'abondance variable dans la région des Amériques. Les lésions peuvent apparaître dans n'importe quelle région du corps mais prennent généralement naissance au point d'inoculation sous la forme d'une macule, suivie d'une papule qui s'ulcère et s'étend en prenant l'aspect d'une lésion cratériforme ronde à ovale ou évolue vers une forme nodulaire. Les lésions peuvent se manifester des semaines, des mois, voire des années après la contamination. Les lésions primitives peuvent être uniques ou multiples. L'extension par voie lymphatique se manifeste par une adénite ou adénopathie et elle est commune aux lésions dues aux espèces du sous-genre *Viannia*. Les lésions provoquées par *L. mexicana* sont souvent spontanément résolutive en l'espace de 3 à 4 mois, celles qui sont dues aux espèces du sous-genre *Viannia* telles que *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis* et *L. peruviana* pouvant guérir sans traitement au bout de 6 mois. Des lésions secondaires cutanées ou intéressant les muqueuses peuvent se former ; l'atteinte des muqueuses est la plupart du temps imputable à une infestation par *L. braziliensis* ou *L. panamensis* mais peut également être due à d'autres espèces.

La leishmaniose cutanée due à *L. infantum*, l'espèce qui est généralement la cause de la leishmaniose viscérale, est souvent atypique. Les lésions se manifestent sous la forme de plaques ou de nodules localisés qui s'inscrivent dans le spectre clinique des lésions dues aux espèces dermatotropes du Nouveau Monde. La leishmaniose cutanée à *L. infantum* s'observe principalement en Amérique centrale, dans des zones où la leishmaniose viscérale est endémique chez les grands enfants et les jeunes adultes, alors que chez les enfants de moins de cinq ans, c'est cette dernière forme qui prédomine.

2.1.7 **Leishmaniose cutané-muqueuse du Nouveau Monde**

La leishmaniose cutané-muqueuse ne constitue une désignation correcte que pour la forme du Nouveau Monde qui est provoquée principalement par *L. braziliensis* et par *L. panamensis*, (deux espèces du sous-genre *Viannia*). La plupart des cas signalés se trouvent en Bolivie, au Brésil et au Pérou. Les espèces responsables de la leishmaniose cutané-muqueuse se caractérisent surtout par leur propension à causer des métastases au niveau des muqueuses de la cavité buccale et des voies respiratoires supérieures par dissémination lymphatique ou sanguine. Des atteintes similaires causées par d'autres espèces de leishmanies ont été observées chez des sujets immunodéprimés.

D'après des études menées au Brésil, une leishmaniose cutané-muqueuse peut se déclarer de quelques mois à 20 années ou plus après l'apparition d'une lésion cutanée. Les jeunes adultes migrants malnutris de sexe masculin sont particulièrement exposés au risque. Autres facteurs de risque :

lésion primitive siégeant au-dessus de la taille, lésions primitives multiples ou étendues ou encore guérison tardive de la leishmaniose cutanée primitive. Les lésions nasales sont constantes, avec des nodules et une infiltration au niveau de la partie antérieure du cartilage de la cloison nasale entraînant l'obstruction des narines et ultérieurement, une perforation de la cloison avec affaissement et élargissement du nez.

La peau du nez peut être épaissie, œdématiée et hyperémique. Chez un tiers des patients, d'autres muqueuses sont atteintes, à savoir par ordre de fréquence, celles du pharynx, du palais, du larynx, de la trachée et de la lèvre supérieure. Une adénoopathie locale est fréquente. Au stade final, on observe des mutilations importantes, avec obstruction et destruction du nez, du pharynx et du larynx. La leishmaniose cutanéomuqueuse ne guérit presque jamais spontanément. La surinfection bactérienne est fréquente, une pneumonie intercurrente étant la cause de décès la plus courante.

2.1.8 ***Leishmaniose cutanée diffuse du Nouveau Monde***

La leishmaniose cutanée diffuse du Nouveau Monde est analogue à celle de l'Ancien Monde tant sur le plan clinique que sur le plan anatomo-pathologique. Il n'y a généralement pas de lésions au niveau des muqueuses. Cette affection ne guérit pas spontanément. Au début, la maladie cède au traitement classique mais elle récidive et reste réfractaire à tout traitement ultérieur. Elle n'est attribuée qu'à *L. mexicana* et *L. amazonensis*. Un foyer inhabituel a fait son apparition en République Dominicaine.

2.1.9 ***Leishmaniose cutanée disséminée***

La leishmaniose cutanée disséminée se présente sous la forme de nombreuses lésions étendues nodulaire ou ulcérées et on l'attribue à des infestations par *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis* et *L. amazonensis*. Plus de 20 et jusqu'à plusieurs centaines de lésions cutanées peuvent se former avec ou sans atteinte des muqueuses. La réaction aux antigènes leishmaniens, qu'il s'agisse d'une réponse d'hypersensibilité retardée ou d'une réponse anticorpale, reste intacte et les lésions cèdent partiellement aux antimonisés et à la miltéfosine.

2.1.10 ***Leishmaniose dermique post-kala-azar***

La LDPKA est présente dans toutes les régions où *L. donovani* est endémique mais c'est en Afrique orientale et sur le sous-continent indien qu'elle est la plus courante où jusqu'à 50 % et 10 % respectivement des malades atteints d'un kala-azar font la maladie. En Inde, on fait état d'une baisse de la fréquence. La LDPKA débute 6 mois à une ou plusieurs années après la guérison apparente de la leishmaniose viscérale mais au Soudan, elle peut

survenir plus tôt, voire coïncider avec la leishmaniose viscérale. Il n'y a pas forcément d'antécédents de leishmaniose. Elle se manifeste par des macules hypopigmentées ou érythémateuses sur n'importe quelle partie du corps qui peuvent se transformer ultérieurement en infiltrations papulaires ou nodulaires, notamment au niveau de la face. Ces macules sont souvent confondues avec des lésions du vitiligo ou de la lèpre. Il peut également y avoir atteinte de la muqueuse buccale et génitale ou de la conjonctive. La LDPKA guérit spontanément chez une partie des cas en Afrique, mais rarement, voire jamais, en Inde.

Au Soudan, on distingue trois degrés de gravité dans la LDPKA :

Degré 1 : éruption maculo-papulaire ou nodulaire disséminée au niveau de la face avec ou sans lésions sur le haut du thorax ou des bras

Degré 2 : éruption maculo-papulaire ou nodulaire dense couvrant la presque totalité de la face et s'étendant au thorax, au dos, et à la partie supérieure des bras et des jambes, avec seulement des lésions disséminées sur les avant-bras et les jambes

Degré 3 : éruption maculo-papulaire ou nodulaire dense couvrant la majeure partie du corps, y compris les mains et les pieds ; il peut également y avoir atteinte de la muqueuse des lèvres et du palais.

Sur le sous-continent indien on n'utilise pas de système de cotation normalisé pour évaluer la gravité de la LDPKA.

2.1.11 **Concomitance entre infestation leishmanienne et infection par le VIH**

Le VIH et les leishmanies se renforcent mutuellement et de façon néfaste. Une leishmaniose viscérale a plus de chances de se manifester chez un patient porteur du VIH et de compromettre sa réaction au traitement antirétroviral. En général, en cas de concomitance entre leishmaniose viscérale et infection par le VIH, les manifestations sont celles qui sont décrites à la section 2.1.1, encore que la splénomégalie soit moins souvent observée (80 % contre 97 % dans une série). En cas d'immunodépression profonde, les localisations de l'infestation peuvent être atypiques, par exemple les voies digestives, la cavité péritonéale, le poumon, la cavité pleurale et la peau. Une atteinte de l'œsophage peut entraîner une dysphagie et une odynophagie qu'il faut distinguer d'autres causes d'œsophagite, comme une candidose par exemple.

Chez les malades du SIDA du Nouveau Monde, la leishmaniose tégumentaire comporte des lésions multiples, polymorphes et récidivantes. On a fait état de formes cutanées diffuses et de LDPKA liées à une leishmaniose viscérale.

Des considérations relatives au diagnostic et au traitement applicables aux patients présentant une infection concomitante par le VIH figurent respectivement aux sections 3.1.5 et 3.2.4.

2.2 Anatomopathologie

2.2.1 Anatomopathologie générale

Les différentes espèces de leishmanies provoquent diverses maladies et pour une espèce donnée, la pathogénicité varie selon la population humaine en cause. On admet généralement que l'organisme de l'hôte s'oppose aux leishmanies par le canal de réponses immunitaires innées et adaptatives. L'interaction entre les leishmanies et la réponse de l'hôte humain est non seulement révélée par l'issue clinique ou infraclinique de l'infestation mais encore par le taux de guérison spontanée et de maladie récurrente. Les neutrophiles sont les premières cellules à affronter les leishmanies au point d'inoculation par les phlébotomes et on a montré que les cellules du système immunitaire inné, notamment les cellules tueuses naturelles, influent sur le cours de l'infestation et de la maladie. Les données expérimentales indiquent que chez certaines espèces de leishmanies (*L. major*), la pathogénèse est stimulée du fait que les neutrophiles jouent alors le rôle d'intermédiaires de l'infestation alors qu'ils contribuent à protéger l'hôte contre d'autres espèces (*L. donovani* et *L. amazonensis*).

Une réponse immunitaire excessive ou insuffisante peut conduire à des pathologies chroniques qui posent problème sur le plan thérapeutique. L'absence de réponse à médiation cellulaire spécifique du genre *Leishmania* est caractéristique de la leishmaniose cutanée diffuse non ulcéreuse; l'immunodépression causée par l'infestation au cours de la leishmaniose viscérale laisse l'hôte sans défense face à une charge parasitaire massive et l'accroissement de l'hypersensibilité immunitaire à médiation cellulaire provoque une maladie chronique défigurante affectant les muqueuses et la peau. En dépit des données cliniques, on a pu établir clairement le rôle capital de la réponse immunitaire en intervertissant les phénotypes sensibles et résistants dans des modèles expérimentaux génétiquement définis. Pour disséquer les réponses immunopathogènes et salutaires à une infestation expérimentale par *L. major* et, dans une moindre mesure, par d'autres espèces de leishmanies, on a supprimé et remplacé sélectivement des populations de cellules immunocompétentes et, plus récemment, procédé à la délétion ciblée de gènes codant pour des produits cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire. Il importe de noter que la stricte dichotomie entre Th1 et Th2 observée dans de nombreux modèles murins expérimentaux ne correspond pas à la maladie humaine dans laquelle on constate souvent une réponse mixte.

2.2.2 *Leishmaniose viscérale*

L'hyperplasie réticulo-endothéliale qui est la conséquence de l'infestation par *L. donovani* atteint la rate, le foie, la muqueuse du grêle, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques et les autres tissus lymphoïdes. Nombre de ces cellules sont fortement parasitées et l'infiltration leucocytaire est peu importante. Dans la rate et les autres organes lymphoïdes, on peut observer une atrophie des territoires paracorticaux (pulpe blanche), mais les plasmocytes sont nombreux. La longévité des leucocytes et des érythrocytes est réduite, d'où une granulocytopenie et une anémie. La fonction hépatique peut être normale ou altérée ; ultérieurement, la production de prothrombine diminue. Jointe à la thrombocytopenie, la déplétion en prothrombine peut aboutir à de graves hémorragies au niveau des muqueuses. L'hypoalbuminémie est associée à un œdème et à d'autres signes de malnutrition. Une diarrhée peut se produire du fait de l'envahissement de l'intestin par le parasite et de son ulcération ou par suite d'une entérite secondaire. À un stade avancé, les infections intercurrentes sont fréquentes, notamment une pneumopathie, une dysenterie ou une tuberculose, qui sont la cause habituelle du décès.

L'hyperglobulinémie (sous forme, principalement, d'immunoglobulines G polyclonales) et l'activation des lymphocytes B polyclonaux sont courantes dans la leishmaniose viscérale, mais on ignore quel est leur rôle pathologique. L'activation du complément peut contribuer à l'anémie ; il y a formation d'immunocomplexes, mais la néphrite est rare. La moelle osseuse est hypercellulaire, avec une hyperplasie érythroïde et des modifications dysérythropoïétiques. On peut observer des formes amastigotes de leishmanies dans les macrophages de la moelle osseuse et dans quelques rares neutrophiles ou granulocytes éosinophiles.

La leishmaniose viscérale humaine est associée à des réponses mixtes Th1 et Th2. *In vitro*, la réponse lymphoproliférative est inversement proportionnelle à la gravité de la maladie. Chez des enfants récemment infestés, on a relié l'absence de prolifération lymphocytaire et de production d'interféron- γ *in vitro* à la progression de l'infestation par *L. infantum* vers une leishmaniose viscérale. La guérison après l'administration du traitement s'accompagne d'une augmentation de l'interféron- γ et de l'interleukine (IL)-12 et d'une diminution de l'IL-10 et du facteur de croissance transformant- β . Il a été indiqué que le nombre de cellules T CD4+ et CD25+ augmentait pendant la phase d'activité de la leishmaniose viscérale pour diminuer ensuite lors de la guérison. Ces cellules T régulatrices pourraient contribuer à l'état d'immunodépression caractéristique de la leishmaniose viscérale.

2.2.3 *Leishmaniose dermique post-kala-azar*

La LDPKA est, pense-t-on, déclenchée par des facteurs immunologiques et, chez un certain nombre de malades apparemment traités avec succès pour une leishmaniose viscérale, elle fait suite à cette maladie (voir section 2.1.10). Du point de vue histologique, les variantes maculaires et hypopigmentées consistent en territoires isolés à réaction granulomateuse et à petit nombre de parasites. Les formes érythémateuse et nodulaire, plus courantes, font apparaître une infiltration histiocytaire, un œdème, une prolifération des capillaires et de nombreux parasites. Les cellules inflammatoires sont principalement des CD3+, l'IL-10 est bien présente dans les lésions, l'interféron- γ est uniformément présent et l'IL-4 se retrouve en quantités variables. Il est possible que la réduction de l'expression du récepteur 1 à l'interféron- γ et des récepteurs (TNF)-R1 et (TNF)-R2 au facteur de nécrose tumorale empêchent une réponse efficace de l'hôte. Les lymphocytes CD3+ et CD8+ exprimant de l'IL-10 sont nombreux et leur nombre diminue avec le traitement. Les malades souffrant d'une LDPKA présentent une augmentation du taux d'immunoglobulines G3 et G1 et également une augmentation du taux d'IL-10 sérique. Il y a une corrélation entre une forte concentration sérique d'IL-10 au cours de la leishmaniose viscérale et l'apparition ultérieure d'une LDPKA. Un traitement antirétroviral administré lors d'une infection concomitante par le VIH peut conduire à une LDPKA.

2.2.4 *Leishmaniose cutanée non compliquée*

La réponse histologique se compose à la fois de la réponse immunitaire cellulaire, qui reflète l'immunité de l'hôte et constitue le fondement de la classification, et de la réponse tissulaire, qui peut refléter les effets des antigènes libérés car les lésions tissulaires sont souvent trop sévères pour s'expliquer par les effets produits au seul niveau du macrophage hôte.

Réponse immunitaire cellulaire

Dans les formes précoces et chez les sujets qui présentent en permanence un faible titre d'anticorps, on observe un grand nombre de macrophages parasités dont certains sont vacuolés et porteurs de nombreux parasites. L'infiltration par les lymphocytes et les plasmocytes augmente progressivement à mesure que la lésion évolue et demeure intense jusqu'à la fin. Après la destruction des macrophages hôtes, il y a en général élimination des parasites, soit au centre d'amas circonscrits au niveau du derme, avec la libération d'amastigotes, soit dans des macrophages au niveau de la zone sous-épidermique, provoquant une liquéfaction de la couche basale et une ulcération. Des polynucléaires sont présents dans la zone nécrotique et les lymphocytes sont nombreux à la périphérie. La résolution s'opère par le remplacement des

centres nécrotiques par des cellules géantes de Langhans et quelques cellules épithélioïdes.

Réponse tissulaire

La période de destruction active des parasites s'accompagne en général d'une ou de plusieurs altérations : œdème du derme superficiel et lésions du collagène et de l'élastine avec augmentation de la réticuline, puis fibrose. Dans certains cas, il y a nécrose du collagène ou de l'épiderme et hyperplasie pseudo-épithéliomateuse, souvent sévère. À ce stade, les petits capillaires peuvent présenter un gonflement ou une prolifération de l'endothélium ou, parfois, une vasculite. Dans la phase tuberculoïde tardive, certains petits vaisseaux peuvent être oblitérés. La mort des kératinocytes par apoptose interviendrait dans la formation des ulcérations.

On observe, dans les lésions de la leishmaniose cutanée localisée, des profils variables de cytokines Th1 et Th2 que l'on peut également obtenir *in vitro* en réponse aux antigènes leishmaniens. Les cellules infiltrantes sont constituées en majorité de lymphocytes T CD4 et CD8 producteurs d'interféron- γ et de TNF- α , de macrophages et de cellules B. Les lésions chroniques ont été associées à la présence d'IL-10 et d'IL-13. Il est rare qu'on décèle systématiquement la présence d'IL-4 et si c'est le cas, à faible concentration. Dans les lésions provoquées par *L. braziliensis* et *L. guyanensis*, l'IL-10 serait produite principalement par les monocytes et par les cellules T régulatrices CD4+ et CD25. Le rôle des cellules T régulatrices dans la leishmaniose humaine n'est pas encore clairement défini ; toujours est-il que ces cellules sont plus fréquentes dans les lésions chroniques.

2.2.5 *Leishmaniose cutanée disséminée*

On observe des anticorps spécifiques anti-leishmanies et une réponse immunitaire à médiation cellulaire (hypersensibilité cutanée de type retardé, réponses cytokinaires *in vitro*) aux antigènes leishmaniens, mais à un niveau plus faible que dans la leishmaniose cutanée localisée. Les lésions sont fréquentes au niveau des muqueuses. On voit peu de parasites dans les coupes de prélèvements biopsiques.

2.2.6 *Leishmaniose récidivante*

Du point de vue histologique, la lésion se caractérise principalement par une forte infiltration lymphocytaire, la présence de cellules géantes et de rares cellules épithélioïdes et histiocytaires. On note parfois une nécrose fibrinoïde, mais pas de caséification. Les parasites sont rares ou non visibles, mais on peut les isoler par culture.

2.2.7 ***Leishmaniose cutanée diffuse***

L'histopathologie de cette affection reflète l'absence d'immunité à médiation cellulaire et elle se caractérise par une très forte infiltration dermique par des macrophages parasités et vacuolés (« cellules spumeuses »), la rareté des leucocytes et l'absence de nécrose et d'ulcérations. Après traitement, les lésions présentent les caractéristiques d'une immunité cellulaire acquise, notamment des infiltrats lymphocytaires et des granulomes diffus. Bien que les organes internes ne soient pas atteints, le traitement est difficile et les récurrences courantes.

In vitro, les réponses immunitaires à médiation cellulaire aux antigènes leishmaniens sont faibles ou nulles dans la leishmaniose cutanée diffuse alors que les réponses aux autres antigènes ou aux activateurs polyclonaux sont normales. Les plasmocytes sont nombreux au niveau de la lésion et on note un titre élevé d'anticorps spécifiques anti-leishmanies dans le sérum. Cette maladie se caractérise par l'absence d'hypersensibilité cutanée retardée à l'antigène du test cutané à la leishmanine et par une production faible ou nulle d'interféron- γ par les mononucléaires du sang périphérique. Les parasites sont abondants dans les coupes tissulaires histopathologiques. On observe une forte concentration en TNF- α dans le sérum des patients. L'issue de la leishmaniose cutanée diffuse est souvent attribuée à des facteurs d'hôte, toutefois selon certaines études le micro-organisme infestant joue aussi un rôle.

2.2.8 ***Leishmaniose cutanéomuqueuse***

Les lésions histologiques ressemblent à celles qu'on observe dans la leishmaniose cutanée. Au début, l'aspect prédominant est celui d'une réaction cellulaire non spécifique, exsudative, avec infiltration de lymphocytes, de macrophages et de plasmocytes, parfois associée à des réactions nécrotiques et granulomateuses mineures. Par la suite, un granulome se forme autour de la zone nécrosée, avec dégénérescence fibrinoïde. Selon des observations récentes, un aspect important de la pathogénèse consiste dans une vasculite aiguë avec nécrose coagulante des parois des petits vaisseaux sanguins. À ce stade, la lésion peut soit évoluer vers un granulome épithélioïde (type tuberculoïde) organisé en tubercules, soit régresser vers une réaction cellulaire exsudative.

On a signalé la présence d'immunoglobulines dans les plasmocytes au niveau de la lésion et émis l'idée que la nécrose pourrait être due à l'accumulation d'immunocomplexes. Une infiltration cellulaire non spécifique est souvent associée à une ulcération qui, à la différence de ce qu'on observe dans la leishmaniose cutanée, est apparemment induite sans nécrose due aux macrophages. L'équivalent histologique de la leishmaniose récidivante s'ob-

serve chez les patients qui présentent une atteinte des muqueuses et qui sont réfractaires aux traitements ; chez ces patients on constate d'autres lésions qui consistent uniquement en une dégénérescence du collagène, sans inflammation ni tentative de restauration, ce qui est difficilement explicable. La partie la plus importante de la lésion siège au niveau des muqueuses nasales profondes où l'on observe des amastigotes dans l'endothélium vasculaire en prolifération, associés à une infiltration cellulaire périvasculaire massive et à une liquéfaction du cartilage. Cette lésion profonde est sans grand rapport avec l'ulcère superficiel.

Cette maladie se caractérise par une forte hypersensibilité cutanée retardée, une lymphoprolifération exubérante et des réponses cytokinaires mixtes Th1 et Th2. Les cellules T CD4 et CD8 productrices d'interféron- γ abondent dans les prélèvements biopsiques effectués sur les lésions des muqueuses. Il est possible que la moindre expression du récepteur à l'IL-10 et de la cytokine IL-10 anti-inflammatoire contribue à la réponse pro-inflammatoire prononcée que l'on observe. Il y a peu de parasites dans les coupes histopathologiques tissulaires. Le TNF- α est présent dans le sérum et les biopsies et il est produit à forte concentration *in vitro* en réponse aux antigènes leishmaniens. Le polymorphisme des séquences du promoteur du TNF- α a été associé à la leishmaniose des muqueuses et l'inhibiteur de la synthèse du TNF- α , la pentoxifylline, exerce une action immunomodulatrice coadjuvante en association avec les antimonies dans le traitement de la leishmaniose dermique.

2.3 Parasitologie

Comme on l'a indiqué précédemment, l'espèce de leishmanie a une influence déterminante sur l'évolution de la maladie. Il est essentiel de connaître l'identité du ou des parasites dans chaque foyer, car elle influe sur l'épidémiologie, la lutte et le traitement. Une identification systématique peut être nécessaire dans certaines circonstances, par exemple lorsque la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde sévit dans des foyers où de multiples espèces sont en circulation.

Il faut comparer les stocks inconnus (isolement non identifiés) aux souches internationales de référence (stocks connus ; voir aussi l'annexe 1) qui peuvent être fournies par des laboratoires de référence nationaux ou internationaux. À l'heure actuelle, des parasites de culture sont nécessaires pour l'identification par analyse des iso-enzymes qui reste la méthode de référence classique du point de vue taxonomique (voir l'annexe 2). Il existe diverses techniques moléculaires, qui font généralement appel à l'amplification de l'ADN par des méthodes fondées sur la PCR, suivie d'un séquençage ou d'une analyse du polymorphisme de longueur des fragments de restriction. Ces méthodes peuvent être appliquées directement sur les échantillons

cliniques provenant de patients, d'hôtes réservoirs ou de phlébotomes. La normalisation des techniques moléculaires reste une priorité. Il est essentiel de disposer d'une documentation précise sur les souches (voir l'annexe 1).

2.3.1 **Critères d'identification**

Le genre *Leishmania* est divisé en deux sous-genres sur la base du développement du parasite chez le phlébotome. Les espèces du sous-genre *Leishmania* se développent uniquement dans certaines parties des voies digestives des vecteurs naturels, en amont du pylore, à la jonction de l'intestin moyen (mésentéron) et de l'intestin postérieur ou proctodéum (développement suprapylarien), tandis que les espèces du sous-genre *Viannia* se rencontrent aussi bien dans l'intestin moyen que dans l'intestin postérieur (développement péripylarien).

L'identification du parasite au niveau du genre a jusqu'ici reposé sur une taxonomie mondiale établie dans les années 1990 à l'aide de la technique des iso-enzymes et par comparaison avec des souches de référence. Des études géographiques limitées ont été effectuées par plusieurs auteurs utilisant diverses méthodes moléculaires. L'identification infraspécifique est fonction de la méthode utilisée et conduit par exemple à distinguer des zymodèmes (populations parasitaires présentant des profils iso-enzymatiques communs déterminés par électrophorèse) ou des schizodèmes (populations parasitaires définies par des « empreintes digitales » communes obtenues par une technique qui comporte la digestion de l'ADN cinétoplastique au moyen d'enzymes de restriction). Les résultats présentent un intérêt pratique en épidémiologie descriptive et permettent d'organiser les parasites selon des structures hiérarchiques évocatrices de relations sur le plan évolutif (voir section 2.3.4).

2.3.2 **Souches de référence**

Pour identifier les isoléments de leishmanies par analyse des iso-enzymes, par les méthodes de la biologie moléculaire ou d'autres méthodes, il faut disposer de souches de référence. Ces souches sont d'une importance capitale car elles permettent d'identifier le stock. Il faut les utiliser systématiquement pour le typage. On trouvera au tableau 2 une liste de 29 souches de référence correspondant à la plupart des espèces reconnues et qui comporte des unités taxonomiques récemment décrites.

Les souches de référence ainsi que d'autres souches au sujet desquelles des données sont publiées ou diffusées, sont désignées par un code à quatre éléments (code OMS) indiquant respectivement 1) l'hôte sur lequel l'isolement a été effectué, 2) le pays où l'infestation a été contractée (lorsqu'il est connu avec certitude), 3) l'année de l'isolement et 4) la désignation donnée à l'isole-

Tableau 2

Souches de référence de leishmanies

Espèces	Code international
<i>L. (L.) aethiopica</i>	MHOM/ET/72/L 100
<i>L. (L.) amazonensis</i> ^a	MHOM/BR/73/M2269
<i>L. (L.) arabica</i> ^b	MPSA/SA/83/J1SH220
<i>L. (L.) aristidesi</i> ^b	MORY/PA/69/GML3
<i>L. (L.) donovani</i>	MHOM/IN/80/DD8
<i>L. (L.) garnhami</i>	MHOM/VE/76/JAP78
<i>L. (L.) gerbilli</i> ^b	MRHO/CN/60/GERBILLI
<i>L. (L.) infantum chagasi</i>	MHOM/BR/74/M2682
<i>L. (L.) infantum</i>	MHOM/TN/80/IPT1
<i>L. (L.) killicki</i>	MHOM/TN/86/LEM904
<i>L. (L.) major</i>	MHOM/SU/73/5-ASKH
<i>L. (L.) mexicana</i>	MHOM/BZ/82/BEL21
<i>L. (L.) pifanoi</i>	MHOM/VE/57/LL1
<i>L. (L.) tropica</i>	MHOM/SU/74/K27
<i>L. (L.) forattinii</i> ^b	MDID/BR/77/Conchas
<i>L. (L.) venezuelensis</i>	MHOM/VE/00/H17
<i>L. (V.) braziliensis</i>	MHOM/BR/00/LTB300
<i>L. (V.) braziliensis</i> ^b	MHOM/BR/79/M2904
<i>L. (V.) guyanensis</i>	MHOM/GF/79/LEM85
<i>L. (V.) lainsoni</i>	MHOM/BR/81/M6426
<i>L. (V.) lindenbergi</i>	MHOM/BR/96/15733
<i>L. (V.) panamensis</i>	MHOM/PA/71/LS94
<i>L. (V.) peruviana</i>	MHOM/PE/84/LC39
<i>L. (V.) utingensis</i>	ITUB/BR/77/M4694
<i>L. columbiensis</i>	IHAR/CO/85/CL500
<i>L. deanei</i> ^b	MCOE/BR/74/M2674
<i>L. enriettii</i> ^b	MCAV/BR/45/L88
<i>L. equatoriensis</i> ^b	MCHO/EC/82/Lspl
<i>L. hertigi</i> ^b	MCOE/PA/65/C8

La position taxonomique des souches dont le sous-genre n'est pas précisé est à l'étude. Des informations à jour au sujet des souches de référence et de leur codage peuvent être obtenues sur le site du Réseau international des leishmanies : <http://leishnet.net/>

^a Génome séquencé au Wellcome Trust Sanger Institute

^b Présence chez l'Homme non établie

ment par le premier laboratoire et qui doit faire définitivement partie du code, sans être remplacée par un numéro de cryobanque. La liste de ces codes figure à l'annexe 1. Pour désigner l'animal hôte, on utilisera le nom scientifique et non pas le nom vulgaire. La première lettre du premier élément du code (animal sur lequel la souche a été isolée) se rapporte à la classe de cet animal (par exemple M pour Mammifères, I pour Insectes). Les trois lettres suivantes représentent le nom du genre dans le cas des mammifères (par exemple MHOM pour Homo) et le nom de l'espèce pour les phlébotomes (par exemple IFLA pour *flaviscutellata*). Quand l'identité de l'hôte n'est pas connue au moment de l'enregistrement, le code relatif à l'hôte se réduit à M000 pour un mammifère et à I000 pour un insecte vecteur. Quand le système ci-dessus aboutit à deux codes identiques, on modifie la troisième lettre. Jusqu'en 2000, c'est-à-dire pour le vingtième siècle, l'année de l'isolement est indiquée par les deux derniers chiffres de ladite année. À partir de 2000, il faut obligatoirement indiquer les quatre chiffres désignant l'année afin qu'il n'y ait pas de confusion avec les données manquantes, qui sont notées 00.

2.3.3 **Méthodes d'identification**

Identification iso-enzymatique

La plus utilisée des méthodes biochimiques est l'analyse des iso-enzymes par électrophorèse (méthode MLEE ou *multilocus enzyme electrophoresis*). Cette méthode constitue encore la méthode de référence en matière d'identification car elle repose sur un grand nombre d'isolements de chaque groupe taxonomique qui sont définis sur le plan épidémiologique. Divers centres ont établi des méthodes normalisées. Sur le plan technique, ses principaux inconvénients tiennent à la nécessité d'isoler les parasites en culture et au petit nombre de centres qui pratiquent actuellement le typage des iso-enzymes. L'efficacité de la méthode repose sur le nombre de systèmes enzymatiques analysés et sur sa reproductibilité dans les différents centres (voir l'annexe 1, tableau A.1.3).

Identification moléculaire

Des techniques plus rapides et plus fiables vont probablement remplacer la MLEE dans l'avenir. Ces techniques ont l'avantage d'être directement applicables aux échantillons biologiques, ce qui évite de cultiver les parasites. Les méthodes basées sur les gènes ménagers permettent d'établir des relations phylogénétiques. Des techniques fondées par exemple sur le séquençage, l'étude du polymorphisme de longueur des fragments de restriction ou du polymorphisme de conformation monocaténaire sont utilisées pour l'identification de tel ou tel isolement à des fins de traçabilité moléculaire et peuvent être utilisées pour des enquêtes sur des flambées, l'étude de la dispersion des souches dans différentes niches ou l'implication de certains réservoirs ou

vecteurs dans le cycle de transmission. Les principaux inconvénients de ces techniques tiennent à l'absence de normalisation d'un laboratoire à l'autre et à une corrélation insuffisante avec les résultats du typage iso-enzymatique.

Services d'identification

Les isolements proviennent soit de projets de recherche, soit des services de lutte antileishmanienne et de leurs unités cliniques, entomologiques et zoologiques. Avant que du matériel biologique soit envoyé à un centre pour identification, il faut se mettre d'accord sur le nombre de souches qui peuvent être manipulées et sur le mode d'expédition. Un « accord officiel de transfert de matériel biologique » doit être conclu entre les parties concernées. L'expédition doit se faire conformément aux règles internationales de sécurité relatives au transport de substances infectieuses (triple emballage). Chaque souche expédiée doit être accompagnée d'un formulaire dûment rempli.

Cryobanques

Il faut disposer d'installations de cryoconservation suffisamment importantes pour permettre le stockage des isolements et, ultérieurement, leur distribution aux chercheurs (voir l'annexe 2). La gestion de ces banques exige beaucoup de temps et de moyens de sorte que le matériel déposé doit être accompagné de renseignements circonstanciés. Au cours de ces dernières années, certaines collections de laboratoires se sont transformées en centres d'informations biologiques, avec des règles particulières : tenue d'un catalogue pour l'accès à l'information, système pour la prise en charge de la qualité et traçabilité du matériel biologique. Toute demande de matériel biologique doit être faite dans un but bien déterminé et émaner de laboratoires disposant de l'équipement voulu pour assurer la conservation des stocks pendant la durée de l'étude. Les banques d'identification doivent détenir toutes les souches de référence de l'OMS ainsi que les souches étalons correspondant aux nouvelles unités taxonomiques décrites. Le matériel biologique ne peut être expédié qu'après signature d'un accord de transfert qui en définit les conditions d'utilisation.

2.3.4 **Taxonomie**

Diverses classifications ont été utilisées pour le genre *Leishmania*. Celles qui ont été proposées entre 1916 et 1987 étaient des classifications linnéennes monothétiques basées sur quelques caractères hiérarchiques. Ces systèmes ont évolué vers une classification consistant à diviser le genre *Leishmania* en deux sous-genres,² à savoir *Leishmania*, présent à la fois dans l'Ancien Monde et dans le Nouveau Monde, et *Viannia*, confiné au Nouveau Monde.

² Lainson R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution. In : Peters W, Killick-Kendrick R, eds. *The leishmaniasis in biology and medicine*. Londres, Academic Press, 1987 : 1-120.

Depuis les années 1980, on utilise également les classifications d'Andanson qui sont basées sur un certain nombre de caractères pondérés de manière similaire, sans notion de hiérarchie. Au départ, ces classifications étaient phénotypiques. On considère que les iso-enzymes sont différentes formes alléliques d'un gène et les variations enzymatiques au niveau d'un locus donné peuvent s'interpréter comme une mutation qui s'est produite au cours de l'évolution. Ultérieurement, les classifications phylogénétiques ont révélé l'existence de relations de parenté entre les différentes espèces de leishmanies, comme cela a été confirmé en utilisant divers marqueurs moléculaires. Ces méthodes ont confirmé la subdivision en deux sous-genres établie par Lainson et Shaw et la concordance a permis de valider les critères d'identification extrinsèques et intrinsèques. La position taxonomique des espèces actuellement décrites chez l'Homme est indiquée au tableau 1, paragraphe 2.1.1. Un certain nombre d'espèces non décrites qui, pour une partie d'entre elles, sont responsables de maladies chez l'Homme, sont en cours d'étude.

2.4 Hôtes réservoirs

On peut faire entrer les leishmanioses dans deux grandes catégories en fonction de l'origine de l'infestation humaine : les leishmanioses zoonosiques pour lesquelles les hôtes réservoirs sont des animaux sauvages et des animaux commensaux ou domestiques, et les leishmanioses anthroponosiques pour lesquelles le réservoir est constitué par l'Homme. Si chaque espèce de leishmanies se range généralement dans l'une ou l'autre de ces catégories, on observe tout de même quelques exceptions. Par exemple, la leishmaniose cutanée provoquée par *L. tropica* est habituellement anthroponosique mais dans certains foyers, elle provient non pas de sujets humains, mais d'animaux. Inversement, l'Homme peut constituer une source occasionnelle d'infestation dans plusieurs formes de leishmaniose cutanée qui sont habituellement zoonosiques.

2.4.1 Définition

Le système écologique au sein duquel une espèce leishmanienne se maintient indéfiniment est normalement constitué d'une ou d'un petit nombre d'espèces de phlébotomes vecteurs et d'une ou plusieurs espèces de vertébrés constituant les hôtes réservoirs. En général, il n'y a qu'un hôte réservoir principal pour une espèce déterminée de leishmanie dans un foyer donné, mais d'autres mammifères de la même région peuvent être infestés et ils jouent alors le rôle d'hôtes mineurs accidentels. Les hôtes mineurs peuvent contribuer dans une certaine mesure au maintien du système et, à l'occasion, faire sortir le parasite de son foyer enzootique et le rapprocher de l'Homme, encore que ce type de liaison soit rare dans la transmission des leishmanies.

Les hôtes accidentels sont des mammifères qui, bien qu'infestés, ne jouent aucun rôle dans le maintien du système.

2.4.2 **Aspects généraux de la capacité à servir de réservoir**

Les mammifères domestiques ou sylvestres parasités par des leishmanies peuvent manifester ou non des signes patents d'infestation. Souvent, il n'existe que relativement peu d'amastigotes au niveau de la peau ou des viscères et la réponse manifestée par l'hôte est minime ou absente. Cependant, certains mammifères tels que les chiens, qui sont les hôtes réservoirs de la leishmaniose viscérale due à *L. infantum*, peuvent à la longue être tués par l'infestation. Chez le chien, les parasites sont abondants dans les viscères et le derme à partir desquels les vecteurs s'infestent facilement. La localisation des leishmanies dans les viscères et le derme de l'hôte réservoir ne correspond pas forcément à la localisation chez l'Homme. Par exemple, *L. guyanensis* infeste les viscères du paresseux avec une atteinte cutanée minime, alors que la même infestation chez l'Homme se caractérise par des lésions cutanées.

2.4.3 **Reconnaissance du caractère d'hôte réservoir**

La simple présence d'une infestation chez une espèce donnée de mammifère, même lorsqu'elle touche un grand nombre de sujets, ne signifie pas forcément que l'espèce en question constitue un hôte réservoir. Pour que la qualité de réservoir soit officiellement reconnue à un hôte, il faut démontrer que la population parasitaire dépend de ce mammifère particulier pour se maintenir à long terme. Cela exige des études écologiques poussées. En général, il est impossible d'incriminer en toute objectivité un animal donné en tant qu'hôte et les conclusions formulées découlent de l'accumulation d'observations fondées sur les critères ci-après :

- Un hôte réservoir doit avoir un effectif et une longévité suffisants pour fournir aux phlébotomes une source de nourriture abondante.
- Des contacts intenses sont nécessaires entre l'hôte et le phlébotome. C'est ainsi que de nombreux hôtes réservoirs de l'Ancien Monde sont des animaux grégaires qui offrent des habitats appropriés (des terriers par exemple) aux phlébotomes vecteurs. Un phlébotome qui a piqué un hôte réservoir a donc de bonnes chances d'en piquer un autre par la suite et de transmettre ainsi le parasite au sein de la population d'hôtes réservoirs.
- La proportion des individus infestés au cours de leur vie doit être élevée, parfois plus de 20 %, encore que la prévalence puisse varier de manière importante selon la saison.

- Il faut que l'infestation chez l'hôte réservoir dure suffisamment longtemps et qu'elle soit suffisamment non pathogène pour que les parasites survivent à une saison où il n'y a pas de transmission.
- Il faut que les parasites soient présents dans la peau ou le sang en nombre suffisant pour passer dans l'organisme du phlébotome (voir section 2.5.3).

Il est nécessaire que les parasites présents chez les hôtes réservoirs soient les mêmes que ceux qui infestent l'Homme et il faut donc que les parasites soient formellement identifiés (voir section 2.3). Même si les méthodes moléculaires sont utiles à l'examen d'un grand nombre d'animaux, il est essentiel d'isoler et d'identifier formellement les parasites pour pouvoir procéder à une description qualitative du système.

Le statut de certains hôtes est encore mal établi, notamment dans le cas des renards, des chacals, des blaireaux et des rats en ce qui concerne le maintien des foyers de *L. infantum*. On est de plus en plus fondé à penser que le chat domestique puisse contribuer au maintien de *L. infantum* et que le chien puisse, de son côté, jouer un rôle important dans la leishmaniose cutanée en Amérique du Sud. Il importe que l'on puisse examiner de nombreux spécimens de l'animal supposé jouer le rôle de réservoir, en connaître la bionomie, isoler les parasites et les identifier formellement. L'identification précise des hôtes réservoirs est essentielle et il faut obtenir l'avis de spécialistes appartenant à un centre zoologique approprié.

2.4.4 **Les sujets humains en tant qu'hôtes réservoirs**

L'Homme est directement impliqué en tant que hôte réservoir dans deux formes de la maladie : la leishmaniose viscérale due à *L. donovani* et la leishmaniose cutanée due à *L. tropica*. L'Homme a également joué le rôle de réservoir dans certaines flambées dues à *L. braziliensis*, *L. guyanensis* et *L. panamensis*. Pour l'instant on ignore quel pourrait être le rôle des individus présentant une infestation asymptomatique dans le cycle de la transmission. On sait que les sujets présentant une infection concomitante par le VIH sont très infectieux pour les phlébotomes et pourraient, dans certaines régions, jouer un rôle dans la transmission. Parmi les formes de leishmaniose provoquées par *L. donovani*, la leishmaniose viscérale et la LDPKA sont des sources d'infestation des phlébotomes de sorte que les cas doivent être activement recherchés et traités. Il en va de même des formes récidivantes de leishmaniose cutanée dues à *L. tropica*. En outre, il est possible que l'Homme joue le rôle de réservoir dans la leishmaniose due à *L. major* ainsi que dans un certain nombre de formes strictement cutanées due à *L. infantum*, par suite de l'évolution torpide des lésions. Plusieurs espèces de

leishmanies peuvent coexister à l'intérieur d'un même foyer, provoquant des formes cliniques apparemment identiques alors qu'elles relèvent de cycles épidémiologiques différents. Dans la Péninsule arabique, par exemple, *L. donovani* et *L. infantum* sont présentes à l'intérieur des mêmes foyers, la première uniquement chez l'Homme et la seconde à la fois chez l'Homme et le chien. Cela montre bien qu'il est nécessaire d'identifier exactement les parasites en cause (voir section 2.3.3).

2.4.5 **Hôtes réservoirs animaux domestiques et péri-domestiques**

Les chiens constituent l'un des principaux réservoirs de *L. infantum*. Ils sont parfois également parasités par d'autres espèces de leishmanies et leur rôle dans ces infestations est probablement plus qu'accidentel. Étant donné la vaste distribution de *L. infantum*, les situations sont souvent contrastées, selon qu'il s'agit de chiens domestiques, errants ou revenus à l'état sauvage et selon la place de cet animal dans la société. La découverte récente, tant dans l'Ancien Monde que dans le Nouveau Monde, de foyers de leishmaniose canine alors qu'aucun cas humain n'avait été notifié, montre combien le parasite est répandu. Cela tient non seulement au déplacement des animaux mais aussi au fait que *L. infantum* possède une grande capacité d'adaptation à des vecteurs appartenant à des espèces, à des sous-genres et même des genres différents. On a montré que des chiens asymptomatiques naturellement infestés pouvaient facilement infester des phlébotomes dans des conditions expérimentales (xénodiagnostic). Il ne faut donc pas sous-estimer le rôle éventuel de ces animaux dans le cycle de transmission, étant donné que plus de 50 % des chiens parasités sont des porteurs asymptomatiques. Il existe une certaine transmission intercanine directe, sans l'intervention du phlébotome; reste à savoir quelle en est l'importance.

Dans les Amériques, on a découvert des chiens, des chevaux, des ânes et des mules infestés dans un certain nombre de foyers de *L. braziliensis*. On a également trouvé des chiens parasités par *L. panamensis* et *L. peruviana*. Il ne faut pas négliger le rôle éventuel de ces animaux en tant que sources d'infestation. Des cas de leishmaniose canine provoquée par *L. infantum* se sont produits dans des élevages de chiens courants de plusieurs États de l'est des États-Unis, sans pour l'instant qu'on ait signalé d'infestations humaines. *Lutzomyia shannoni* qui est présent aux États-Unis pourrait être un vecteur ; on a montré expérimentalement que *L. infantum* était capable de se développer dans l'organisme de ce phlébotome et des promastigotes ont été trouvés chez des spécimens capturés dans leur milieu naturel. Cela étant, on n'a pas pu prouver qu'il y avait eu transmission vectorielle chez ces chiens courants.

2.4.6 **Hôtes réservoirs sauvages de l'Ancien Monde**

Canidés non domestiques

Un certain nombre de canidés sauvages - renard (genre *Vulpes*), chacal (*Canis aureus*), loup (*Canis lupus*) et chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*) - se sont révélés porteurs de *L. infantum* aussi bien dans l'Ancien que dans le Nouveau Monde. On a avancé l'hypothèse que ces animaux pourraient servir de réservoirs mais cela n'a pas encore été entièrement prouvé.

Rongeurs et divers autres animaux

La structure du réservoir varie selon les foyers et il faut la déterminer avec soin avant de prendre des mesures de lutte. La grande gerbille, *Rhombomys opimus*, constitue l'hôte réservoir primaire de *L. major* dans les steppes de l'Asie centrale. L'imagerie par télédétection à haute résolution permet facilement de repérer les colonies de cette espèce sur de vastes étendues, parallèlement à des observations au sol. Les leishmanies qui parasitent *R. opimus* ne sont toutes infestantes pour l'Homme (c'est le cas par exemple, de *L. gerbilli*), de sorte qu'il est nécessaire d'identifier avec soin les parasites dans chaque lieu avant de se lancer dans des opérations de lutte.

Psammomys obesus, le principal réservoir de *L. major* en Asie de l'Ouest et en Afrique du Nord, se nourrit presque exclusivement des feuilles et des tiges de plantes de la famille des chénopodiacées. Dans les zones arides, la plupart des espèces de chénopodiacées sont halophiles et poussent dans les vallées de cours d'eau asséchés. La distribution de *P. obesus* se limite essentiellement à ces biotopes, mais on le trouve également dans les champs de céréales, sur les talus ou des jachères où il se nourrit de chénopodiacées cultivées (genre *Atriplex*) ou adventices (*Anabasis articulata*).

Plusieurs autres espèces du genre *Meriones*, de même que *Tatera indica* et également *Nesokia indica*, présentant des caractéristiques écologiques et éthologiques différentes interviennent dans le maintien de *L. major*, ce qui montre une fois de plus l'importance d'une identification exacte et d'une bonne analyse écologique avant toute autre mesure. Dans les zones semi-arides du Maghreb, *Meriones shawi* se nourrit de céréales et de légumes. Dans les oasis subsahariennes, la même espèce a un comportement tout à fait différent; elle se nourrit de déchets divers et peut même être coprophage lorsqu'elle est en contact étroit (péridomestique) avec l'Homme, ce qui explique que de graves épidémies aient éclaté dans ces régions. On soupçonne les espèces des genres *Mastomys* et *Tatera* d'être des réservoirs de leishmaniose viscérale au Sénégal et au Soudan.

Damans

Deux espèces de damans, à savoir *Procavia capensis* et *Heterohyrax brucei* sont des hôtes réservoirs de *L. aethiopica* en Afrique orientale. L'un d'eux est soupçonné de constituer le réservoir d'une espèce de leishmanie de Namibie qui n'a pas encore reçu de nom et de *L. tropica* dans le nord d'Israël et peut-être aussi en Arabie saoudite.

2.4.7 **Hôtes réservoirs sauvages du Nouveau Monde**

Canidés non domestiques

Le renard crabier (ou renard des savanes), *Cerdocyon thous*, est couramment parasité par *L. infantum*. Cet animal fait souvent des incursions dans des villages où il se contamine sans doute au contact des chiens du lieu. On étudie encore quel peut être son rôle, en tant qu'hôte réservoir mineur, dans le système qui assure le maintien de *L. infantum*.

Paresseux

Plusieurs espèces de paresseux constituent d'importants hôtes réservoirs de différentes espèces de leishmanies. *Choloepus didactylus* est un réservoir important de *L. guyanensis* au Brésil et en Guyane française ; il entretient la zoonose en canopée. Cette même espèce est également un hôte réservoir de *L. shawi* dans la région amazonienne. *Choloepus didactylus* est le réservoir primaire de *L. panamensis* au Brésil, en Colombie, au Costa Rica et au Panama; *Bradypus griseus* est aussi un hôte réservoir de *L. panamensis* au Costa Rica et au Panama tandis que *B. infuscatus* serait également infesté par *L. panamensis* sans toutefois que son importance dans le cycle zoonosique soit bien établie. Dans certaines régions du Panama, 19,3 % des paresseux de l'espèce *C. hoffmanni* se sont révélés infestés. Le parasite était présent dans la peau, le sang, la moelle osseuse, le foie et la rate.

Petit fourmilier

Tamandua tetradactyla, qui est un fourmilier arboricole, joue un rôle important dans le cycle de transmission de *L. guyanensis* au Brésil. On a avancé que cet animal nomade serait responsable de la diffusion du parasite.

Opossums

Didelphis marsupialis est un hôte réservoir secondaire de *L. guyanensis* et de *L. infantum*. Selon certains auteurs, il serait un hôte réservoir primaire dans la forêt primaire perturbée par l'activité humaine (61,9 % des spécimens se sont révélés infestés dans l'État des Amazonas au Brésil), mais ce n'est pas le cas en ce qui concerne le cycle zoonosique naturel. Cet opossum

joue également le rôle d'hôte secondaire de *L. amazonensis* et s'est révélé porteur d'une infestation leishmanienne en Colombie, dans un lieu où la leishmaniose viscérale est endémique. De même, on a constaté au Brésil que *D. albiventris* est infesté par *L. peruviana* et par une leishmanie provisoirement identifiée à *L. infantum*.

Procyonidés

On a occasionnellement fait état d'infestations par *L. panamensis* chez *Potos flavus*, *Nasua nasua* et *Bassaricyon gabbii*.

Rongeurs

Proechimys guyanensis et *Proechimys cuvieri* sont des hôtes accidentels de *L. guyanensis* et constituent le réservoir primaire de *L. amazonensis*. Plusieurs espèces de rongeurs comme *Oryzomys*, *Nectomys* et *Dasyprocta* peuvent jouer le rôle d'hôtes secondaires de *L. amazonensis*, parfois en présentant, malgré l'infestation, une peau apparemment saine. Au Brésil, des rats épineux (genre *Proechimys*) parasités par *L. amazonensis* se rencontrent dans les pinèdes. De nombreuses espèces de rongeurs terrestres interviennent dans le cycle de transmission de *L. mexicana*. Les espèces du genre *Otodylomys* sont les hôtes primaires au Belize et dans la péninsule du Yucatan au Mexique. *Heteromys*, *Nyctomys* et *Sigmodon* spp. sont des hôtes secondaires.

Leishmania braziliensis a été isolée sur des rongeurs (*Akodon*, *Bolomys*, *Nectomys*, *Rattus*) et identifiée dans divers États du Brésil par des méthodes moléculaires chez un certain nombre d'autres petits mammifères terrestres, notamment des marsupiaux. Cette observation montre que les sources d'infestation sont constituées d'une mosaïque de petits mammifères. L'incidence des infestations révélées par la PCR indique que c'est la niche écologique qui détermine la principale de leur source. Rien ne permet de dire qu'il existe un cycle enzootique arboricole pour *L. braziliensis* et tous les vecteurs avérés ont été trouvés au niveau du sol dans les zones d'endémie.

2.5 Vecteurs

2.5.1 Taxonomie

Il n'y a pas de consensus sur la classification générique et supragénérique des phlébotomes, mais la position taxonomique des espèces de l'Ancien Monde est généralement admise et moins controversée que celle des espèces du Nouveau Monde. Pendant de nombreuses années, on n'a reconnu que trois genres dans le Nouveau Monde : *Phlebotomus*, *Sergentomyia* et *Chinius*. Quelques autres ont reçu un nom ou sont sur le point d'en recevoir un, mais on ne sait pas quelle est leur importance sur le plan médical. Pour les phlébotomes néotropicaux, la plupart des chercheurs se conforment à la classi-

fication de Lewis révisée par Young et Duncan, qui reconnaît trois genres, 15 sous-genres et 11 groupes d'espèces. Ce système a été critiqué pendant des décennies parce qu'il ne révèle pas les relations évolutives entre espèces, en particulier celles de l'important genre *Lutzomyia*.³ Plusieurs révisions ont été proposées mais aucune n'a fait l'objet d'un accord général. Les deux plus récentes, qui sont les plus complètes, sont celles de Galati⁴ dont la seconde révision répertorie les 464 espèces de phlébotomes néotropicaux classées en 22 genres, 20 sous-genres, 3 groupes d'espèces et 28 séries. Bien que cette classification constitue un progrès important, elle n'est pas définitivement admise et d'autres changements sont prévisibles. L'une des difficultés tient au fait que les femelles d'un cinquième des espèces d'Amérique latine n'ont pas été décrites.

Même s'il existe des phlébotomes d'autres genres qui piquent l'Homme, les seuls vecteurs démontrés de maladie humaine sont les espèces du genre *Phlebotomus* dans L'Ancien Monde et du genre *Lutzomyia* (au sens de Young) dans le Nouveau Monde (voir section 2.5.4). L'hypothèse selon laquelle la leishmaniose serait transmise par la piqûre d'invertébrés hématophages autres que les phlébotomes (par exemple des puces ou des tiques) ne repose sur aucune donnée expérimentale convaincante.

Les questions qui se posent encore au sujet du statut de certaines espèces qui sont des vecteurs démontrés sont en passe d'être résolues grâce à des critères d'identification basés sur de nouveaux caractères morphologiques et aux techniques de la biologie moléculaire (voir section 2.5.2). L'espèce la mieux étudiée est *L. longipalpis*, dont les populations brésiliennes sont désormais considérées comme des formes étroitement apparentées. *Phlebotomus argentipes*, vecteur de la leishmaniose viscérale dans le nord-est du sous-continent indien, est présent dans de nombreux pays d'Asie qui sont exempts de la maladie ; en s'appuyant sur des différences entre des populations bien définies sur le plan géographique et tenant à la morphologie et aux hydrocarbures cuticulaires, on a émis l'hypothèse que cette espèce serait composée de deux populations au moins, peut-être des espèces jumelles dotées de capacités vectorielles distinctes. De nouvelles études portant sur la morphologie des conduits des spermathèques donnent à penser que les sous-espèces antérieurement reconnues comme appartenant à *P. major*, vecteur de la leishmaniose viscérale zoonosique de l'Ancien Monde seraient des espèces allopatriques (*P. major*, *P. neglectus*, *P. syriacus*, *P. wui* et éventuellement, *P. krimensis*).

³ Young, D.G. & M.A. Duncan, 1994. Guide to the Identification and Geographic distribution of *Lutzomyia* sandflies in Mexico, the West Indies, Central and South America (Diptera : Psychodidae). *Mem.American Entomol.Inst.*, 54: 1-881.

⁴ Galati, 2003 E.A.B. Galati, Classificação de Phlebotominae. In : *Flebotomíneos do Brasil*, sous la direction de E.F. Rangel & R.Lainson, FIOCRUZ, Rio de Janeiro (2003), pp.23-51.

2.5.2 **Critères d'identification**

Les caractères morphologiques constituent encore le moyen le moins coûteux, le plus utilisé et le plus commode pour distinguer les espèces de phlébotomes. Un grand nombre de mâles, mais pas tous, peuvent être identifiés uniquement d'après leur morphologie, mais il est souvent plus difficile d'identifier les femelles, qui pour certaines, sont des vecteurs démontrés. Un progrès a toutefois été accompli, à savoir la reconnaissance des femelles de l'Ancien Monde appartenant au sous-genre *Larroussius* - qui comporte des vecteurs importants - par l'examen de la morphologie de la partie distale des conduits des spermathèques. On est également parvenu à identifier les femelles d'après l'aspect de l'armature de leur atrium génital. Cette méthode n'est pas applicable à tous les groupes, mais on peut, grâce à ce critère, distinguer des espèces étroitement apparentées de *Phlebotomus* et de *Lutzomyia*.

La chromatographie en phase gazeuse des hydrocarbures cuticulaires et l'électrophorèse des iso-enzymes se sont révélées utiles, par le passé, pour identifier des femelles morphologiquement indiscernables appartenant à des espèces apparentées. Ces techniques sont toutefois désormais supplantées par l'analyse de l'ADN qui permet de mesurer les différences génétiques entre des populations constituées d'espèces étroitement apparentées et révèle également les relations évolutives. Ces nouvelles méthodes ne permettent pas de résoudre tous les problèmes de taxonomie; il faut encore et toujours faire preuve de discernement pour décider s'il est justifié de considérer que des phlébotomes similaires sur le plan morphologique peuvent être reconnus comme appartenant à une espèce différente.

2.5.3 **Biologie**

Chaque espèce de phlébotome possède une biologie complexe qui lui est propre et recouvre tous les aspects de la reproduction, du mode d'alimentation, de la dispersion et des autres activités ayant un retentissement direct sur l'épidémiologie de la leishmaniose et la lutte antivectorielle.

Stades préimaginaux

La figure 2 représente schématiquement le cycle biologique d'un phlébotome. Les œufs, les larves et les nymphes se développent dans des microbiotopes humides riches en matières organiques ; ces stades ne sont pas aquatiques. Il est difficile d'indiquer avec précision les périodes de développement des différents stades car elles dépendent de la température ambiante, une température basse provoquant un allongement et une température élevée un raccourcissement de la durée de ces périodes. Au laboratoire, les œufs éclosent habituellement en 7 à 10 jours. Le développement de la larve prend au moins 3 semaines avant la nymphose. Le phlébotome adulte émerge de la

nymphes au bout de 10 jours, avec prédominance des mâles au début. Les espèces paléarctiques hivernent sous la forme de larves du quatrième instar en diapause, alors que sous les climats plus chauds et humides, la diapause se produit au stade de l'œuf. Les stades préimaginaux sont notoirement difficiles à localiser dans le milieu naturel et on ignore où se trouvent les gîtes larvaires de la plupart des vecteurs. Dans les régions néotropicales, on est fondé à penser que le sol des zones de forêt peu denses constitue, de façon générale, un lieu de reproduction habituel pour les espèces sylvoicoles. Au Venezuela, on a trouvé des larves de *Lu. youngi* dans des plantations de cafés, ce qui indique que les gîtes larvaires de certains vecteurs ne souffrent guère des changements que subit leur habitat forestier. En Inde, *P. argentipes* se reproduit dans les abris du bétail, les œufs étant déposés au-dessus du niveau maximal atteint par les eaux de crue lors des inondations saisonnières. *P. papatasi* se reproduit dans des terriers de gerbilles.

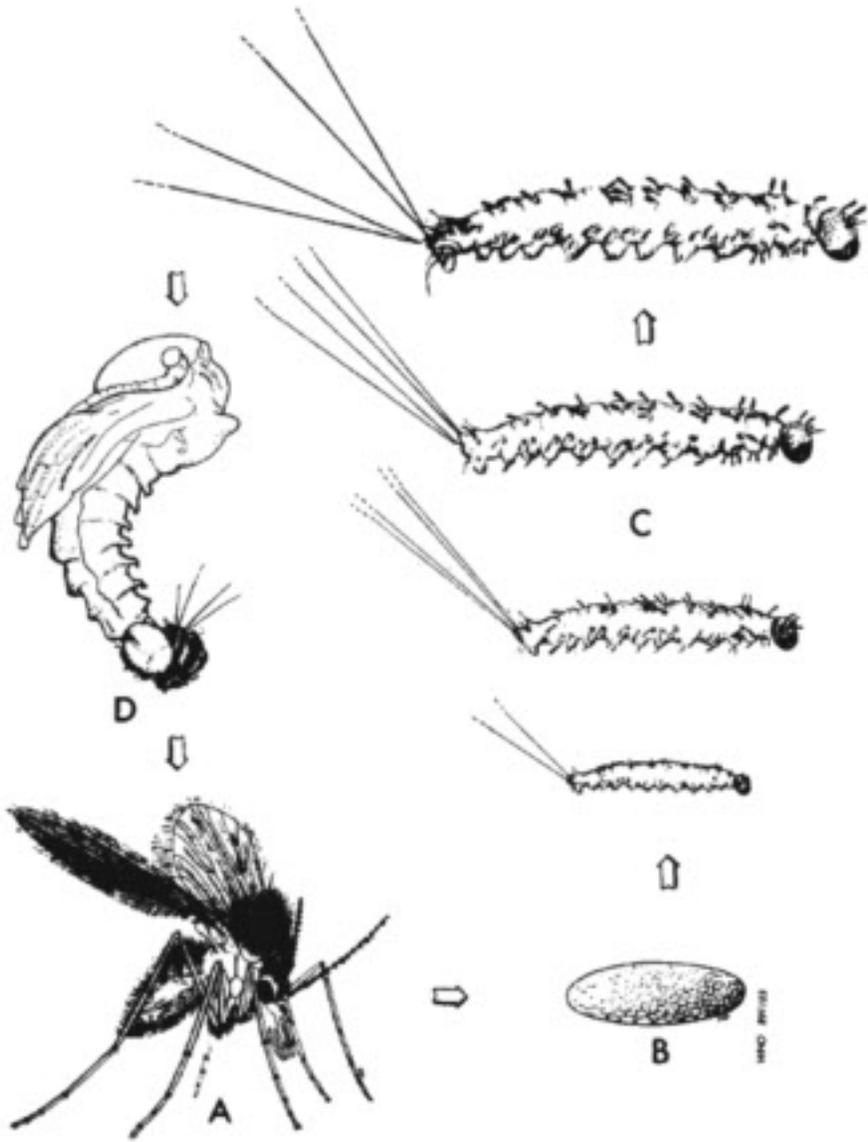
Mode d'accouplement

Certains phlébotomes néotropicaux, voire la totalité d'entre eux, reconnaissent leurs partenaires grâce aux phéromones ou au « chant » qu'émet le mâle en faisant vibrer ses ailes. On n'a pas mis en évidence de phéromones ou de chants similaires pour les espèces du genre *Phlebotomus*, mais les mâles d'une espèce de ce genre (*P. duboscqi*) montent sur la femelle sans copuler, après quoi cette dernière accepte l'accouplement. Les mâles de certaines espèces (*Lu. longipalpis*, *Lu. migonei* et *P. argentipes*) attendent sur l'hôte que la femelle vienne prendre son repas de sang, puis ils lui font la cour en effectuant une parade nuptiale appelée comportement de *lek* (terme suédois). Les mâles des autres espèces (par ex. *P. ariasi*) peuvent ne jamais se montrer sur l'hôte mais s'accouplent avec les femelles une fois qu'elles sont gorgées. Il y a deux espèces néotropicales (*Lu. mamedei* et *Lu. maruaga*) qui sont parthénogénétiques et autogènes.

Mode d'alimentation

Il arrive que l'on voie des mâles dont l'estomac contient du sang, mais comme leurs pièces buccales sont trop peu développées pour percer la peau, on suppose que ce sang a été prélevé sur une plaie cutanée. Ils ne jouent aucun rôle dans la transmission. Chez les femelles de presque toutes les espèces de phlébotomes, un repas de sang est indispensable au développement de l'œuf. L'autogenèse (développement des œufs en l'absence d'un repas de sang) existe chez quelques espèces lors de la première ponte ; par la suite, un repas de sang est essentiel pour les pontes ultérieures. Pour les femelles appartenant à des espèces qui ne sont pas autogènes, on peut savoir si elles se sont gorgées au préalable en examinant les ovarioles à la recherche de follicules éclatés (technique de Polovodova pour la détermination de l'âge ovarien).

Figure 2.
Cycle biologique schématique du phlébotome (échelle non respectée)



Les résultats de ces observations peuvent donner des renseignements sur l'âge physiologique d'une population de phlébotomes à différentes époques de l'année et indiquer quel est le meilleur moment pour aller à la recherche des individus infestés, lorsqu'il y a une proportion maximale de femelles pares qui, par conséquent, ont eu au moins un repas de sang.

Les préférences trophiques des vecteurs pour les différents vertébrés varient selon l'espèce et selon les hôtes disponibles. Lors du repas de sang, de la salive et des protéophosphoglycanes parasitaires sont introduits dans l'organisme de l'hôte et l'on pense que ces substances jouent un rôle dans l'installation des leishmanies au niveau de la peau du vertébré. Toutefois lorsque les piqûres non infestantes sont en grand nombre, elles suscitent la production d'anticorps dirigés contre les protéines salivaires, anticorps dont le titre va s'accroissant et qui peuvent modifier le cours des infestations ultérieures.

Les repas de sucre apportent aux phlébotomes l'énergie dont ils ont besoin et ils sont importants pour le développement des parasites dans leur intestin. Longtemps mystérieuse, l'origine de ces repas est maintenant connue depuis qu'on sait que les phlébotomes mâles et femelles de nombreuses espèces (par ex. *P. ariasi*, *P. perniciosus*, *P. perfiliewi*, *Lu. longipalpis*, *Lu. peruensis*) se nourrissent du miellat d'aphididés. Au moins une espèce (*P. papatasi*) est capable de percer le revêtement de certaines plantes pour en puiser le suc; par ailleurs, même si l'on n'a pas trouvé de nectar de fleur dans des spécimens capturés dans la nature, on sait que *Lu. longipalpis* se nourrit sur des fleurs au laboratoire. On ignore quelle est l'importance relative des différents sucres dans le cycle biologique des leishmanies chez leur vecteur.

Lieux de repos

Au cours de la journée, les phlébotomes se reposent dans des niches relativement fraîches et humides : chambres à coucher, latrines, caves, étables, fissures dans les murs, les rochers ou le sol, végétation épaisse, trous et contreforts d'arbres, terriers de rongeurs et autres mammifères, nids d'oiseaux et termitières. En fonction des habitudes des différentes espèces, il y a des endroits où la collecte de phlébotomes est des plus faciles. Les femelles de nombreuses espèces sont plutôt exophages (elles piquent à l'extérieur) et exophiles (elles se reposent à l'extérieur pendant la maturation des œufs) et on ne peut pas les combattre par des pulvérisations d'insecticide sur les murs intérieurs des habitations. D'autres espèces en revanche sont endophiles (elles se reposent à l'intérieur pendant la maturation des œufs) et peuvent donc être attaquées de cette manière.

Oviposition

Des études portant sur des élevages de phlébotomes montrent que le temps qui s'écoule entre le repas de sang et l'oviposition varie selon l'espèce et la température ambiante. Dans le milieu naturel, cette durée n'est connue que pour une seule espèce (*P. ariasi*) : 6 jours lors d'une étude par marquage-lâcher-recapture de femelles gorgées. Le nombre d'œufs pondus dépend de l'importance du repas de sang et peut atteindre 200. Chez les femelles de

certaines espèces, il y a concordance gonotrophique (les ovaires se développent lorsqu'un repas de sang est digéré et la femelle ne se gorge pas une seconde fois pendant le cycle de ponte ; c'est le cas par exemple de *P. perniciosus*, de *P. ariasi* et de *P. orientalis*), alors que chez d'autres, il y a discordance gonotrophique (pas de relation entre la digestion d'un repas de sang et le développement des œufs; par ailleurs plus d'un repas de sang peut être pris pendant un cycle de ponte : c'est le cas de *Lu. longipalpis*, de *P. argentipes* et de *P. papatasi*). Lorsqu'on dissèque des femelles présentant une discordance gonotrophique qui ont été capturées dans la nature, on constate couramment la présence de deux repas de sang à un stade différent de la digestion et l'analyse des repas de sang révèle une certaine proportion de repas mixtes. On peut penser que ces différences influent sur la compétence vectorielle en ce sens que des vecteurs ne présentant pas de concordance gonotrophique ont des contacts plus fréquents avec les hôtes vertébrés que ceux chez qui existe une telle concordance.

Longévité

Lors d'une étude sur *P. ariasi* par marquage-lâcher-recapture réalisée en France, des phlébotomes ont été recapturés jusqu'à 29 jours après le lâcher. Bien qu'il n'ait pas été possible de calculer leur espérance de vie du fait qu'on ignorait l'âge des phlébotomes au moment du marquage, cette observation incite à penser que le nombre de 1,54 cycles ovariens (~ 9 jours) obtenu en examinant les follicules éclatés dans les ovaires de plus de 10 000 femelles de la même espèce constitue une sous-estimation. On ne possède aucune information sur la longévité des populations sauvages d'autres espèces de phlébotomes. Il est peu probable que les données obtenues au laboratoire reflètent la durée réelle de vie dans la nature.

Vitesse de vol et dispersion

La vitesse de vol des phlébotomes est de l'ordre de 1m/s, soit beaucoup moins que celle des moustiques. Ils sont incapables de voler lorsque la vitesse du vent dépasse cette valeur, ce qui limite leur distance de dispersion. La vitesse du vent augmentant avec l'altitude, les phlébotomes tendent à voler près du sol. La distance de dispersion indique quelles sont les dimensions optimales de la zone tampon nécessaire autour d'un établissement humain ou d'un village. Les données fournies par les études de marquage-lâcher-recapture indiquent que les espèces sylvicoles se dispersent sur des distances plus courtes que les espèces péri-domestiques. Souvent toutefois, ces études sous-estiment cette distance car le nombre de phlébotomes lâchés et l'effectif de l'équipe chargée de la recapture sont limités. *P. ariasi*, qui est une espèce péri-domestique, se déplace couramment de plus de 1 km en une nuit et peut se disperser sur plus de 2 km ; des phlébotomes de l'espèce *P. papa-*

tasi ont été recapturés à 1,5 km du point de lâcher. En revanche, les espèces sylvicoles néotropicales semblent se disperser rarement sur plus de 1 km.

Dynamique des populations

L'échantillonnage d'une population d'une espèce de phlébotome doit être organisé avec soin et se poursuivre sur une longue durée, toujours avec les mêmes méthodes de piégeage. L'efficacité des captures dépend des conditions ambiantes, telles que le vent, la température, la pluie, l'humidité relative, la pression atmosphérique et un clair de lune éventuel. Ces facteurs peuvent modifier le rendement relatif de pièges placés dans des écotopes abrités par rapport à des pièges disposés en terrain découvert. Il est impossible de déterminer l'abondance relative des diverses espèces d'après la proportion de captures car leurs réactions vis-à-vis des pièges peuvent être différentes. On estime que les pièges adhésifs (papier traité à l'huile de ricin) de taille normalisée avec les deux faces du papier découvertes constituent la méthode d'échantillonnage qui comporte le plus faible biais. Dans une étude consacrée à *P. argentipes* en Inde, on a procédé à une comparaison rigoureuse de plusieurs méthodes d'échantillonnage : la capture manuelle s'est révélée la plus fiable. Les espèces endophiles peuvent être capturées le matin de bonne heure sur des draps de coton étendus sur le sol d'une pièce 30 minutes après y avoir pulvérisé un insecticide à action rapide (par ex. du pyrèthre en aérosol).

2.5.4 **Reconnaissance du caractère vectoriel**

Pour un certain nombre de raisons, la plupart des espèces de phlébotomes ne jouent aucun rôle dans la transmission de la leishmaniose : elles peuvent par exemple ne jamais piquer l'Homme ; leur distribution peut être différente de celle de tel ou tel hôte réservoir ; leurs préférences trophiques peuvent ne pas inclure d'hôte réservoir ; il se peut aussi qu'elles soient incapables d'assurer le développement des leishmanies (voir le point 5 ci-dessous). Sur quelque 800 espèces de phlébotomes, 93 seulement sont des vecteurs démontrés ou probables de leishmanies (voir tableaux 4 et 5, paragraphe 4.1); cela dit, la liste des espèces vectrices ne cesse de s'allonger. Dans certains foyers, le ou les vecteurs sont inconnus. L'identification des vecteurs est souvent longue car il est difficile de trouver des phlébotomes naturellement infestés dans leur milieu naturel, sans compter qu'on manque de personnel qualifié et expérimenté. Des progrès importants dans l'identification du parasite *in vivo* ont pu être réalisés grâce à de nouvelles techniques, comme la coloration séquentielle de frottis d'intestin au moyen d'anticorps monoclonaux marqués et l'utilisation de sondes d'ADN sur des empreintes obtenues par écrasement de phlébotomes entiers ou sur des parasites isolés par dissection de l'intestin.

Les critères généralement admis pour déterminer si une espèce est vectrice de leishmanie sont les suivants :

- (1) Le vecteur doit être anthropophile. Le moyen habituel de savoir si une espèce est ou non anthropophile consiste à capturer des phlébotomes la nuit, au moment où ils viennent piquer l'Homme. On peut aussi déterminer la nature des repas de sang frais chez des phlébotomes femelles capturées au repos dans les habitations. On a mis au point un test ELISA sur bandelette réactive et un nécessaire de terrain est en cours d'élaboration.
- (2) Le vecteur doit piquer le ou les hôtes réservoirs. La majorité des leishmanioses sont des zoonoses, de sorte que s'il est confirmé qu'un phlébotome soupçonné d'être un vecteur se nourrit bien en piquant l'hôte réservoir, il y a tout lieu de penser qu'il s'agit effectivement d'un vecteur. Inversement, si l'on constate que les femelles sont rarement, voire jamais attirées par un hôte réservoir, c'est la preuve d'un rôle négatif. Pour déterminer les préférences trophiques des phlébotomes, la meilleure méthode consiste à comparer les captures effectuées au moyen de pièges où différents animaux servent d'appâts. Le piège Disney est utile pour les petits animaux, tandis que pour les gros animaux, on se sert de pièges à tente. L'analyse des repas de sang permet de connaître la gamme des animaux sur lesquels une espèce déterminée se nourrit à l'état naturel (mais elle n'indique pas les préférences).
- (3) Dans son milieu naturel, le vecteur doit être parasité par celles-là même des leishmanies qui parasitent l'Homme. Pour s'en assurer, il faut identifier les parasites provenant des phlébotomes et les comparer aux isolements effectués sur des patients. La méthode habituelle consiste à disséquer les femelles et à identifier les parasites présents dans le mésentéron (voir section 2.3). On compare ensuite les iso-enzymes et l'ADN des parasites en culture à ceux des isolements effectués sur des sujets humains. Cependant, il est difficile, sinon impossible, de cultiver les isolements primaires de certaines espèces de leishmanies, sans compter que la contamination des cultures de parasites issus des phlébotomes par des champignons ou des bactéries entraîne la perte de certains isolements. Au lieu de réaliser une culture directe à partir des phlébotomes, on peut inoculer les promastigotes provenant d'un intestin infesté à des hamsters ou à des souris sensibles de lignée pure. La pratique qui consiste à préparer un broyat de phlébotomes n'est pas recommandée car il est rare que l'on puisse être sûr que le lot de phlébotomes utilisé ne contient que des individus d'une seule et même espèce. Lorsqu'on connaît la leishmanie cible, on peut identifier les promastigotes directement sur le phlébotome par amplification gé-

nique et sondes d'ADN ou encore au moyen d'anticorps monoclonaux. Ces deux techniques peuvent être utilisées sans isolement préalable du parasite en culture. Comme les parasites peuvent être présents dans le repas de sang d'un phlébotome qui n'est pas un vecteur, des résultats positifs obtenus sur des phlébotomes gorgés peuvent être trompeurs. Les résultats les plus significatifs sont ceux qui sont obtenus avec des femelles dont l'estomac ne contient pas de sang non encore digéré.

- (4) Le vecteur doit permettre la prolifération du parasite transmis. Quand les phlébotomes sont infestés par les leishmanies dont ils assurent la transmission dans le milieu naturel, le parasite persiste même après que le repas de sang a été digéré et qu'il est passé dans les excréments. On peut compléter l'étude du taux d'infestation des phlébotomes naturellement parasités par l'examen d'insectes infestés expérimentalement par des repas de sang pris sur un animal infesté (par exemple un chien, un hamster, une gerbille ou un paresseux). Une fois gorgés, les phlébotomes ne sont plus alimentés qu'avec du sucre et sont examinés 7 à 10 jours plus tard. L'idéal serait d'utiliser des phlébotomes élevés en colonies, mais à défaut, on peut se contenter d'observations sur des phlébotomes capturés dans leur milieu naturel. Certaines espèces du genre *Lutzomyia* ont toutefois une capacité vectorielle très étendue puisqu'on a montré que, dans des conditions expérimentales, elles sont capables d'entretenir la croissance d'espèces de l'Ancien Monde, aussi bien que celles du groupe *L. mexicana*, dont elles ne sont pas des vecteurs naturels.
- (5) Le vecteur doit être capable de transmettre la maladie par piqûre. Du point de vue technique, il est difficile dans le cas de certaines espèces de phlébotomes d'obtenir des colonies au laboratoire et de contraindre les femelles à piquer deux fois de manière à assurer la transmission. C'est pourquoi on ne peut généralement pas vérifier si ce critère est respecté, même s'il reste tout à fait souhaitable de le faire.

Considérations pratiques

Les principaux obstacles aux recherches sur la reconnaissance du caractère vectoriel de telle ou telle espèce sont le manque de compétences, de soutien financier et de moyens techniques. Il est donc rarement possible d'entreprendre des investigations poussées qui fournissent des preuves incontestables. En pratique, on commence par faire l'inventaire des espèces et par identifier celles qui piquent l'Homme. En fonction des résultats de ces premières mesures et connaissant les vecteurs d'autres foyers, on peut en général retenir une ou deux espèces suspectes. Il faut recueillir des spécimens appartenant aux espèces suspectes et les disséquer lorsque les femelles paires constituent une

fraction importante de la population cible et non pas lorsque cette dernière est à son maximum et largement composée de femelles nullipares qui n'ont jamais pris de repas de sang. Pour pouvoir incriminer tel ou tel vecteur, il faudra ensuite comparer les parasites à ceux qui ont été isolés chez des malades.

2.5.5 **Compétence vectorielle**

Nombre d'espèces de phlébotomes sont incapables d'assurer le développement des leishmanies. On peut diviser les vecteurs en deux catégories : les vecteurs spécifiques, qui assurent le développement d'une seule et unique espèce de leishmanie et les vecteurs permissifs, chez lesquels plusieurs espèces peuvent se développer. Les principaux facteurs qui influent sur l'aptitude d'une espèce donnée de phlébotome à jouer le rôle de vecteur sont, en premier lieu, la résistance du parasite aux enzymes digestives produites par le mésentéron de l'insecte ; en second lieu, la présence à la surface interne de l'intestin de sites de liaison des lipophosphoglycanes qui correspondent aux lipophosphoglycanes de surface des promastigotes, ce qui leur permet de s'y fixer ; enfin, l'achèvement du développement parasitaire qui aboutit à la production de promastigotes métacycliques, la seule forme du parasite qui puisse survivre dans l'organisme de l'hôte vertébré. Les phlébotomes infestés ont de la peine à prendre un repas de sang, ils font souvent plusieurs essais et prélèvent moins de sang que la normale. On pense que cela résulte des lésions causées par le parasite à la valve stomodéale située à l'extrémité antérieure de l'intestin moyen, d'où les promastigotes métacycliques sont supposés être régurgités dans la peau de l'hôte vertébré. Il ne s'agit toutefois pas là du seul mécanisme de transmission. On observe souvent la présence de promastigotes métacycliques dans le proboscis des femelles infectées et on peut raisonnablement penser que ceux-ci passeront dans la peau du vertébré au moment du repas de sang. Une autre possibilité consiste pour le phlébotome à déposer des formes métacycliques du parasite, formes que l'on a observées dans les glandes salivaires d'espèces néotropicales capturées dans leur milieu naturel (*L. naiiffi* chez *Lu. umbratilis* et *Lu. squamiventris*) et chez *P. duboscqi* infesté expérimentalement par *L. tropica*. Le temps qui s'écoule entre la prise d'un repas de sang infectieux par une femelle et la transmission de la leishmaniose par la piqûre de ce même insecte est probablement de 1 à 3 semaines, mais la durée précise n'est connue pour aucune espèce de leishmanie et varie certainement en fonction des cycles gonotrophiques des différentes espèces vectorielles, de la température ambiante et peut-être aussi des sucres dont la femelle a pu se nourrir.

2.6 **Aspects épidémiologiques**

L'épidémiologie de la leishmaniose dépend des caractéristiques de l'espèce parasitaire, des caractéristiques écologiques locales des sites de transmission,

de l'exposition passée et présente de la population humaine aux leishmanies et des modalités très diverses du comportement humain (la charge de morbidité imputable à la leishmaniose est étudiée à la section 4.2).

La leishmaniose peut être transmise par l'échange de seringues entre consommateurs de drogue par voie intraveineuse, à l'occasion d'une transfusion sanguine et, congénitalement, de la mère à l'enfant, mais ces modes de transmission sont plus rares que le mode vectoriel. La présente section est consacrée à l'épidémiologie de la leishmaniose dans les lieux où sévit la transmission vectorielle.

La tranche d'âge la plus touchée dépend de l'espèce parasitaire et des antécédents d'exposition de la population. C'est ainsi que dans les foyers d'endémie où *L. infantum* est l'agent causal, l'âge médian des cas cliniques de leishmaniose viscérale tend à être plus bas (en général < 5 ans) que dans les foyers où *L. donovani* est endémique (âge médian, 13-23 ans dans divers lieux d'Asie et d'Afrique). En règle générale, dans les populations où la transmission s'est maintenue à un niveau élevé pendant plusieurs années, une fraction importante des adultes aura acquis une immunité vis-à-vis du parasite, comme le montre la prévalence élevée des tests cutanés à la leishmanine qui sont positifs, prévalence qui augmente souvent avec l'âge (pour les enquêtes épidémiologiques utilisant le test cutané à la leishmanine, voir la section 2.6.10). Les sujets « naïfs » (non immunisés) ou immunodéprimés qui pénètrent dans une zone d'endémie sont néanmoins exposés au risque de maladie, même si le parasite circulant est *L. infantum*.

C'est vers le milieu des années 1980 qu'ont été observés les premiers cas d'infection concomitante par le VIH chez des patients d'Europe du sud souffrant de leishmaniose viscérale et depuis lors, on observe des cas de ce genre dans un tiers des pays d'endémie. Chez ces patients, la leishmaniose viscérale n'est pas curable et ceux qui ont un nombre de CD4+ inférieur à 200 cellules par µl rechutent habituellement de plus en plus fréquemment jusqu'à ce que la maladie finisse par ne plus céder à aucun médicament. Ces cas se caractérisent par une charge parasitaire très élevée et contribuent donc à propager encore davantage l'infestation, notamment par des souches pharmacorésistantes. En outre, on a montré que ces malades sont très infectieux pour les phlébotomes et leur présence en grand nombre pourrait accroître le réservoir infectieux effectif.

Dans beaucoup de régions, les établissements de soins font état d'un nombre plus élevé de cas chez les sujets de sexe masculin, mais seules des études en population sont susceptibles de déterminer avec exactitude la proportion hommes/femmes étant donné que les statistiques émanant des établissements de santé reflètent les disparités qui existent dans l'accès aux soins (voir section 3.7).

Les conditions de contamination des sujets humains varient beaucoup selon le moment et le lieu. Dans nombre de foyers de maladie, la leishmaniose est une zoonose et l'« intrusion » de l'Homme dans les cycles sylvatiques a pour conséquence un risque plus élevé de contamination. Dans d'autres circonstances, la transmission est anthroponosique, comme pour la leishmaniose viscérale du sous-continent indien ou en Afrique orientale en cas de propagation à caractère épidémique. Dans certaines régions de l'Ancien et du Nouveau Monde, la transmission peut être domestique ou péri-domestique. La modification de l'environnement influe beaucoup sur l'épidémiologie de la leishmaniose et on a avancé que le changement climatique dû au réchauffement général de la planète aurait des conséquences pour la distribution de la charge de morbidité. Les systèmes d'information géographique sont précieux pour la recherche fondamentale et la recherche opérationnelle sur l'épidémiologie de la leishmaniose et il faudrait en étendre l'usage.

2.6.1 **Principaux foyers et comportement humain**

Ancien Monde

Dans le bassin méditerranéen, la leishmaniose viscérale est une zoonose provoquée par *L. infantum*. Elle sévit en milieu rural, dans des villages de montagne ainsi que dans quelques zones périurbaines. Les habitations et leurs abords constituent des microfoyers permettant les contacts entre l'Homme et le phlébotome et assurant ainsi la transmission. La plupart des habitants de cette région possèdent des chiens - l'hôte réservoir avéré de *L. infantum* - ainsi que d'autres animaux qui attirent les phlébotomes dans les habitations et favorisent ainsi la transmission à l'Homme. On trouve aussi des foyers de transmission zoonosique de *L. infantum* en Afghanistan, en République islamique d'Iran, au Pakistan et en Asie centrale.

Dans les foyers anthroponosiques du Bangladesh, de l'Inde et du Népal, les conditions favorables à la transmission de la leishmaniose viscérale sont généralement réunies dans les zones rurales situées à moins de 600 m d'altitude et présentant une forte pluviométrie, un taux moyen d'humidité de plus de 70 %, des maxima et des minima de température de 38 et 15°C respectivement, avec des variations diurnes inférieures à 7°C, une abondante végétation, des nappes d'eau souterraines et un sol alluvial. La maladie sévit dans les villages d'agriculteurs où les habitations sont souvent construites avec des murs et un sol en terre et dans lesquelles les bovins et autres bestiaux sont hébergés tout près du logement. L'analyse spatiale met en évidence d'importants agrégats de cas de leishmaniose viscérale, tant au niveau des ménages qu'à plus grande échelle. Le vecteur démontré, *P. argentipes*, est plus densément présent dans les abris à bestiaux que dans les logements humains mais il se gorge de manière opportuniste aussi bien sur les bovins que

sur les humains. Certains comportements humains, comme le fait de dormir dehors ou à même le sol peuvent accroître le risque, alors que l'utilisation d'une moustiquaire tend à le réduire.

En Afrique orientale, la leishmaniose viscérale se rencontre dans deux contextes écologiques distincts, les régions de savane à *Acacia* et *Balanites* au nord où *P. orientalis* est le principal vecteur, et les régions de savane et de forêt au sud, où *P. martini* et *P. celiae* sont présents en association avec des termitières de *Macrotermes*. La transmission sylvatique sporadique de la leishmaniose viscérale zoonosique est bien connue, mais on a également mis en évidence des cycles domestiques et périodestiques durables dans les villages. D'importantes flambées, comme celles qui se sont produites dans le sud du Soudan pendant la guerre civile des années 1980 et 1990, sont dues, semble-t-il, à une transmission anthroponosique dans des circonstances telles que déplacements massifs de population, destruction de l'infrastructure médico-sanitaire et augmentation de l'incidence d'autres maladies. Les déplacements de travailleurs saisonniers peuvent également propager la maladie lors du retour des migrants dans les zones exemptes d'endémie, comme on a pu le voir sur les hauts plateaux d'Éthiopie au cours des années 2000. Au nombre des facteurs de risque spécifiques figurent la présence de bétail, l'âge du sujet et son patrimoine génétique. Des comportements tels que le fait de dormir dehors sous des acacias ou de vivre dans des habitations faites de matériaux à base de graminées augmentent apparemment le risque de maladie. Là où *P. martini* et *P. celiae* sont les vecteurs prédominants, le risque est accru lorsque les habitations humaines sont proches de termitières. Des infestations à *L. donovani* ont été mises en évidence chez des chiens dans plusieurs foyers, mais leur importance dans le cycle de transmission reste incertaine.

Dans l'Ancien Monde, *L. major* et *L. aethiopica* sont à l'origine de leishmanioses cutanées zoonosiques. Il peut y avoir augmentation du risque lors de la mise en œuvre de projets agricoles ou de l'extension de réseaux d'irrigation. Ces modifications de l'environnement résultant de l'activité humaine s'accompagnent de l'intrusion d'un grand nombre d'immigrants non immunisés dans le cycle sylvatique existant de la leishmaniose. La transmission à l'Homme est favorisée par l'habitude de dormir dehors, sans utiliser de moustiquaire, pendant la saison chaude, qui est la saison de transmission. En outre le risque d'infestation est accru par des activités telles que le tourisme et les pèlerinages à destination de régions d'endémie. Dans les foyers de leishmaniose cutanée due à *L. aethiopica* sur les hauts plateaux éthiopiens et d'autres lieux en Afrique orientale, il y a augmentation des contacts entre l'Homme et le phlébotome dans les villages construits sur les collines rocailleuses qui constituent l'habitat naturel du daman (l'hôte réservoir) et

de *P. pedifer*. On a également signalé des cas dans des centres urbains ou à proximité, notamment à Addis Abéba.

En revanche, et bien que des infestations chez le chien ou d'autres animaux soient attestées, le cycle de la leishmaniose cutanée due à *L. tropica* est essentiellement anthroponosique. La leishmaniose cutanée anthroponosique est une maladie urbaine et périurbaine et les caractéristiques des agrégats spatiaux auxquels elle donne lieu sont analogues à celles que l'on observe pour la leishmaniose viscérale anthroponosique en Asie méridionale. La maladie se caractérise par de grandes flambées qui se produisent dans des villes à forte densité de population, notamment au cours de conflits armés ou de déplacements massifs de population, comme on a pu le voir par exemple à Kaboul dans les années 1990 et au début des années 2000.

On a récemment signalé la présence d'un grand nombre de cas de leishmaniose cutanée en Afrique de l'Ouest. Une flambée urbaine a éclaté à Ouagadougou (Burkina Faso), au cours de laquelle on a également fait état d'infections concomitantes par le VIH.

Nouveau Monde

Dans le Nouveau Monde, la leishmaniose viscérale est la conséquence de la transmission zoonosique de *L. infantum* et son épidémiologie rappelle celle que l'on observe pour cette maladie dans le bassin méditerranéen. L'habitude de tenir les chiens et autres animaux domestiques à l'intérieur de l'habitation est considérée comme de nature à faciliter l'infestation, puisque les chiens sont les hôtes réservoirs de *L. infantum* et qu'ils attirent les phlébotomes, spécialement *Lu. longipalpis*. La présence de poulaillers à proximité du logement principal peut constituer un autre facteur de risque important car ils constituent l'un des principaux lieux où *L. longipalpis* se nourrit et se repose, ce qui accroît le risque de contact des phlébotomes avec les chiens et les humains. En outre, la volaille attire les carnivores sauvages qui sont considérés comme un réservoir sylvatique de leishmaniose viscérale.

Dans les Amériques, la leishmaniose cutanée présente une épidémiologie complexe, avec des variations intra- et interspécifiques dans les cycles de transmission, les hôtes réservoirs, les phlébotomes vecteurs, les manifestations cliniques et la réponse au traitement et également en raison de la multiplicité des espèces de leishmanies qui circulent dans une même zone géographique. Tous les cycles de transmission de la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde sont essentiellement zoonosiques, mais les hôtes réservoirs varient tant par l'espèce que par le lieu et demeurent inconnus dans bien des cas.

Il y a eu extension tant de la zone géographique de transmission que des facteurs de risque de la leishmaniose cutanée. Jusqu'ici, la leishmaniose

cutanée du Nouveau Monde était surtout une maladie professionnelle, liée à la récolte du latex, aux opérations militaires, à la construction de routes et à de nouveaux projets de développement agricole en forêt ou dans d'autres zones d'enzootie. Les cas « d'ulcère des chicleros » observés dans le sud du Mexique chez les travailleurs employés à la récolte du latex dans les plantations d'hévéas en constituent un exemple classique. Il y a dans la forêt des « points chauds », c'est-à-dire des microfoyers bien délimités où la transmission est élevée du fait des conditions favorables (par exemple, le climat et la densité élevée des phlébotomes et de leurs réservoirs), alors que le risque peut être faible, voire nul en d'autres points de la forêt. L'exposition professionnelle reste importante, mais la déforestation généralisée a conduit à un accroissement rapide du nombre de cas et entraîné une transmission péri-domestique, péri-urbaine et même urbaine. C'est ainsi qu'entre 1980 et 2001, l'incidence de la leishmaniose cutanée a été multipliée par 10 et que la maladie s'est étendue à tous les États du Brésil. Les migrations de population ont également provoqué des flambées chez les nouveaux arrivants qui pénétraient dans des zones d'endémie leishmanienne, par exemple dans les plaines de Bolivie.

2.6.2 **Facteurs socio-économiques**

La pauvreté accroît le risque de leishmaniose de bien des manières. De mauvaises conditions de logement et d'hygiène péri-domestique (par ex. absence de gestion des déchets, égouts à ciel ouvert) peuvent augmenter le nombre de gîtes larvaires et de lieux de repos pour les phlébotomes ainsi que leur accès à l'Homme. L'entassement d'un grand nombre de personnes dans un espace limité peut attirer les phlébotomes anthropophiles péri-domestiques en constituant une importante biomasse génératrice de repas de sang. Certains cycles de transmission, comme celui de la leishmaniose viscérale au Brésil, sont désormais concentrés dans les quartiers marginaux des zones péri-urbaines où le cycle sylvatique peut se rapprocher des habitations humaines. Les migrations pour raisons économiques peuvent amener des personnes non immunisées à pénétrer dans des zones de transmission. Un état nutritionnel médiocre dû à une mauvaise alimentation accroît la probabilité d'évolution d'une infestation leishmanienne viscérale vers la maladie clinique.

2.6.3 **Malnutrition**

Un état nutritionnel médiocre sur le plan protéino-énergétique et de l'apport en vitamine A, fer et zinc accroît le risque de progression de l'infestation vers les manifestations cliniques de la leishmaniose viscérale. Des expériences récentes effectuées sur des souris présentant une carence protéino-énergétique et des carences en fer et en zinc donnent à penser que cet effet est dû principalement à une défaillance fonctionnelle de la barrière constituée par les

ganglions lymphatiques et à un envahissement précoce des viscères par le parasite. On estime également que la malnutrition protéino-énergétique expose à un risque accru de leishmaniose cutanéomuqueuse.

2.6.4 **Mouvements de population**

Les épidémies aussi bien de leishmaniose viscérale que de leishmaniose cutanéomuqueuse dans l'Ancien comme dans le Nouveau Monde, sont souvent liées aux migrations et à l'arrivée de personnes non immunisées dans des zones où se déroulent des cycles de transmission endémique ou enzootique. Pour prévoir de telles flambées, il faut disposer de données écologiques et pouvoir procéder à une évaluation des zones de développement avant que des projets ne soient lancés et que les mouvements de population n'aient commencé.

Dans les pays andins, le manque de terrains agricoles sur les hauts plateaux a provoqué une émigration massive de populations non immunisées vers des zones de mise en valeur situées dans la forêt tropicale des basses terres ou près du bassin de l'Amazonie où la leishmaniose cutanée est endémique. Dans certaines nouvelles zones de peuplement de Bolivie, 25 % de la population a manifesté dans un délai de trois ans des lésions évolutives ou cicatricielles de leishmaniose cutanée. De même, de jeunes adultes participant au développement agricole en Algérie et en Arabie saoudite ou à la construction de routes et de voies ferrées au Sahara ont contracté des infestations à *L. major*.

Les opérations militaires et les conflits armés peuvent également accroître l'incidence de la maladie. En Colombie, les opérations militaires menées en forêt ont entraîné plus de 45 000 nouveaux cas de leishmaniose cutanée chez les soldats entre 2005 et 2010. Des milliers de cas ont également été observés parmi des soldats du Royaume-Uni et des États-Unis qui servaient en Iraq et en Afghanistan. Les civils sont également touchés : dans le sud du Soudan, la guerre civile a obligé les habitants à pénétrer dans des foyers zoonosiques de leishmaniose viscérale de la région du Haut-Nil, avec pour résultat la tragique épidémie de kala-azar qui a emporté 100 000 personnes.

La sécheresse et la dureté de la situation économique peuvent également contraindre des populations à pénétrer dans des régions d'endémie ; c'est ainsi qu'un grand nombre de cas de leishmaniose viscérale se sont produits au Soudan chez les personnes qui migraient du Darfour vers l'État de Gédaref. En Inde et au Népal, près de 40 % de tous les cas se produisent dans les districts situés en bordure des deux pays. Les déplacements transfrontaliers contribuent à la propagation de la maladie et font obstacle au programme sous-continentale d'élimination de la leishmaniose viscérale. L'émigration d'un grand nombre de réfugiés afghans au sud du Pakistan a

introduit la leishmaniose cutanée dans des zones où la maladie n'était pas connue auparavant.

2.6.5 **Transformations écologiques**

Dans la plupart des régions d'endémie, la leishmaniose se caractérise par une distribution hétérogène avec des foyers de transmission ponctuels. Cette distribution focale des lieux de transmission de la leishmaniose est due aux conditions micro-écologiques dont dépendent le vecteur, le parasite et l'hôte réservoir. Le taux de transmission décroît rapidement à mesure que l'on s'éloigne du foyer en raison de la distance de dispersion limitée des phlébotomes. En fonction des conditions éco-épidémiologiques de tel ou tel foyer, les changements naturels ou les modifications dues à l'activité humaine qui sont apportés à ces conditions peuvent avoir pour conséquence soit une augmentation, soit une diminution de l'incidence de la maladie.

Au nombre des transformations écologiques susceptibles d'influer sur l'incidence de la leishmaniose figurent l'urbanisation, la domestication du cycle de transmission et l'irruption d'exploitations agricoles et d'établissements humains dans les zones de forêt. C'est souvent chez les personnes qui vivent à la limite des foyers naturels (par ex. forêts, déserts) tout près du cycle sylvatique, que le taux de leishmaniose zoonosique cutanée ou viscérale est le plus élevé. Les pays d'Amérique latine, et le Brésil en particulier, ont connu d'importantes épidémies de leishmaniose viscérale zoonosique dans les banlieues en extension rapide des villes grandes ou moyennes.

Dans l'Ancien Monde, on observe une incidence accrue de la leishmaniose cutanée lorsque les banlieues s'étendent sur des terrains auparavant inhabités où la densité des rongeurs jouant le rôle d'hôtes réservoirs est élevée. Dans certains foyers de leishmaniose cutanée ou viscérale anthroponosique, la migration des campagnes vers les villes qui a pour conséquence une élévation du nombre de logements insalubres, peut provoquer un accroissement de l'incidence de la maladie.

Dans certaines situations épidémiologiques, la déforestation et la destruction des biotopes naturels peut réduire la transmission de la leishmaniose : mais il semble bien, dans quelques cas tout du moins, que la déforestation ait accru plutôt que réduit le nombre d'infestations humaines. Dans l'ancienne Asie centrale soviétique, la destruction des terriers et de la végétation servant de biotopes à *R. opimus* a joué un rôle important dans la lutte contre la leishmaniose cutanée zoonosique. De même au Soudan, dans les États de Gédaref et du Nil Bleu, l'introduction de l'agriculture mécanisée et le défrichement des bois d'*Acacia seyal* et de *Balanites aegyptiaca* a eu pour résultat un recul sensible des cas de leishmaniose viscérale au cours des années 1970 et au début des années 1980. On estime que la reconstitution des forêts d'*Acacia*

seyal dans la province du Haut-Nil dans le sud du Soudan a été la cause profonde de l'épidémie de leishmaniose viscérale qui a sévi vers la fin des années 1980. Plus récemment, d'importantes flambées de leishmaniose viscérale ont éclaté parmi des migrants du Darfour qui s'étaient établis tout près de zones boisées bordant les cours d'eau Rahad et Atbara dans l'État de Gédaref. Au Panama et en Colombie, des terrains déboisés destinés à l'élevage de bovins ont créé une zone tampon entre le cycle sylvatique et les habitations humaines, réduisant par là le taux de transmission de la leishmaniose cutanée à *L. panamensis*. Toutefois, dans d'autres régions d'Amérique du Sud, la déforestation a apparemment conduit à une augmentation de l'incidence de la leishmaniose cutanée par passage à un cycle péri-domestique de transmission.

2.6.6 **Changement climatique**

La leishmaniose est une maladie influencée par le climat ; elle occupe un « espace climatique » caractéristique qui dépend fortement des changements qui se produisent dans les précipitations, la température atmosphérique et le degré d'humidité. La conjugaison du réchauffement mondial et de la dégradation des terres va vraisemblablement modifier l'épidémiologie de la leishmaniose par un certain nombre de mécanismes. En premier lieu, les changements affectant la température, la pluviométrie et le degré d'humidité peuvent avoir de puissants effets sur l'écologie des vecteurs et des hôtes réservoirs en modifiant leur distribution et en influant sur leur survie et la taille de leurs populations. En second lieu, de petites variations de température peuvent avoir une profonde influence sur le cycle de développement des promastigotes chez le phlébotome et permettre éventuellement la transmission du parasite dans des régions où la maladie n'était pas jusqu'ici endémique. Enfin, en troisième lieu, la sécheresse, la famine et les inondations consécutives au changement des conditions climatiques pourraient entraîner des déplacements et des migrations de grande ampleur vers des zones de transmission de la leishmaniose et le mauvais état nutritionnel de ces populations déplacées serait de nature à compromettre leur immunité.

La relation étroite qui existe entre les conditions climatiques, la saisonnalité des phlébotomes et la leishmaniose est bien documentée mais peu d'études ont tenté d'établir un lien entre les fluctuations interannuelles de l'incidence de la leishmaniose et les cycles climatiques. À l'exception d'études prévisionnelles sur l'extension possible des zones d'endémicité leishmanienne en direction de l'Europe centrale, il n'y a pas eu de travaux consacrés aux effets du changement climatique à long terme sur la maladie. Les vagues épidémiques de leishmaniose viscérale qui ont eu lieu dans le nord-est du Brésil ont été attribuées à des migrations humaines vers les zones urbaines après des épisodes prolongés de sécheresse. Plus récemment, on a montré que les

fluctuations interannuelles de la leishmaniose à Bahia (Brésil), au Costa Rica et en Colombie étaient liées aux indices de l'oscillation australe El Niño. Par ailleurs, une étude menée au Soudan et en Tunisie a révélé que l'incidence annuelle de la leishmaniose viscérale pendant une certaine période est corrélée avec la pluviométrie annuelle des années précédentes.

Selon les prévisions, un changement climatique à long terme devrait étendre la zone où sévissent actuellement les leishmanioses et leurs phlébotomes vecteurs à des régions qui sont actuellement exemptes des unes et des autres. En Italie, la récente propagation de la maladie vers le nord a été attribuée à la progression, depuis une trentaine d'années, de la zone d'extension des vecteurs en direction des latitudes septentrionales. Une analyse climatologique a révélé qu'une augmentation de 1°C de la température de juillet pouvait créer des conditions favorables à l'apparition de *P. neglectus* dans certaines régions d'Autriche où l'on n'observe actuellement aucun de ces insectes. L'observation de quelques espèces de *Phlebotomus* en Allemagne et en Belgique pourrait être due au changement climatique et au réchauffement mondial, encore que ces espèces aient pu émigrer des zones méditerranéennes de l'Europe lors de l'optimum climatique holocène.

Il faudra encore procéder à d'autres études pour analyser les effets des facteurs climatiques sur l'épidémiologie de la leishmaniose et dégager des tendances claires dans les fluctuations interannuelles que présentent les populations de vecteurs et d'hôtes réservoirs ainsi que l'incidence de la maladie. Il conviendrait notamment d'étudier, tant expérimentalement que par des observations sur le terrain, l'influence des variables climatiques sur la biologie du phlébotome et des leishmanies ainsi que les variations spatiales et temporelles de la maladie. Les résultats de ces études pourraient faciliter la prévision des futures flambées tout en permettant de rationaliser les ressources sanitaires et de bien se préparer. Toutefois, avant que les modèles climat-leishmaniose puissent être utilisés avec fruit dans la planification sanitaire, il faudra déterminer leur validité avec des données robustes hors échantillon.

2.6.7 **Fluctuations périodiques dans l'incidence de la maladie**

Dans de nombreuses situations, l'épidémiologie de la leishmaniose se caractérise principalement par des fluctuations saisonnières et interannuelles marquées. Ces fluctuations sont causées par des facteurs climatiques, la dynamique des populations de vecteurs et d'hôtes réservoirs ou encore par les comportements et les déplacements des populations humaines. La principale source de fluctuations dans la transmission des leishmanioses est constituée par le cycle annuel des phlébotomes. Bien que ces insectes soient présents pendant toute l'année sous les tropiques, chaque espèce tend à avoir son propre cycle annuel. Le taux maximal d'infestation des vecteurs par les

leishmanies s'observe lorsque le nombre de femelles pares atteint son point culminant. Le taux maximal d'infestation est le produit de l'abondance des vecteurs par leur taux d'infestation ; le degré de contact Homme-phlébotome (qui peut aussi présenter des variations saisonnières, par exemple si le fait de dormir dehors dépend de la saison) joue également un rôle.

Ces cycles annuels sont importants pour la prévision des saisons de transmission ainsi que pour la mise au point des méthodes de lutte et le calendrier des interventions. En outre, comme la durée d'incubation varie dans d'importantes proportions (de moins de 1 mois à plus de 2 ans), il est possible qu'il n'y ait pas de lien bien clair entre l'incidence chez l'Homme et le taux de transmission saisonnière. On a également fait état de fluctuations sur de plus longues périodes. Pour expliquer ces cycles, on a formulé un certain nombre d'hypothèses, à savoir : l'accumulation de sujets sensibles au sein de la population qui réduit l'immunité collective ; la présence d'individus infestés (la LDPKA jouant un rôle particulièrement important dans l'atténuation de la périodicité dans les modèles théoriques) ; l'importance des précipitations et la fréquence des sécheresses). Ces considérations sur le caractère cyclique de l'endémicité des leishmanioses devront encore faire l'objet de recherches approfondies et d'une validation expérimentale avant de pouvoir être utilisées pour prédire les flambées futures.

2.6.8 **Recherche épidémiologique et modèles mathématiques**

Au cours des deux dernières décennies, on a obtenu une grande quantité d'informations sur la leishmaniose grâce à l'emploi de méthodes d'épidémiologie quantitative, notamment en ce qui concerne l'identification des facteurs de risque (qui sont passés en revue à la section 2.6.1) et les mesures de lutte, notamment la lutte antivectorielle, la constitution d'une zone tampon autour des habitations humaines pour se protéger de la leishmaniose sylvatique et la décimation des populations d'hôtes réservoirs. Un certain nombre de modèles mathématiques ont été élaborés en vue de déterminer l'incidence ou les taux de transmission à partir de données transversales. La connaissance de la biologie des vecteurs aide à la modélisation mathématique de la transmission de la leishmaniose. Les modèles prédictifs devraient permettre de prévoir les épidémies et d'assurer le suivi des activités de lutte. Au nombre des informations qui manquent encore figurent l'espérance de vie des phlébotomes femelles infestées, l'ampleur de l'opposition concordance/discordance gonotrophique, la durée naturelle des cycles de ponte, la fréquence avec laquelle les femelles se gorgent sur des hôtes humains, des hôtes réservoirs ou des animaux qui ne jouent aucun rôle dans la transmission et enfin, le temps qui s'écoule entre l'ingestion d'un repas de sang infestant et une piqûre infectieuse. La transmission des formes anthroponosiques serait plus simple à modéliser mathématiquement que la transmission des formes

zoonosiques de leishmaniose, car dans ce dernier cas, la nécessité de prendre en compte les animaux réservoirs complique la modélisation.

Au Bangladesh, au Brésil, en Colombie, en Inde, au Népal et au Soudan, des essais au cours desquels on a pulvérisé des insecticides dans les habitations et les abris à bestiaux ou utilisé des matériaux traités par des insecticides ont montré que ces mesures avaient un effet sur la densité des phlébotomes et sur la fréquence avec laquelle ils se posent sur des hôtes humains. Cela étant, on a constaté que le traitement des abris à bestiaux avec des insecticides peut quelquefois repousser les phlébotomes avec pour conséquence un taux de piqûres plus important chez les personnes non protégées du voisinage ; c'est un point dont il faudra tenir compte dans les évaluations futures. On ne possède pas suffisamment d'informations pour établir le lien entre la densité des phlébotomes et le taux d'infestation ; les seules données qui aient été publiées proviennent d'une modélisation mathématique de l'épidémiologie de la leishmaniose canine. À l'évidence, il est urgent de poursuivre les travaux sur la relation entre l'abondance des vecteurs et la maladie clinique.

En Guyane française, on a évalué un programme de lutte consistant à établir une zone déforestée autour des habitations en vue d'endiguer la forme zoonosique de la leishmaniose cutanée sylvatique. L'incidence des cas humains de leishmaniose cutanée, la densité des phlébotomes et celle des hôtes réservoirs ont diminué sensiblement dans cette zone tampon ; cela étant, la seule situation témoin disponible était rétrospective. Des mesures d'aménagement de l'environnement du même type comportant l'élimination de la végétation autour des habitations ont été appliquées à petite échelle dans des forêts d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud ainsi que dans certaines régions d'Asie occidentale, mais peu de résultats ont été publiés.

L'idéal serait d'évaluer la lutte antivectorielle en fonction des effets observés sur l'incidence de la maladie humaine. Cela étant, l'incidence de la maladie clinique est en général relativement faible de sorte qu'il faut choisir avec soin la population dans laquelle on va intervenir et celle qui va servir de témoin ; il faut prendre un échantillon de taille importante et disposer de ressources substantielles. On comprend dans ces conditions que peu d'essais d'intervention relatifs à la leishmaniose aient fait l'objet d'une publication. En Afghanistan, en République islamique d'Iran et en République arabe Syrienne, on a constaté que l'usage de moustiquaires et autres matériaux imprégnés d'insecticide assurait une protection non négligeable contre la leishmaniose cutanée anthroponosique. Selon une analyse rétrospective effectuée au Soudan au sujet de la distribution massive de moustiquaires imprégnées d'insecticide, l'effet protecteur est appréciable. Sur le sous-continent indien, des pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent effectuées dans les années 1950 et 1960 pour lutter contre le paludisme ont eu

pour conséquence de faire fortement reculer l'incidence de la leishmaniose viscérale; il n'y a toutefois pas eu de publication au sujet de l'effet obtenu.

Pour élaborer des programmes et les évaluer, il serait utile de disposer de modèles épidémiologiques permettant de prédire l'incidence de la maladie et les effets des interventions. Pour l'instant, la collecte des données n'est pas suffisamment régulière pour qu'on puisse utiliser les modèles en vue de la planification et de l'évaluation des programmes.

2.6.9 **Systemes d'information géographique**

Les systèmes d'information géographique, c'est-à-dire les techniques spatiales informatisées auxquelles on a recours pour saisir, stocker, récupérer, manipuler, analyser, rassembler et fournir des données géographiquement ou spatialement référencées sont des outils qui sont en passe de jouer un rôle important dans la connaissance de l'épidémiologie de la leishmaniose. Ces systèmes rassemblent toute une palette de données émanant de différentes sources, notamment les systèmes de télédétection et de géolocalisation mondiale (GPS). En outre les systèmes d'information géographique offrent suffisamment de souplesse pour être adaptés aux besoins des pays d'endémie et des diverses régions géographiques. Utilisés à bon escient, ces systèmes facilitent la prise de décision et sont une aide à la planification stratégique en vue de l'affectation des ressources et de la mise en œuvre de mesures de lutte efficaces. S'ajoutant à de bonnes données tirées des activités de surveillance, ces systèmes peuvent être systématiquement mis à contribution pour établir des cartes de base, délimiter les zones de répartition des vecteurs et des hôtes réservoirs et cartographier la prévalence ou l'incidence de la maladie. En comparant ces cartes avec des cartes antérieures on peut observer les changements intervenus dans la distribution des vecteurs, des hôtes réservoirs et de la maladie. Une fois qu'une analyse appropriée des facteurs environnementaux aura été effectuée par télédétection ou par des enquêtes au sol, les modèles établis au moyen des systèmes d'information géographique pourront être utilisés pour cartographier le risque et à partir de là, évaluer la probabilité de présence des vecteurs et des hôtes réservoirs et déterminer la prévalence ou l'incidence de la leishmaniose dans les lieux non couverts par les enquêtes au sol.

En outre, les systèmes d'information géographique comportent des fonctionnalités essentielles qui peuvent générer d'importantes informations. Par exemple, le calculateur de distance peut être utilisé pour déterminer la distance des forêts, des cours d'eau, des hôpitaux et des centres de santé. Le modèle numérique de terrain/d'élévation (MNT/DEM) est un des composants du système dont on se sert pour déterminer les changements de pente, d'aspect ou d'indice d'humidité des sols, données qui sont utilisées dans

beaucoup d'études sur l'écologie des vecteurs et des hôtes réservoirs ou sur l'épidémiologie de la leishmaniose.

Bien qu'ils ne soient pas encore utilisés au maximum de leurs possibilités, les systèmes d'information géographique ont été mis à contribution dans un certain nombre d'études sur la leishmaniose, notamment pour cartographier d'importantes espèces de phlébotomes telles que *P. orientalis* et *P. martini* en Éthiopie, au Kenya, en Somalie et au Soudan, et *P. papatasi* en Asie du Sud-Est. On a également fait appel à eux pour cartographier l'incidence de la leishmaniose viscérale dans l'est du Soudan et dans le nord-ouest de la région de Bahia au Brésil, et aussi celle de la leishmaniose cutanée en Colombie et en Tunisie. Par ailleurs, le recours systématique à ces outils ainsi qu'à des formulaires normalisés pour les rapports de cas a amélioré le recueil des données épidémiologiques relatives aux cas de concomitance entre infestation par des leishmanies et infection par le VIH dans le sud-ouest de l'Europe et permis de visualiser, d'analyser et de suivre la distribution spatiale de ces cas.

2.6.10 **Enquêtes épidémiologiques sur la leishmaniose viscérale**

Des enquêtes épidémiologiques peuvent être menées dans le cadre d'investigations relatives à une flambée pour suivre et évaluer l'impact des mesures de lutte ou déterminer si la leishmaniose viscérale est endémique dans une région donnée. Ces enquêtes servent à déterminer la proportion d'infestations présentes ou passées, d'infestations asymptomatiques ou symptomatiques (leishmaniose viscérale) ou encore l'immunité acquise par telle ou telle population. Comme une infestation ne présente pas toujours une distribution uniforme au sein d'une population, il est recommandé d'échantillonner toutes les personnes d'un secteur ou d'un village ou encore les contacts proches de cas récents afin de détecter les microfoyers. Des résultats obtenus localement ne doivent être extrapolés qu'avec prudence à d'autres secteurs.

Pour que ces enquêtes épidémiologiques apportent un maximum d'informations, il faut qu'elles comportent l'utilisation d'un certain nombre de tests : un test pour diagnostiquer la leishmaniose viscérale, un test cutané à la leishmanine pour déterminer s'il y a une immunité acquise et un ou plusieurs autres tests pour rechercher la présence d'anticorps chez les sujets asymptomatiques. Il faudrait également vérifier la présence d'une LDPKA chez tous les sujets. Il faut noter l'âge, le sexe et le lieu d'origine et indiquer également s'il y a eu de récentes visites dans des zones d'endémie. Dans chaque cas, on déterminera aussi s'il y a des antécédents de leishmaniose viscérale. Il faut également établir la proportion de sujets dont le test cutané à la leishmanine est négatif et chez qui on ne trouve pas d'anticorps ; ces personnes n'ont pas encore été infestées et par conséquent elles sont sensibles à la maladie.

Utilisation des tests de diagnostic dans les enquêtes épidémiologiques

Le test cutané à la leishmanine (parfois connu sous le nom de test de Monténégro en Amérique latine) est un test intradermique basé sur une réaction d'hypersensibilité retardée qui consiste à utiliser comme antigène une suspension de promastigotes traités au formol. Il existe une technique simple pour mesurer l'induration provoquée par les réactions aux tests cutanés⁵ : elle consiste à exercer une pression modérée et à tracer lentement au stylo à bille une ligne allant d'un point situé à 1-2 cm de la marge de la zone réactionnelle jusqu'en son centre. Dès que l'on sent une résistance à la progression (ce qui indique que l'on a atteint la marge de la réaction) on interrompt le tracé. On procède de la même manière sur le côté opposé de la zone réactionnelle. Cette technique permet d'enregistrer visuellement les marges d'induration dont on détermine ensuite le diamètre en mesurant la distance entre les lignes opposées. Un test cutané à la leishmanine positif (≥ 5 mm de diamètre) est considéré comme révélateur d'une immunité à médiation cellulaire. La réaction est négative pendant une leishmaniose viscérale évolutive et se positive après la guérison, en général au bout de quelques mois à 1 an. On peut également observer une réaction positive après une infestation asymptomatique. On estime qu'une réaction positive le reste en principe pendant toute la vie, mais elle peut tout de même redevenir négative à la longue. Dans les zones d'endémie, le taux de positivité est plus élevé chez l'adulte que chez l'enfant et il augmente avec l'âge. Cette typologie se développe au cours du temps et ne s'observe pas lorsque la leishmaniose est d'introduction récente dans une population non immunisée.

Parmi les tests qui permettent de diagnostiquer une infestation asymptomatique, figurent le test d'agglutination directe, le test de recherche des anticorps par immunofluorescence (IFAT) et la méthode immuno-enzymatique ELISA, qui permettent de détecter chez les sujets asymptomatiques des anticorps dont le titre se situe à la limite inférieure de détection. Ces titres peuvent cependant correspondre à des réactions croisées avec d'autres infestations parasitaires, ce qui réduit la spécificité de ces tests. Dans plusieurs études, on a constaté qu'un immunobuvardage avec les protéines antigéniques de 14 et 16 kDa était plus sensible et spécifique que la méthode ELISA chez des sujets asymptomatiques vivant dans la zone d'endémie méditerranéenne et au Soudan. Ce test peut donc être intéressant pour les enquêtes épidémiologiques. Le moyen le plus commode pour détecter les infestations asymptomatiques lors des enquêtes épidémiologiques consisterait à combiner un test d'agglutination directe, un test IFAT ou la méthode ELISA avec une méthode qui accroisse la spécificité comme le buvardage de Western ou la PCR.

⁵ Sokal JE. Measurement of delayed skin test responses: *New England Journal of Medicine*. 1975 ; 293:501-2.

3. Lutte

Comme on l'a vu à la section 2, la transmission de la leishmaniose est perpétuée par un système biologique complexe impliquant l'hôte humain, le parasite, le phlébotome vecteur et dans certains cas, un réservoir animal. Dans ces conditions, il est peu probable que l'on puisse combattre la maladie par une seule et unique intervention. Il est nécessaire de mettre en œuvre un ensemble de stratégies associant la prise en charge des cas, la lutte antivectorielle et, le cas échéant, la maîtrise des populations constituant le réservoir animal, stratégies qui doivent être adaptées à chaque situation.

3.1 Diagnostic

3.1.1 *Leishmaniose viscérale*

Diagnostic clinique

Les principaux symptômes et signes cliniques de la leishmaniose viscérale sont décrits à la section 2.1 et à l'annexe 3. Ces symptômes, pris isolément ou les uns avec les autres, ne sont pas suffisamment spécifiques pour que l'on puisse distinguer la maladie d'un paludisme chronique, d'une schistosomiase ou d'autres parasitoses généralisées. Il faut penser à une leishmaniose viscérale face à un patient fébrile qui présente une splénomégalie et qui vit dans une zone d'endémie ou en revient. En cas d'infection concomitante par le VIH, le tableau clinique peut être atypique (voir section 2.1.11). La présence, isolément ou en association, d'une anémie, d'une leucopénie, d'une thrombocytopénie ou d'une hypergammaglobulinémie polyclonale renforcent la suspicion clinique, mais ne permettent pas de poser un diagnostic précis. Des examens de laboratoire spécifiques des leishmanies sont donc nécessaires pour confirmer le diagnostic.

Diagnostic parasitologique

La mise en évidence de la forme amastigote du parasite par examen au microscope des produits d'une ponction tissulaire constitue la confirmation classique d'une leishmaniose. L'examen microscopique est d'une grande spécificité mais sa sensibilité est variable ; elle est meilleure pour les ponctions

de rate (93-99 %) que pour les ponctions de moelle osseuse (53-86 %) ou de ganglion lymphatique (53-65 %). Chez environ 0,1 % des malades, une hémorragie engageant le pronostic vital peut constituer une complication de la ponction splénique qui doit donc être pratiquée avec d'extrêmes précautions par un personnel dûment formé et techniquement compétent, dans un établissement doté du personnel infirmier pour assurer la surveillance, de moyens de transfusion sanguine et d'un plateau chirurgical (voir annexe 4). Par ailleurs, l'exactitude du résultat de l'examen microscopique dépend de la compétence du technicien de laboratoire et de la qualité des réactifs. Une culture effectuée avec des prélèvements de sang ou les produits de ponction de différents organes permet d'augmenter la sensibilité du diagnostic.

La recherche de l'ADN parasitaire par la PCR dans le sang ou les produits de ponction de la moelle osseuse offre une sensibilité nettement meilleure que l'examen microscopique, encore que la pratique de cet examen soit actuellement réservée aux hôpitaux de dernier recours et aux centres de recherche. Un certain nombre de formes de PCR faciles à interpréter et ne nécessitant pas un équipement de pointe sont actuellement en cours de mise au point en vue d'une utilisation plus étendue. La PCR peut donner des résultats positifs dans quelques cas de splénomégalie fébrile due non pas à une leishmaniose viscérale mais à une autre maladie. En raison de sa grande sensibilité, la PCR révèle davantage d'infestations asymptomatiques que l'examen microscopique. À l'avenir, il est possible que les techniques quantitatives d'amplification génique se révèlent également plus spécifiques dans le cas des affections aiguës, mais il est nécessaire de bien normaliser ces techniques et d'en évaluer la précision diagnostique dans des contextes cliniques représentatifs.

Diagnostic sérologique

Les examens sérologiques basés sur la recherche des anticorps par immunofluorescence, sur la méthode immuno-enzymatique ELISA ou sur le buvardage de Western se révèlent, selon la plupart des études, d'une bonne précision sur le plan diagnostique mais ils exigent un matériel qui n'est guère adapté au travail sur le terrain. Le test de formo-leuco-gélification est obsolète et ne doit plus être utilisé pour le diagnostic. Deux examens sérologiques - l'épreuve d'agglutination directe et le test immunochromatographique basé sur l'antigène rK39 - ont été spécialement élaborés en vue d'une utilisation sur le terrain et se sont montrés d'une bonne précision diagnostique dans la plupart des zones d'endémie. Les tests basés sur l'antigène rK39 sont faciles à exécuter, rapides, peu coûteux et donnent des résultats reproductibles ; ils peuvent donc être utilisés pour un diagnostic précoce de la leishmaniose viscérale tant dans les centres de santé périphériques qu'au niveau central (annexe 5). Dans les zones rurales défavorisées où vivent la plupart

des patients atteints de leishmaniose viscérale, cela permet à ces personnes d'avoir un meilleur accès aux soins.

Tous les examens sérologiques présentent deux inconvénients : en premier lieu, les anticorps spécifiques restent détectables jusqu'à plusieurs années après la guérison. De ce fait, un examen sérologique ne permet pas de diagnostiquer une récurrence avec certitude; en second lieu, une fraction importante des personnes en bonne santé qui vivent en zone d'endémie et qui n'ont aucun antécédent de leishmaniose viscérale, est porteuse d'anticorps anti-leishmaniens dus à des infestations asymptomatiques. Les examens basés sur la recherche des anticorps en vue de poser un diagnostic de leishmaniose viscérale doivent donc toujours être pratiqués en tenant compte de la définition normalisée du cas clinique de cette forme de leishmaniose (voir annexe 3). Comme on a déjà constaté la présence, sur le sous-continent indien, d'un certain nombre de contrefaçons portant sur le test immunochromatographique, il va falloir se préoccuper de la question des normes de qualité et de la réglementation (voir section 3.7.3).

Examens basés sur la recherche des antigènes

Théoriquement, les examens basés sur la recherche des antigènes devraient être plus spécifiques que ceux qui reposent sur la détection des anticorps, car ils permettent de s'affranchir des réactions croisées et sont capables de distinguer une infestation évolutive d'une infestation passée. Un test d'agglutination au latex destiné à déceler un antigène polysidique de faible masse moléculaire dans l'urine de patients atteints de leishmaniose viscérale s'est révélé d'une bonne spécificité mais d'une sensibilité faible à moyenne en Afrique orientale et sur le sous-continent indien. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour en améliorer la sensibilité, la reproductibilité et la faisabilité.

Politique à appliquer en matière de diagnostic par les services de santé en zone d'endémie

En matière de diagnostic, il conviendrait d'établir une politique qui soit spécifique du service de santé en cause car s'agissant des techniques de laboratoire disponibles, c'est la catégorie à laquelle appartient ce service dans le système de santé qui est déterminante (voir tableau 3). Les centres de premier recours et les hôpitaux de district en milieu rural situés dans les zones de forte endémicité devraient utiliser le test immunochromatographique basé sur l'antigène rK39 (voir annexe 5). Il faut traiter les patients positifs à ce test chez qui l'examen clinique fait suspecter une leishmaniose et qui n'ont pas d'antécédents de leishmaniose viscérale. Dans les zones où la sensibilité du test rK39 est inférieure à 90 %, on pourra être amené à pratiquer un

examen sérologique (par ex. le test d'agglutination directe) ou parasitologique complémentaire si les résultats du test rK39 sont négatifs. Le diagnostic parasitologique, qui est également nécessaire pour reconnaître une rechute de leishmaniose viscérale, devrait être pratiqué dans les établissements de soins de district ou à un niveau plus élevé du système de santé. Dans les zones de faible endémicité, comme la région méditerranéenne, il faut recourir à des algorithmes de diagnostic plus spécifiques comportant une PCR et un examen parasitologique du sang et de la moelle osseuse.

3.1.2 *Leishmaniose cutanée*

Cette forme de leishmaniose offre un large spectre clinique et peut ressembler à d'autres affections cutanées, par exemple une infection à staphylocoques ou à streptocoques, un ulcère de Buruli, la lèpre, une mycose, un cancer, une sarcoïdose ou un ulcère phagédénique tropical. Comme le tableau clinique de la leishmaniose cutanée n'est pas spécifique et que le traitement est coûteux, contraignant voire toxique, il est nécessaire de confirmer le diagnostic.

Diagnostic parasitologique

L'examen parasitologique reste la méthode de référence pour diagnostiquer une leishmaniose cutanée en raison de sa grande spécificité. Toutefois, sa sensibilité varie dans d'importantes proportions en fonction de la situation géographique, de l'espèce en cause et du stade de la lésion. Il faut donc procéder à des examens parasitologiques multiples sur chaque malade. Le matériel biologique nécessaire à ces examens peut être obtenu par grattage, ponction à l'aiguille fine ou biopsie des lésions (voir annexe 2). Une biopsie à l'emporte-pièce de 2 à 4 mm de peau permet de prélever davantage de matériel biologique (ce qui est avantageux lorsque les parasites sont peu nombreux), de faire une culture ou de procéder à un examen histopathologique pour rechercher d'autres agents pathogènes (par ex. des mycobactéries ou des micromycètes). De plus les empreintes directes obtenues à partir de la biopsie peuvent être colorées et examinées.

Le matériel biologique obtenu par l'une quelconque de ces méthodes peut être utilisé pour un examen microscopique, une culture ou une technique moléculaire de diagnostic. Les cultures obtenues à partir d'un échantillon biopsique doivent être homogénéisées dans du sérum physiologique ou un milieu de culture en travaillant dans des conditions stériles, ce qui complique le mode opératoire. Dans les zones d'endémie, l'examen microscopique du prélèvement coloré au Giemsa est souvent la seule méthode praticable aux niveaux primaire, secondaire et tertiaire du système de soins. La culture du parasite sur les milieux simples (voir annexe 2) permet d'identifier et de caractériser l'espèce (voir section 2.3.3). La détection de l'acide nucléique

parasitaire par une méthode moléculaire, principalement une méthode d'amplification génique (PCR), améliore la sensibilité du diagnostic et permet d'identifier l'espèce de leishmanie en cause. C'est particulièrement utile dans les régions (par exemple dans le Nouveau Monde) où coexistent plusieurs espèces de leishmanies et divers types d'issue clinique et de réponse au traitement. La PCR multiplexe permet une identification rapide des espèces et on l'utilise de plus en plus, notamment pour le diagnostic de la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde. Le diagnostic basé sur une culture ou une méthode moléculaire nécessite la présence d'une infrastructure importante sur le plan du laboratoire et de bonnes compétences techniques, ce qui en limite la pratique aux laboratoires de référence.

Diagnostic immunologique

Le diagnostic sérologique est d'un usage limité dans le cas de la leishmaniose cutanée en raison de sa faible sensibilité et de sa spécificité variable. Le test cutané à la leishmanine peut être utile aux études épidémiologiques mais il n'offre guère d'intérêt pour le diagnostic de la leishmaniose cutanée. Ni les examens sérologiques, ni le test cutané à la leishmanine ne permettent de distinguer une infestation présente d'une infestation ancienne.

3.1.3 *Leishmaniose cutanéomuqueuse*

La leishmaniose cutanéomuqueuse est provoquée par *L. braziliensis*, *L. panamensis* et plus rarement, par d'autres espèces. D'autres maladies, comme la rhinite allergique, la paracoccidioïdomycose et d'autres mycoses profondes, un cancer de la cavité buccale, un lymphome et autres affections néoplasiques, la lèpre et la sarcoïdose peuvent ressembler à une leishmaniose débutante ou avancée. On peut avoir une forte présomption de leishmaniose cutanéomuqueuse s'il y a présence de lésions typiques au niveau des muqueuses (voir section 2.1.7), des antécédents de leishmaniose cutanée avec une ou plusieurs lésions cicatricielles visibles ou plus rarement, une leishmaniose cutanée concomitante. Des examens sérologiques positifs (par ex. recherche des anticorps par immunofluorescence (IFAT) ou méthode immuno-enzymatique ELISA) ou bien un test cutané à la leishmanine positif renforcent encore la suspicion. Une augmentation du titre des anticorps peut constituer un indicateur précoce d'une rechute. Les parasites sont peu nombreux au niveau des lésions en raison de la forte réaction immunitaire locale; dans ces conditions, une recherche des parasites dans des échantillons de muqueuses (obtenus par brossage ou biopsie) par un examen microscopique ou par culture va manquer de sensibilité. La mise en évidence de l'ADN parasitaire par amplification génique (PCR) s'est révélée être la méthode la plus sensible pour confirmer un diagnostic de leishmaniose cutanéomuqueuse.

3.1.4 *Leishmaniose dermique post-kala-azar*

Comme la très grande majorité des cas de LDPKA observés dans les zones d'endémie rurales de l'Asie méridionale ou de l'Afrique orientale se produisent chez des malades antérieurement ou simultanément atteints d'une leishmaniose viscérale, le diagnostic est essentiellement un diagnostic clinique. On peut le confirmer par la mise en évidence du parasite dans des échantillons de lésions cutanées prélevés par biopsie ou en grattant une incision pratiquée dans l'épiderme (voir annexe 2). En Inde, des études ont montré que l'on a davantage de chances de trouver des amastigotes dans les frottis si ceux-ci proviennent de lésions nodulaires plutôt que de lésions papuleuses ou maculeuses. Les biopsies cutanées peuvent être soumises à un examen histopathologique ou immunohistochimique ou encore servir à préparer une culture. Un laboratoire bien équipé peut faire une PCR sur des échantillons prélevés par biopsie cutanée ou incision de l'épiderme, cette méthode étant nettement plus sensible. Les examens sérologiques comme le test d'agglutination directe, la méthode immuno-enzymatique ELISA ou le test rapide rK39 donnent généralement des résultats positifs mais ils sont d'un intérêt limité car un résultat positif peut être dû à la présence d'anticorps qui subsistent après un épisode passé de leishmaniose viscérale. Les examens sérologiques peuvent néanmoins se révéler utiles pour le diagnostic différentiel lorsque d'autres maladies peuvent être envisagées (la lèpre par exemple) ou lorsqu'il y a incertitude quant à l'existence d'antécédents de leishmaniose viscérale.

3.1.5 *Concomitance d'une infestation leishmanienne et d'une infection par le VIH*

Là où existent des possibilités de conseil au sujet du VIH et d'accès à un traitement antirétroviral, il faut rechercher la présence du virus chez tous les patients présentant une leishmaniose viscérale car les options thérapeutiques et le pronostic ne sont pas les mêmes pour un patient porteur du VIH dont les réponses immunitaires cellulaires et humorales aux leishmanies sont amoindries. Si les manifestations cliniques chez les patients atteints de leishmaniose viscérale et également infectés par le VIH sans être gravement immunodéprimés rappellent celles que l'on observe chez les patients immunocompétents, le tableau clinique peut être par contre atypique chez ceux qui présentent un faible nombre de lymphocytes CD4+ (< 200 cellules/ μ l). Dans ce dernier groupe, le médecin devra soupçonner une leishmaniose viscérale même en l'absence des signes classiques, comme la splénomégalie. Une proportion importante des patients présentant une infection à VIH et une leishmaniose viscérale, peuvent être atteints d'autres maladies infectieuses opportunistes qui vont compliquer le diagnostic clinique. La charge parasitaire est plus élevée et les parasites peuvent être présents dans des localisations inhabituelles, notamment chez les sujets gravement immunodéprimés.

Dans ces conditions, un examen microscopique, une culture ou une PCR effectués sur du sang (sang complet ou couche leucocytaire) ou une ponction de moelle osseuse seront plus sensibles que chez des malades immunocompétents. Toutefois, une ponction de moelle osseuse peut se révéler paucicellulaire chez un patient présentant une infection concomitante par le VIH et donc contenir moins de parasites. Occasionnellement, on peut trouver des leishmanies dans des biopsies cutanées, digestives ou pulmonaires.

Le test d'agglutination au latex s'est révélé d'une grande sensibilité pour la détection des antigènes dans les urines des patients atteints de leishmaniose viscérale qui sont porteurs du VIH. En revanche, les examens sérologiques ont une sensibilité réduite chez ces malades et les résultats des études sont ambigus pour des raisons qui tiennent à plusieurs facteurs : forme du test, région d'endémie et degré d'immunodépression. On peut augmenter la sensibilité en pratiquant plusieurs tests les uns à la suite des autres, par exemple le test rapide basé sur le rK39 et le test d'agglutination directe. Dans les régions où la prévalence des infections concomitantes à VIH est élevée (par ex. en Éthiopie), tous les sujets atteints de leishmaniose viscérale devraient subir un test de recherche du VIH.

Les sujets présentant une infection concomitante par le VIH sont également davantage exposés au risque d'une forme atypique ou plus grave de leishmaniose cutanée ou cutanéomuqueuse. Dans les zones d'endémie, les malades qui présentent un tableau clinique atypique doivent subir un test de recherche du VIH.

3.2 **Traitement et vaccins**

3.2.1 *Considérations générales*

Le traitement ne doit être administré qu'une fois le diagnostic confirmé (voir section 3.1 et annexe 3). D'un autre côté, il faut également déterminer l'ampleur de l'infection concomitante car cela peut avoir une influence sur le choix de la thérapeutique ou du traitement de soutien. Dans certaines régions, il faut que le diagnostic précise l'espèce de leishmanie en cause (par ex. dans le cas de la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde). Le schéma thérapeutique doit, le cas échéant, être conforme aux directives nationales et régionales. Très souvent, il peut être nécessaire d'administrer un traitement de soutien, par exemple une réhydratation ou des suppléments alimentaires, avant de commencer la thérapie. Le traitement doit être administré sous surveillance médicale. Dans les pays d'endémie, la politique pharmaceutique et les décisions thérapeutiques doivent prendre en compte le rapport bénéfice/risque individuel des médicaments et certaines considérations de santé publique comme la prévention de la pharmacorésistance. Une politique nationale

basée sur l'utilisation d'associations médicamenteuses serait, semble-t-il, la meilleure stratégie pour protéger les médicaments contre la pharmacorésistance, si les données cliniques sont confirmées par des essais de phase 4 à plus grande échelle.

3.2.2 *Antileishmaniens*

Dérivés de l'antimoine pentavalent

On dispose de deux antimoniés de ce type : l'antimonié de méglumine et le stibogluconate de sodium. Ils sont similaires du point de vue chimique et leur toxicité de même que leur efficacité sont liées à leur teneur en antimoine : la solution d'antimonié de méglumine contient 8,1 % de Sb^{5+} (81 mg/ml), tandis que la solution de stibogluconate de sodium contient 10 % de Sb^{5+} (100 mg/ml). Ces antimoniés sont administrés soit par injection intramusculaire ou intraveineuse, soit par perfusion (en 5 à 10 minutes), ou encore par injection lente avec une aiguille fine (calibre 23-25; 0,6 -0,5 mm) afin d'éviter tout risque de thrombose ultérieure. Les dérivés de l'antimoine pentavalent peuvent également être administrés par voie intralésionnelle pour traiter une leishmaniose cutanée.

Les effets secondaires courants consistent en anorexie, vomissements, nausées, douleurs abdominales, malaise général, myalgies, arthralgies, céphalées, goût métallique et léthargie. Les altérations de l'électrocardiogramme sont fonction de la posologie et de la durée du traitement, les plus courants étant une inversion de l'onde T, un allongement de l'intervalle QT et une arythmie. Il y a d'autres effets secondaires graves comme la cardiotoxicité, voire la mort subite, mais ils sont rares. L'allongement de l'intervalle QT corrigé ($> 0,5$ sec) annonce une probable arythmie cardiaque grave, voire fatale. La concentration des enzymes pancréatiques est habituellement augmentée, mais la pancréatite clinique est rare. Une élévation des enzymes hépatiques, une leucopénie, une anémie et une thrombopénie ne sont pas rares. Il faut surveiller les paramètres chimiques sanguins, la NFS et l'électrocardiogramme. Comme pour tout autre médicament, il faut que la qualité de ces antimoniés soit assurée (voir section 3.7.3), car des produits de qualité médiocre peuvent causer de graves effets toxiques susceptibles d'entraîner la mort. Si de sérieux effets secondaires se manifestent (dans la plupart des cas il s'agit d'effets hépatotoxiques ou cardiotoxiques), il faut changer de médicament.

Désoxycholate d'amphotéricine B

L'amphotéricine B est un antibiotique de la famille des polyènes. Il est recommandé d'administrer une dose d'essai de 1 mg par perfusion, suivie de la dose totale 4 à 6 h plus tard. Des réactions à la perfusion sont courantes,

sous forme d'une forte montée thermique avec frissons solennels ou d'une thrombophlébite au niveau de la veine perfusée. La néphrotoxicité est également courante et conduit à de fréquentes interruptions du traitement chez certains patients. Il y a d'autres effets toxiques sérieux mais rares comme une hypokaliémie ou une myocardite. Il est important d'assurer une bonne hydratation et un apport de potassium. Le traitement doit toujours avoir lieu en milieu hospitalier afin de pouvoir assurer une surveillance permanente des malades.

Formes galéniques lipidiques de l'amphotéricine B

Plusieurs formes galéniques - amphotéricine B liposomique, complexe lipidique d'amphotéricine B et dispersion colloïdale d'amphotéricine B - sont utilisées pour le traitement. Elles sont d'une efficacité analogue à celle du désoxycholate d'amphotéricine B mais sensiblement moins toxiques. On les administre par perfusion intraveineuse en 2 h. Des réactions bénignes à la perfusion (fièvre, frissons solennels) ainsi qu'une dorsalgie s'observent chez certains patients. Une néphrotoxicité ou une thrombocytopenie transitoires se produisent occasionnellement. La plupart des essais cliniques ont été effectués sur une forme galénique de référence d'amphotéricine B liposomique ; il conviendrait d'évaluer la toxicité, la bioéquivalence et l'efficacité de toutes les autres formes lipidiques avant de les utiliser en clinique.

Paromomycine

La paromomycine (aminosidine) est un antibiotique aminoglycosidique que l'on administre habituellement par voie intramusculaire. À la dose de 15 mg/kg, le sulfate correspond à 11 mg/kg de base et 20 mg/kg de sulfate correspondent à 15 mg/kg de base. L'évènement indésirable le plus courant est une légère douleur au point d'injection (55 %). Une ototoxicité réversible s'observe chez 2 % des patients. La néphrotoxicité est rare. Des effets hépatotoxiques peuvent se produire chez certains malades, comme en témoigne l'augmentation de la concentration des enzymes hépatiques ; on a également fait état de cas de tétanie. Une forme galénique topique existe pour le traitement de la leishmaniose cutanée.

Iséthionate de pentamidine

Ce médicament est administré par voie intramusculaire ou de préférence, par perfusion intraveineuse. Des effets indésirables graves - diabète sucré, hypoglycémie sévère, choc, myocardite et néphrotoxicité - en limitent l'usage.

Miltéfosine

Cet alkylphospholipide (hexadécylphosphocholine) avait été développé à l'origine pour traiter certains cancers par voie orale mais on s'est aperçu qu'il

était également actif contre les leishmanies. Les effets secondaires habituels de la miltéfosine se produisent au niveau des voies digestives : anorexie, nausées, vomissements (38 %) et diarrhée (20 %). La plupart du temps il s'agit d'épisodes de courte durée qui disparaissent à la longue pendant la poursuite du traitement. Parfois, ces effets secondaires sont plus graves et nécessitent l'interruption du traitement. Il arrive aussi que l'on observe une allergie cutanée, une élévation de la concentration des transaminases hépatiques et, en de rares occasions, une insuffisance rénale. La miltéfosine doit être prise après les repas et si des doses multiples sont nécessaires, il faut les diviser. Cette substance est potentiellement tératogène et donc contre-indiquée chez la femme enceinte ou les femmes en capacité de procréer auxquelles on ne peut pas assurer une contraception pendant la durée du traitement et 3 mois après.

Dérivés azolés : kétoconazole, fluconazole, itraconazole

Ces antifongiques oraux sont d'une efficacité variable dans le traitement de la leishmaniose (voir section 3.2.3).

3.2.3 Options thérapeutiques

Dans la présente section, les antileishmaniens et les schémas thérapeutiques sont évalués en fonction de la cote de leurs éléments d'appréciation (en s'inspirant des examens Cochrane) de la façon suivante : A) éléments d'appréciation obtenus sur la base d'au moins un essai contrôlé randomisé bien conçu ; B) éléments d'appréciation obtenus sur la base d'essais bien conçus mais non randomisés ; C) avis exprimés par des instances respectées et fondés sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts ; et D) avis de spécialistes en l'absence d'études méthodiques ou concluantes.

Leishmaniose viscérale

Pendant les sept dernières décennies, les dérivés de l'antimoine pentavalent ont constitué les médicaments de première intention classiques pour le traitement de la leishmaniose viscérale. Le désoxycholate d'amphotéricine B et la pentamidine ont été utilisés en deuxième intention. Au cours des 10 dernières années, les formes galéniques lipidiques de l'amphotéricine B, la miltéfosine et la paromomycine ont été homologuées pour le traitement de la leishmaniose viscérale. Toutefois, ni l'efficacité, ni la posologie de plusieurs de ces médicaments n'ont été déterminées de manière probante dans toutes les régions d'endémie et elles peuvent varier d'une région à l'autre (voir section 3.2.3).

Un traitement idéal contre la leishmaniose viscérale devrait guérir le malade, réduire le risque de rechute et de LDPKA et faire reculer la transmission de

parasites résistants. Pour s'assurer que le traitement est bien observé et mené à son terme, il faut qu'il se fasse sous contrôle direct, notamment dans le cas de la miltéfosine par voie orale. Les options thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale sont récapitulées dans l'encadré 1.

Les facteurs qui assombrissent le pronostic chez les sujets traités par des antimoniés pour une leishmaniose viscérale sont les suivants : âge supérieur à 45 ans (en Afrique), malnutrition (hypoalbuminémie, œdème), co-morbidité rénale et hépatique, infections concomitantes, par exemple une pneumopathie, une tuberculose, une infection par le VIH ou toute autre pathologie immunodéprimante. Le traitement de soutien est important ; les malades doivent être convenablement hydratés et recevoir des compléments alimentaires. Les anémies sévères doivent être corrigées par transfusion sanguine et les infections concomitantes traitées au moyen d'anti-infectieux appropriés. Un bon traitement permet d'améliorer l'état général, supprime la fièvre, fait régresser la splénomégalie et rétablit une NFS normale. On peut considérer qu'il y a un début de guérison si l'on constate une amélioration clinique à la fin du traitement. La régression complète de la splénomégalie peut prendre des mois. L'absence de rechute au bout de 6 mois constitue un bon indicateur de guérison définitive.

Dérivés de l'antimoine pentavalent : Le stibogluconate de sodium et l'antimonié de méglumine sont les antileishmaniens de première intention classiques dans la plupart des pays du monde (taux global de guérison > 90 %) (A), mais la pharmacorésistance est très préoccupante en Inde, dans le foyer du Bihar, ainsi qu'au Népal où plus de 60 % des cas ne répondent pas au traitement, même si cela ne traduit pas forcément une résistance du parasite. Le traitement initial d'une leishmaniose viscérale doit comporter une injection quotidienne d'une dose de 20 mg de Sb^{5+} par kg de poids corporel (pas de limite supérieure de 850 mg). Les injections s'étendent généralement sur une durée de 28 à 30 jours.

La miltéfosine administrée pendant 28 jours à la dose quotidienne de 2,5 mg/kg à des enfants de 2 à 11 ans, à la dose de 50 mg/jour aux sujets de 12 ans ou plus pesant moins de 25 kg, à la dose de 100 mg/jour à ceux pesant de 25 à 50 kg et à la dose de 150 mg/jour pour un poids corporel supérieur à 50 kg, a donné un taux de guérison chez les sujets immunocompétents égal à 94 % en Inde (A) et à environ 90 % en Éthiopie (A).

Le désoxycholate d'amphotéricine B administré quotidiennement ou un jour sur deux par perfusion intraveineuse dans une solution de D-glucose à 5 % pendant 4 h à la dose de 0,75 - 1,0 mg/kg (15 à 20 doses au total) s'est révélé efficace à 99 % en Inde (A). Les données manquent pour les autres régions d'endémie.

Formes galéniques lipidiques d'amphotéricine B : La dose totale à utiliser pour le traitement de la leishmaniose viscérale varie d'une région à l'autre. En Inde et en Europe, les trois formes galéniques sont efficaces. L'amphotéricine B liposomique est la forme galénique la plus largement utilisée pour traiter la leishmaniose viscérale. En Inde (*L. donovani*), une dose totale ≥ 10 mg permet d'obtenir un taux de guérison de $> 95\%$ (A). Administré selon divers schémas à la dose quotidienne de 3 – 4 mg (dose totale 15 - 24 mg/kg), ce composé a fait preuve d'une efficacité de 90 à 98 % en Europe du Sud (B) (*L. infantum*) et c'est le traitement de référence des cas de leishmaniose viscérale en pratique clinique dans la région méditerranéenne. L'expérience est limitée en Afrique orientale où des études montrent que les taux de guérison sont plus faibles ($< 90\%$) avec une dose totale de 20 mg/kg (B) et où une dose totale de 30 mg/kg en 6 à 10 doses est actuellement utilisée de façon limitée. Des traitements plus courts sont efficaces. En Inde, on a obtenu un taux de guérison de 90 % avec une dose unique de 5 mg/kg et un taux de 98 % avec une dose unique de 10 mg/kg (A). Dans la région méditerranéenne, on est parvenu à un taux de guérison de 96 % pour une dose totale de 20 mg/kg administrée en deux fractions (B). En Afrique orientale, des études sont en cours afin de déterminer la dose efficace totale minimale.

La paromomycine (aminosidine) s'est révélée efficace en Inde contre la leishmaniose viscérale : une dose de 15 mg/kg de sulfate de paromomycine (11 mg de base) pendant 21 jours a permis un taux de guérison de 93 à 95 % (A). L'efficacité n'a été que de 85 % en Afrique orientale en portant la dose à 20 mg/kg (15 mg de base) par jour pendant 21 jours (A). On n'a aucune expérience de ce médicament dans les foyers de *L. infantum* (Méditerranée, Amérique du Sud).

Compte tenu des avantages notables que présente l'utilisation d'associations médicamenteuses et du risque d'apparition d'une résistance aux médicaments classiques ou nouveaux dans les foyers anthroponosiques, la monothérapie devrait être limitée, si possible, à l'amphotéricine B liposomique.

Le recours à une association médicamenteuse peut avoir les avantages suivants : un traitement de plus brève durée, ce qui améliore l'observance ; une dose totale plus faible de médicaments, ce qui en réduit la toxicité et le coût ; moins de chances de sélectionner des parasites pharmacorésistants, ce qui rend plus durablement efficaces les antileishmaniens existants. Plusieurs essais cliniques ont été effectués sur des associations médicamenteuses avec des résultats favorables. Au Bihar, l'association de paromomycine et d'antimoniés a permis d'obtenir un meilleur taux de guérison de la leishmaniose viscérale qu'une monothérapie à base d'antimoniés, qui était souvent sans effet.

En Afrique orientale, l'association stibogluconate de sodium à la dose de 20 mg/kg de Sb^{5+} plus paromomycine à la dose de 15 mg/kg (11 mg de base) sur une durée de 17 jours s'est révélée efficace à 93 % (A). Pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité, cette association s'est révélée analogue à la monothérapie par le stibogluconate de sodium. Par ailleurs, on n'a constaté aucune différence d'efficacité de cette association en Éthiopie, au Kenya et au Soudan, ce qui indique qu'elle peut être utilisée dans l'ensemble de la région.

Lors de plusieurs études de phase 3 effectuées en Inde, trois associations différentes ont montré des taux de guérison de 98 à 99 % (A). Le traitement consistait en deux administrations consécutives soit d'amphotéricine B liposomique (5 mg/kg en une seule perfusion) plus de la miltéfosine (même dose que ci-dessus) pendant 7 jours, soit d'amphotéricine B liposomique (5 mg/kg en une seule perfusion) plus de la paromomycine (11 mg/kg de base) pendant 10 jours, soit encore en une administration de miltéfosine pendant 10 jours plus de la paromomycine pendant la même durée (même dose que ci-dessus). Aucune indication n'a été fournie quant à l'innocuité de ces schémas thérapeutiques.

Leishmaniose dermique post-kala-azar

On possède peu d'éléments d'appréciation en ce qui concerne le traitement de la LDPKA, qui dépend de la gravité de cette pathologie chez chaque malade. En Inde, on a eu de bons résultats sur le plan clinique après des traitements consistant soit à administrer pendant une durée allant jusqu'à 4 mois du désoxycholate d'amphotéricine B de façon intermittente (20 jours avec, 20 jours sans) (C), soit à administrer pendant 3 mois de façon continue de la miltéfosine (A), le critère de guérison retenu étant la disparition de la lésion. En Afrique orientale, la LDPKA n'est pas traitée de façon systématique car la majorité des malades (85 %) guérissent spontanément en l'espace d'une année. Seuls sont traités les sujets gravement atteints (degré 3), ceux qui présentent des lésions défigurantes, ceux dont les lésions persistent pendant plus de 6 mois, ceux qui souffrent d'une uvéite antérieure concomitante ou encore les jeunes enfants porteurs de lésions buccales qui les empêchent de s'alimenter. Le traitement consiste à administrer soit du stibogluconate de sodium (20 mg/kg de Sb^{5+} par jour) pendant une durée allant jusqu'à 2 mois, soit de l'amphotéricine B liposomique à la dose quotidienne de 2,5 mg/kg pendant 20 jours. Au Soudan, le critère retenu est l'aplatissement des lésions et l'amélioration de la dyschromie.

Lors d'un essai clinique randomisé et contrôlé effectué au Soudan sur des patients présentant une LDKPA persistante (> 6 mois), qui est difficile à guérir uniquement avec des médicaments, on a obtenu un taux de guérison

bien meilleur en associant l'immunothérapie à la chimiothérapie qu'avec la chimiothérapie seule (taux de guérison finale de 100 % au lieu de 40 %). Le vaccin était composé d'un mélange de *L. major* tuées adsorbées sur alun et de bacilles de Calmette-Guérin (BCG) et il était administré quatre fois à intervalles d'une semaine; comme antileishmanien on a utilisé du stibogluconate de sodium à la dose de 20 mg/kg de Sb⁵⁺ pendant 40 jours (voir section 3.2.6).

Leishmaniose cutanée

Un grand nombre d'interventions thérapeutiques, qu'il s'agisse de traitements topiques, généraux ou non pharmacologiques, ont été décrites. Comme celles qui sont bien conçues et bien reliées sont en petit nombre, les éléments d'appréciation sont de niveau variable. On a montré que les espèces infestantes et la zone géographique influent sur l'efficacité des traitements et par voie de conséquence, sur les recommandations en la matière. Dans le cas de la leishmaniose cutanée anthroponosique, le risque de sélectionner des parasites pharmacorésistants est apparemment plus élevé.

La leishmaniose cutanée n'est pas une pathologie qui engage le pronostic vital et les complications sont rares. Toutefois, comme des surinfections sont susceptibles de compliquer une leishmaniose cutanée ulcéreuse, il est important de nettoyer les lésions. L'atteinte des muqueuses est exceptionnelle dans l'Ancien Monde et se limite généralement aux infestations par *L. braziliensis* et *L. panamensis* dans le Nouveau Monde. Pour certaines espèces (*L. major* notamment), le taux de guérison spontanée est supérieur à 50 % sur 6 mois. Normalement, le médicament ou le traitement recommandés pour la leishmaniose cutanée ne devraient pas entraîner de complications engageant le pronostic vital, mais dans les cas graves le rapport bénéfice/risque n'est plus le même.

La décision thérapeutique repose en premier lieu sur le rapport bénéfice/risque de l'intervention dans chaque cas particulier. Opter pour un traitement qui comporte un risque de graves effets indésirables est acceptable si le malade présente de nombreuses (habituellement plus de quatre) lésions qui le défigurent ou de lésions compliquées dont la taille ou la localisation rendent impossible tout traitement local, ou encore si les tentatives de traitement local ont échoué. Il importe d'être suffisamment attentif aux contre-indications et au suivi du malade. Chez un sujet dont la maladie est bénigne ou en cas de co-morbidité, il est préférable d'opter pour un traitement moins risqué, même si l'on n'a guère de preuves de son efficacité.

Leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde : les options thérapeutiques pour la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde sont récapitulées dans l'encadré 2.

Un traitement local des lésions avec suivi attentif est indiqué dans le cas de patients qui répondent aux conditions suivantes :

- infestation par *L. major* confirmée ou fortement suspectée ;
- moins de quatre lésions nécessitant un traitement immédiat ;
- lésions de moins de 5 cm de diamètre ;
- pas de lésions défigurantes ou incapacitantes (face, articulations, oreilles, doigts) ;
- possibilité de suivi.

Il faut que le malade donne son consentement à cette option thérapeutique une fois que les risques cliniques et les désagréments des autres options lui auront été exposés en détail. Si une condition au moins n'est pas remplie, on proposera la thérapie locale. C'est une option intéressante qui présente peu de toxicité, mais le traitement intralésionnel, et dans une moindre mesure, la thermothérapie, peut se révéler assez pénible.

Les options thérapeutiques sont les suivantes :

Pommade à la paromomycine : Une préparation à 15 % plus 5 % de chlorure de méthylbenzéthonium appliquée deux fois par jour sous forme de pommade pendant une durée allant jusqu'à 20 jours s'est révélée aussi efficace qu'un traitement intralésionnel avec un dérivé de l'antimoine pentavalent (taux de guérison 70 %) en République islamique d'Iran, en Israël et au Soudan (A). Une préparation contenant 0,5 % de gentamicine et 15 % de paromomycine s'est révélée plus efficace qu'un placebo contre la leishmaniose cutanée à *L. major* (B).

Thermothérapie : Une ou deux applications locales d'une source de chaleur (50°C pendant 30 secondes) se sont révélées aussi efficaces qu'un traitement intralésionnel avec un dérivé de l'antimoine pentavalent (taux de guérison 70 %) en Afghanistan (*L. tropica*) (A) et plus efficace (taux de guérison 70 %) qu'un traitement systémique par un dérivé de l'antimoine pentavalent contre la leishmaniose cutanée à *L. major* (A). Le dispositif est coûteux mais fonctionne sur pile, ce qui est un avantage non négligeable sur le terrain. L'évolution initiale de la maladie après thermothérapie peut être compliquée par des brûlures au deuxième degré. Une anesthésie locale est nécessaire.

Traitement intralésionnel par des dérivés de l'antimoine pentavalent : On injecte une dose de 0,5 à 5 ml au niveau de la base et des marges de la lésion jusqu'à décoloration complète. Des infiltrations quotidiennes, un jour sur deux ou hebdomadaires jusqu'à guérison de la lésion (une à huit infiltrations) se sont révélées efficaces en Afghanistan

et en République Arabe Syrienne (*L. tropica*) (A), en Asie méridionale (sauf l'Inde) et dans le bassin méditerranéen. En République islamique d'Iran, des infiltrations intralésionnelles hebdomadaires ont suscité une résistance chez *L. tropica*.

La cryothérapie au moyen d'azote liquide (-195°C) en une ou deux applications hebdomadaires pendant une durée allant jusqu'à 6 semaines s'est montrée efficace à plus de 95 % en Égypte, Israël et Jordanie mais moins efficace (77 %) qu'un traitement intralésionnel avec un dérivé de l'antimoine pentavalent en Turquie (B). Les applications d'azote liquide nécessitent un appareillage spécial (généralement coûteux) et doivent être effectuées par une personne qualifiée. Cette technique est disponible dans la majorité des services de dermatologie mais généralement pas sur le terrain et la chaîne de distribution de l'azote liquide nécessite des équipements lourds.

Le traitement de la leishmaniose cutanée au moyen d'*antimoniés systémiques* a été largement recommandé pendant des décennies, mais des études publiées à partir de 1991 ont conduit à modifier le rapport bénéfice/risque étant donné qu'aucune étude contrôlée avec placebo n'a mis en évidence l'efficacité de l'antimoine en traitement par la voie générale contre la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde. Le traitement systémique par l'antimoine ne doit donc être utilisé que si l'on dispose d'informations sur son innocuité et son efficacité et uniquement pour soigner des lésions graves et complexes. Les patients qui présentent une pathologie cardiaque, hépatique, rénale, pancréatique ou hématologique préexistante ou qui sont d'un âge avancé sont exposés à un risque élevé de mortalité dû aux effets toxiques du traitement et ne doivent pas recevoir d'antimoniés systémiques. Chez les sujets pour lesquels on n'a pas d'autre choix que ce traitement (voir plus haut), le schéma thérapeutique généralement utilisé est de 20 mg/kg de Sb⁵⁺ par jour par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 10 à 20 jours, encore que l'on ne possède aucun élément d'appréciation quant à la durée optimale du traitement. En République islamique d'Iran, la miltéfosine par voie orale s'est montrée peu efficace contre *L. major* (B). Selon une étude effectuée en Arabie saoudite, le fluconazole par voie orale a été plus efficace qu'un placebo (A).

Dans les foyers de *L. major* (République islamique d'Iran et Arabie saoudite), l'association de la cryothérapie et d'injections intralésionnelles d'antimoine s'est révélée plus efficace que chacune de ces techniques utilisées isolément (A). La cryothérapie au moyen d'azote liquide doit décolorer la lésion en 10 secondes et être immédiatement suivie de l'injection intralésionnelle d'un dérivé non dilué de l'antimoine pentavalent (0,5 à 2 ml par lésion). En général, on peut pratiquer ces injections dans les lésions faciales à l'exception de celles qui siègent sur les paupières, les lèvres, le nez et les

oreilles. L'anesthésie locale n'est pas d'un grand secours. L'administration de dérivés de l'antimoine pentavalent et de pentoxifylline par voie orale s'est révélée plus efficace que les antimoniés seuls pour le traitement des lésions à *L. major* en République islamique d'Iran (A).

Leishmaniose cutanée du Nouveau Monde : Les options thérapeutiques pour la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde sont récapitulées dans l'encadré 3. La forme du Nouveau Monde tend à être plus grave et plus longue que celle de l'Ancien Monde. Certains malades infestés par *L. amazonensis*, *L. mexicana* et *L. panamensis* font une maladie diffuse. La décision thérapeutique doit reposer en premier lieu sur le rapport bénéfice/risque pour chaque cas particulier. Il n'y a aucune option thérapeutique qui soit valable pour tous les tableaux cliniques. La thérapie locale n'est pas jugée souhaitable pour soigner une leishmaniose cutanée du Nouveau Monde due à *L. braziliensis* ou *L. panamensis* à cause du risque de métastases ; cela étant, comme le traitement systémique ne garantit pas contre la survenue d'une leishmaniose cutanéomuqueuse ultérieure - qui s'observe dans moins de 5 % des cas - il faut examiner la possibilité de traitements locaux. On admet désormais le recours à un traitement topique dans certains cas précis de leishmaniose cutanée du Nouveau Monde.

Comme il est rare que la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde soit spontanément résolutive et que l'évolution de la maladie peut être grave, on propose généralement un traitement antileishmanien.

En ce qui concerne *la thérapie locale*, l'expérience est limitée dans le cas de la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde. Les conditions à remplir pour un traitement local sont du même genre que pour la forme de l'Ancien Monde. Les options thérapeutiques proposées sont la thermothérapie et la paromomycine. Avec une à trois applications d'une source de chaleur localisée (50°C pendant 30 secondes), on a obtenu un taux d'efficacité d'environ 70 % en Colombie et au Guatemala 3 mois après le traitement (A). Une pommade associant la paromomycine à 15 % et le chlorure de méthylbenzéthonium à 12 % en deux applications quotidiennes pendant 20 jours a donné un taux d'efficacité de 70 à 90 % contre la leishmaniose cutanée provoquée par *L. mexicana*, *L. panamensis* et *L. braziliensis* en Équateur et au Guatemala (B).

En ce qui concerne *le traitement systémique*, les options sont les suivantes : dérivés de l'antimoine pentavalent, pentamidine, sulfate de paromomycine, miltéfosine et kétoconazole.

Dérivés de l'antimoine pentavalent : le taux global de guérison 3 mois après le traitement est d'environ 77-90 % lorsque ces antimoniés sont administrés à la dose quotidienne de 20 mg/kg de Sb⁵⁺ pendant 20 jours

(A). Ils combattent plus efficacement la leishmaniose cutanée due à *L. braziliensis* et *L. panamensis* que celle provoquée par *L. mexicana*. Une leishmaniose cutanée provoquée par une espèce donnée (par ex. *L. guyanensis*) peut réagir différemment au traitement en fonction de la zone géographique. Le traitement n'est pas aussi efficace chez l'enfant de moins de 5 ans.

La pentamidine administrée à la dose de 3 à 4 mg/kg un jour sur deux pour un total de trois à quatre doses, s'est révélée aussi efficace que les dérivés de l'antimoine pentavalent pour le traitement de la leishmaniose cutanée due à *L. panamensis* (B) ou *L. guyanensis* au Brésil, en Colombie, en Guyane française et au Suriname (C). En revanche, elle est moins efficace que les dérivés de l'antimoine pentavalent lorsque la maladie est due à *L. braziliensis*.

Le sulfate de paromomycine s'est montré d'une efficacité inférieure à 60 % contre la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde au Belize et en Colombie (A).

La miltéfosine administrée à la dose quotidienne de 2 mg/kg pendant 28 jours est efficace contre la leishmaniose cutanée due à *L. panamensis* (taux de guérison 70-90 %), mais elle n'a qu'un effet limité sur celle qui est provoquée par *L. braziliensis* et *L. mexicana* (taux de guérison < 60 %) (B). La réaction de la leishmaniose cutanée à *L. braziliensis* à un traitement par la miltéfosine peut varier en fonction de la zone géographique (taux de guérison de 33 % au Guatemala, mais de 88 % en Bolivie) (B).

Le kétoconazole à la dose quotidienne de 600 mg pendant 28 jours s'est montré efficace à 76-90 % contre la leishmaniose cutanée à *L. panamensis* et à *L. mexicana* au Guatemala et au Panama.

Les associations médicamenteuses ont fait l'objet de quelques études. Au Pérou, l'administration topique de l'immunomodulateur imiquimod comme thérapie adjuvante lors d'un traitement par des dérivés de l'antimoine pentavalent a accéléré la guérison par rapport aux antimoniés seuls chez des patients qui faisaient une rechute (A). Au Venezuela, on a obtenu un certain succès avec l'association d'antimoniés systémiques et de promastigotes de *L. mexicana* et *L. amazonensis* passés à l'autoclave puis injectés.

Formes rares et complexes de leishmaniose cutanée (récidivante, diffuse) : la leishmaniose récidivante est caractérisée par la présence d'un petit nombre de parasites et de fréquentes rechutes. Il n'existe pas d'études sur lesquelles se baser pour formuler des recommandations fermes en matière de traitement. Les dérivés de l'antimoine pentavalent pourraient être utilisés dans un premier temps à la dose habituelle. Si la maladie ne cède pas, on pourrait

alors associer ces antimoniés à de l'allopurinol par voie orale à la dose de 20 mg/kg pendant 30 jours (C). L'immunothérapie est encore considérée comme un traitement expérimental.

La leishmaniose cutanée diffuse est provoquée par *L. aethiopica* ou *L. amazonensis* et se caractérise par de fréquentes rechutes. En Éthiopie, un traitement de 60 jours associant des dérivés de l'antimoine pentavalent à de la paromomycine par voie parentérale a été couronné de succès chez trois patients (C). La pentamidine à la dose de 3-4 mg/kg une fois par semaine (sur une durée pouvant aller jusqu'à 4 mois) est une possibilité, mais on peut craindre un diabète (C). Quel que soit le schéma thérapeutique retenu, le traitement doit être poursuivi plusieurs semaines après la guérison clinique.

Leishmaniose des muqueuses

Leishmaniose cutanéomuqueuse du Nouveau Monde : Les options thérapeutiques pour la leishmaniose cutanéomuqueuse du Nouveau Monde sont récapitulées dans l'encadré 4. L'issue du traitement dépend de la localisation des lésions. Un taux élevé de guérison est obtenu lorsque les lésions se limitent au nez et à la cavité buccale ; en revanche, lorsqu'il y a atteinte du larynx, des cordes vocales et de la trachée, le taux de guérison après traitement par des antimoniés systémiques reste faible et même après amélioration clinique et guérison apparente, les rechutes ou les récurrences sont fréquentes. La rareté des amastigotes et les difficultés de la culture compliquent généralement le suivi parasitologique.

Dérivés de l'antimoine pentavalent : après traitement par des dérivés de l'antimoine pentavalent, le taux de guérison va de 30 à 100 % en fonction de la localisation des lésions et de la zone géographique (C). Le schéma thérapeutique consiste à administrer une dose 20 mg/kg par jour pendant 30 jours.

Désoxycholate d'amphotéricine B : un schéma thérapeutique comportant l'administration de 20 à 45 doses de 0,7 à 1,0 mg/kg s'est révélé efficace à 80 à 90 % (C), mais il nécessite une perfusion intraveineuse et une surveillance rigoureuse de la fonction rénale.

Amphotéricine B liposomique : l'amphotéricine B liposomique à la dose de 2-3 mg/kg pendant au moins 20 jours a donné des résultats similaires à ceux du désoxycholate d'amphotéricine B mais avec moins d'évènements indésirables (C).

Pentamidine : Les données relatives à l'utilisation de la pentamidine sont limitées mais on peut la considérer comme une autre possibilité de traitement (C).

Miltéfosine : En Bolivie, le taux de guérison de la leishmaniose cutanéomuqueuse (*L. braziliensis*) après traitement par la miltéfosine (2,5 - 3,3 mg/kg par jour pendant 4 semaines) a été de 83 % chez des patients présentant une forme bénigne et de 58 % chez des patients souffrant d'une atteinte plus étendue. Le taux de guérison ne s'est pas amélioré lorsque le traitement a été prolongé en passant de 4 à 6 semaines (B).

Une association de pentoxifylline et de dérivés de l'antimoine pentavalent administrée pendant 30 jours a réduit le taux de rechute et a permis une guérison plus rapide qu'avec les antimoniés seuls (A).

3.2.4 Situations particulières

Grossesse et lactation

On ne possède guère d'informations sur le traitement de la leishmaniose viscérale pendant la grossesse. Le risque d'issue fatale pour la mère, le fœtus ou le nouveau-né est beaucoup plus important que le risque d'effets indésirables dus aux médicaments. En l'absence de traitement, on a observé des avortements spontanés, des enfants petits pour l'âge gestationnel et des cas de leishmaniose congénitale. La première option thérapeutique doit être un traitement local de la leishmaniose cutanée. Dans le cas de la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde, la grossesse influe sur les manifestations cliniques de la maladie, les lésions étant plus étendues et moins typiques chez la femme enceinte.

Le désoxycholate d'amphotéricine B et les formes galéniques lipidiques d'amphotéricine B sont les meilleures options thérapeutiques en cas de leishmaniose viscérale. Aucun avortement ou cas de transmission verticale n'a été signalé chez des mères traitées par l'amphotéricine B liposomique (C).

Les dérivés de l'antimoine pentavalent présentent une moindre sécurité d'emploi pendant la grossesse car ils peuvent provoquer un avortement spontané, une naissance avant terme, une encéphalopathie hépatique chez la mère et une transmission verticale (C).

Paromomycine : l'effet indésirable le plus fréquemment à craindre est une ototoxicité pour le fœtus. On ne possède pas suffisamment de données sur l'utilisation de la paromomycine chez la femme enceinte.

La pentamidine est contre-indiquée au cours du premier trimestre de la grossesse.

La miltéfosine est potentiellement embryotoxique et tératogène et ne devrait pas être utilisée pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer devraient passer un test de grossesse avant le traitement et

utiliser des moyens contraceptifs efficaces pendant les 3 mois suivant le traitement.

Concomitance entre une infestation leishmanienne et une infection par le VIH

La leishmaniose viscérale est une pathologie qui permet de définir un sida et justifie que l'on commence un traitement antirétroviral, quel que soit le nombre de CD4+. La numération de base des CD4+ est plus faible chez un malade infesté par des leishmanies et co-infecté par le VIH, car la leishmaniose viscérale est elle-même une cause de réduction du nombre de CD4+. Chez les malades porteurs du VIH, l'impact du traitement antirétroviral sur la leishmaniose viscérale que l'on observe dans la région méditerranéenne peut se résumer comme suit : réduction de l'incidence de 50 à 65 %, taux de survie plus élevé, réduction du taux de rechutes et possibilité de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire. L'infestation leishmanienne et l'infection par le VIH se renforcent mutuellement. Les sujets infectés par le VIH ont plus de chances de faire une leishmaniose viscérale (en raison de la réactivation d'une infestation ou d'une manifestation clinique dormante après l'infestation primitive). Ce qui est caractéristique chez ces patients, c'est la dissémination de la charge parasitaire. La leishmaniose viscérale a un effet négatif sur la réponse au traitement antirétroviral et elle est difficile à soigner chez les sujets porteurs du VIH, en particulier chez ceux dont le nombre de CD4+ est inférieur à 200 cellules/ μ l qui, en général, rechutent.

La leishmaniose cutanée, caractérisée par des lésions multiples, polymorphes et récidivantes, est plus difficile à traiter et le taux de récurrence est élevé. Un traitement systémique de la leishmaniose cutanée est recommandé.

Chez les malades présentant une infection concomitante par le VIH, le pronostic est marqué par un taux élevé de mortalité au cours du premier épisode, une plus forte toxicité des antileishmaniens (notamment dans le cas des antimonies), médiocrité de la réponse clinique à long terme, de la guérison parasitologique et taux important de rechutes tout au long de la vie. En ce qui concerne les rechutes, les facteurs de risque sont les suivants : absence de traitement antirétroviral, faible numération des CD4+, épisode antérieur de leishmaniose viscérale, impossibilité d'obtenir une guérison clinique ou parasitologique pendant le premier épisode et absence de prophylaxie secondaire.

En dehors de la région méditerranéenne, peu d'études cliniques ont été consacrées à l'efficacité du traitement en cas de concomitance d'une leishmaniose viscérale et d'une infection par le VIH. Les antimonies présentent une toxicité plus forte chez les porteurs du VIH, ce qui nécessite une surveillance attentive du risque de pancréatite et de cardiotoxicité. En première

intention, il faut envisager l'administration de désoxycholate d'amphotéricine B ou d'une forme lipidique de l'amphotéricine B ; quant aux antimoniés, on n'y recourra que dans les zones où il n'y a pas de résistance notable et si les formes lipidiques de l'amphotéricine B ne sont pas disponibles ou économiquement accessibles. Il est recommandé d'administrer ces formes lipidiques par perfusion à la dose quotidienne de 3 à 5 mg/kg ou encore d'en administrer 10 doses de façon intermittente (les jours 1 à 5, 10, 17, 24, 31 et 38) jusqu'à une dose totale de 40 mg/kg (A). On a peu d'expérience de l'utilisation de la miltéfosine. En Éthiopie, on a constaté que la miltéfosine était moins efficace mais plus sûre que les antimoniés chez les patients co-infectés par le VIH (B). Chez ces patients, il faudra essayer d'utiliser des associations médicamenteuses car elles peuvent améliorer l'efficacité du traitement et réduire la toxicité.

En ce qui concerne l'efficacité du traitement d'entretien, on ne dispose d'éléments d'appréciation que pour les patients porteurs du VIH infestés par *L. infantum* et vivant dans la région méditerranéenne. Un complexe lipidique d'amphotéricine B (dose de 3 à 5 mg/kg en une fois) administré toutes les 3 semaines pendant 12 mois à titre de prophylaxie secondaire a été bien toléré : au bout d'un an, 22 % seulement des patients avaient rechuté, contre 50 % de ceux qui n'avaient pas bénéficié d'une telle prophylaxie (A). Les autres options thérapeutiques sont les suivantes : amphotéricine B liposomique (dose de 3 à 5 mg/kg une fois toutes les 3 à 4 semaines) (C) ; dérivés de l'antimoine pentavalent (dose de 20 mg de Sb^{5+} par kg une fois toutes les 3 à 4 semaines) (C) et pentamidine (4 mg/kg une fois toutes les 3 à 4 semaines [300 mg pour un adulte]) (C). Une fois que les fonctions immunitaires du patient ont été restaurées par le traitement antirétroviral et que la leishmaniose viscérale est à l'état quiescent, on peut suspendre la prophylaxie, du moins si le nombre de $CD4^+$ se maintient à > 200 cellules/ μl pendant plus de 6 mois (B).

Autres formes d'immunodépression

On a décrit des cas de leishmaniose cutanée ou viscérale atypique et récidivante chez des patients immunodéprimés non infectés par le VIH. Sont exposés à ce risque les sujets qui souffrent d'une hypogammaglobulinémie, de certaines affections auto-immunes, de certains cancers ainsi que les receveurs d'une greffe d'organe, qui sont traités par des antagonistes du $TNF-\alpha$, des corticostéroïdes ou du méthotrexate. Il est recommandé aux patients qui vivent dans une zone d'endémie leishmanienne ou qui en reviennent, de se soumettre à un dépistage sérologique avant de subir un traitement immunodépresseur. Une prophylaxie secondaire est souvent nécessaire et peut être arrêtée lorsqu'il n'y a plus d'immunodépression.

Encadré 1. Schémas thérapeutiques recommandés pour la leishmaniose viscérale, par ordre de préférence¹

Leishmaniose viscérale anthroponosique due à L. donovani au Bangladesh, au Bhoutan, en Inde et au Népal

1. Amphotéricine B liposomique : 3-5 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion sur 3 à 5 jours jusqu'à une dose totale de 15 mg/kg (A) ou dose unique de 10 mg/kg administrée par perfusion (A)
2. Associations médicamenteuses (administration simultanée) (A)
 - amphotéricine B liposomique (dose unique de 5 mg/kg, par perfusion) plus miltéfosine (tous les jours pendant 7 jours, comme plus bas)
 - amphotéricine B liposomique (dose unique de 5 mg/kg, par perfusion) plus paromomycine (tous les jours pendant 10 jours, comme plus bas)
 - miltéfosine plus paromomycine, les deux tous les jours pendant 10 jours, comme plus bas
3. Désoxycholate d'amphotéricine B : 0,75 - 1,0 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion ou bien un jour sur deux jusqu'à un total de 15 à 20 doses (A)
4. Miltéfosine : pour l'enfant de 2 à 11 ans, dose quotidienne de 2,5 mg/kg ; pour les sujets d'âge égal ou supérieur à 12 ans et de poids corporel inférieur à 25 kg, dose quotidienne de 50 mg/kg; pour un poids corporel de 25 à 50 kg, dose quotidienne de 100 mg/kg; pour un poids corporel de plus de 50 kg, dose quotidienne de 150 mg/kg ; par voie orale pendant 28 jours (A)

ou encore

Paromomycine : 15 mg (11 mg de base) en dose quotidienne par kg de poids corporel, par voie intramusculaire pendant 21 jours (A)

5. Dérivés de l'antimoine pentavalent : 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 30 jours dans les zones où ces antileishmaniens sont encore efficaces : Bangladesh, Népal et États indiens du Jharkhand, du Bengale occidental et de l'Uttar Pradesh (A)

Traitement de secours si la maladie est réfractaire : perfusions de désoxycholate d'amphotéricine B à la posologie habituelle ou amphotéricine B liposomique à dose plus élevée.

Leishmaniose viscérale due à L. donovani en Afrique orientale (Éthiopie, Érythrée, Kenya, Ouganda, Somalie et Soudan) et Yémen.

1. Association : dérivés de l'antimoine pentavalent (20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne, par voie intramusculaire ou intraveineuse) plus paromomycine (15 mg [11 mg de base] par kg en dose quotidienne) pendant 17 jours (A)
2. Dérivés de l'antimoine pentavalent : 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 30 jours (A)
3. Amphotéricine B liposomique : 3-5 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion sur une durée de 6 à 10 jours jusqu'à une dose totale de 30 mg/kg (B)

4. Désoxycholate d'amphotéricine B : 0,75 - 1,0 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion ou bien un jour sur deux jusqu'à un total de 15 à 20 doses (A)
5. Miltéfosine par voie orale pendant 28 jours ; posologie comme ci-dessus (A)

Leishmaniose dermique post-kala-azar

Afrique orientale

1. Dérivés de l'antimoine pentavalent : 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 30-60 jours, si indiqué (C)
2. Amphotéricine B liposomique : 2,5 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion pendant 20 jours, si indiqué (C)

Bangladesh, Inde, Népal

1. Désoxycholate d'amphotéricine B : 1 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion jusqu'à un total de 60 à 80 doses sur une durée de 4 mois (C)
2. Miltéfosine par voie orale pendant 12 semaines ; posologie comme ci-dessus (A)

Leishmaniose viscérale due à L. infantum : Bassin méditerranéen, Moyen - Orient, Asie centrale, Amérique du Sud

1. Amphotéricine B liposomique : 3-5 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion sur une durée de 3 à 6 jours jusqu'à une dose totale de 18 à 21 mg/kg (B)
2. Dérivés de l'antimoine pentavalent : 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 28 jours (B)
3. Désoxycholate d'amphotéricine B : 0,75 - 1,0 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion ou bien un jour sur deux jusqu'à un total de 20 à 30 doses (dose totale : 2 à 3 g)(C)

¹Voir le texte pour le degré de qualité des éléments d'appréciation, les détails et les précautions à prendre ou les options thérapeutiques en cas d'infection concomitante par le VIH.

Encadré 2. Schémas thérapeutiques recommandés pour la leishmaniose cutanée de l’Ancien Monde, (non classés par ordre de préférence)

Pas de traitement antileishmanien (voir le texte)

Traitement local

L. major

- paromomycine à 15 % + chlorure de méthylbenzéthonium à 12 % en pommade ; applications deux fois par jour pendant 20 jours (A)
- antimoniés en infiltration intralésionnelle, 1 à 5 ml par séance plus cryothérapie (azote liquide : -195°C), les deux traitements tous les 3 à 7 jours (1 à 5 séances) (A)
- thermothérapie, 1 à 2 séances avec une source de chaleur localisée (50°C pendant 30 s) (A)
- antimoniés en infiltration intralésionnelle ou cryothérapie (indépendamment), comme ci-dessus (D)

tropica, L. aethiopica et L. infantum**

- paromomycine à 15 % + chlorure de méthylbenzéthonium à 12 % en pommade, comme ci-dessus (D)
- antimoniés en infiltration intralésionnelle plus cryothérapie, comme ci-dessus (D)
- thermothérapie, comme ci-dessus (A)
- antimoniés en infiltration intralésionnelle, seuls, comme ci-dessus (B)
- cryothérapie, seule, comme ci-dessus (C)

Traitement systémique

L. major

- fluconazole, 200 mg en dose quotidienne par voie orale pendant 6 semaines (A)
- dérivés de l’antimoine pentavalent : 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 10 à 20 jours (D)
- dérivés de l’antimoine pentavalent : 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse plus pentoxifylline, 400 mg trois fois par jour, pendant 10 à 20 jours (A)

*L. tropica et L. infantum**

- dérivés de l’antimoine pentavalent : 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 10 à 20 jours (D)
- dérivés de l’antimoine pentavalent : 15 – 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 15 jours plus allopurinol par voie orale à raison de 20 mg/kg pendant 30 jours, pour traiter la leishmaniose récidivante due à *L. tropica* (C)

L. aethiopica

- dérivés de l'antimoine pentavalent : 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse plus paromomycine en intramusculaire à raison de 15 mg (11 mg de base) par kg tous les jours pendant 60 jours ou plus pour traiter la leishmaniose cutanée diffuse (C)

*Peu de données disponibles au sujet du traitement de la leishmaniose cutanée due à *L. infantum* et *L. aethiopica*.

Encadré 3. Schémas thérapeutiques recommandés pour la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde (non classés par ordre de préférence)

Pas de traitement antileishmanien (voir le texte)

Traitement local, toutes espèces

- paromomycine à 15 % + chlorure de méthylbenzéthonium à 12 % en pommade ; applications deux fois par jour pendant 20 jours (B)
- thermothérapie, 1 à 3 séances avec une source de chaleur localisée (50°C pendant 30 s) (A)
- antimoniés en infiltration intralésionnelle, 1 à 5 ml par séance tous les 3 à 7 jours (1 à 5 infiltrations) (B)

Traitement systémique

L. mexicana

- kétoconazole : dose pour adulte, 600 mg par jour et par voie orale pendant 28 jours (B)
- miltéfosine : 2,5 mg/kg en dose quotidienne par voie orale pendant 28 jours (B)

L. guyanensis et *L. panamensis*

- iséthionate de pentamidine, en injections intramusculaires ou brèves perfusions de 4 mg de sel par kg et par dose, un jour sur deux jusqu'à un total de 3 doses (C)*
- dérivés de l'antimoine pentavalent : 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 20 jours (C)*
- miltéfosine : 2,5 mg/kg en dose quotidienne par voie orale pendant 28 jours (B)

L. braziliensis

- dérivés de l'antimoine pentavalent : 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 20 jours (A)
- désoxycholate d'amphotéricine B : 0,7 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion jusqu'à un total de 25 à 30 doses (C)
- amphotéricine B liposomique : 2 à 3 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion, jusqu'à une dose totale de 20 à 40 mg/kg (C)

L. amazonensis, *L. peruviana* et *L. venezuelensis*

- dérivés de l'antimoine pentavalent : 20 mg de Sb⁵⁺ par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 20 jours

Traitement des rechutes

- désoxycholate d'amphotéricine B, comme ci-dessus
- dérivés de l'antimoine pentavalent : comme ci-dessus plus imiquimod en application topique un jour sur deux pendant 20 jours (A)
- on peut aussi envisager l'amphotéricine B liposomique en dose quotidienne de 3 mg/kg administrée par perfusion, jusqu'à une dose totale de 20 à 40 mg/kg

*L'efficacité de la pentamidine et des dérivés de l'antimoine pentavalent dépend de la zone géographique (voir le texte).

Encadré 4. Schémas thérapeutiques recommandés pour la leishmaniose cutanéomuqueuse (non classés par ordre de préférence)

*Toutes espèces**

- dérivés de l'antimoine pentavalent : 20 mg par kg en dose quotidienne par voie intramusculaire ou intraveineuse pendant 30 jours (C)
- dérivés de l'antimoine pentavalent : comme ci-dessus plus pentoxifylline par voie orale à raison de 400 mg/8h pendant 30 jours (A)
- désoxycholate d'amphotéricine B : 0,7 – 1 mg/kg un jour sur deux en perfusion jusqu'à un total de 25 à 45 doses (C)
- amphotéricine B liposomique : 2 – 3 mg/kg en dose quotidienne administrée par perfusion jusqu'à une dose totale de 40 à 60 mg/kg (C)
- en Bolivie : miltéfosine en dose quotidienne de 2,5 à 3,3 mg/kg par voie orale pendant 28 jours (B)

*Peu de données disponibles au sujet de la leishmaniose cutanéomuqueuse due à *L. aethiopica*

3.2.5 *Vaccins antileishmaniens prophylactiques*

Il n'existe pas de vaccin antileishmanien qui soit d'usage général. La guérison de l'infestation s'accompagne habituellement d'une forte immunité et comme il est possible de protéger des animaux d'expérience contre une épreuve virulente avec des leishmanies vivantes, on a le ferme espoir de mettre au point un vaccin utilisable chez l'Homme.

Leishmanisation

L'inoculation intradermique de promastigotes vivants virulents de *L. major* provenant d'une culture fraîche est utilisée de temps à autre depuis des

années pour protéger contre les effets les plus graves d'une infestation naturelle par cette espèce. Cette pratique est toutefois susceptible de provoquer de graves lésions cutanées et ne devrait pas être utilisée dans des conditions normales. La leishmanisation au moyen de *L. major* constitue néanmoins une épreuve virulente avec des parasites vivants qui permet d'évaluer les vaccins expérimentaux contre la leishmaniose cutanée ; elle doit toutefois être pratiquée dans des conditions contrôlées sur des volontaires à haut risque non infectés par le VIH. Les essais doivent être effectués dans le respect des bonnes pratiques cliniques et les inoculums produits dans des établissements homologués eu égard aux bonnes pratiques de fabrication.

Vaccins expérimentaux de première génération

Les vaccins expérimentaux de première génération utilisent des parasites entiers tués ou des extraits parasitaires. De nombreuses tentatives ont été faites pour mettre au point un vaccin de ce type, au Brésil, en Colombie, en Équateur, au Venezuela et en République islamique d'Iran pour ce qui est de la leishmaniose cutanée, et au Soudan en ce qui concerne la leishmaniose viscérale. Trois vaccins expérimentaux ont été soumis à des essais : un vaccin basé sur *L. amazonensis* obtenu à partir d'un vaccin pentavalent antérieur produit au Brésil (« vaccin Mayrink ») et ultérieurement à partir d'un unique parasite; un vaccin basé sur *L. mexicana* produit au Venezuela et administré en association avec du BCG (« vaccin Convit ») et enfin, un vaccin basé sur *L. major* produit en République islamique d'Iran et également administré avec du BCG (« vaccin de l'Institut Razi »). Sur le plan prophylactique, les résultats ont été indécis ou négatifs mais encourageants pour des indications thérapeutiques.

Vaccins de deuxième génération

Parmi les vaccins de deuxième génération, on distingue les vaccins constitués de protéines recombinantes et les vaccins génétiques. Il y a un grand nombre d'antigènes qui peuvent protéger les animaux d'expérience lorsqu'ils sont accompagnés d'adjuvants, mais jusqu'ici, il n'existe qu'un seul vaccin bien défini, le Leish-111f + MPL-SE, qui soit parvenu jusqu'au stade des essais cliniques. Il est en cours d'évaluation au Soudan pour une utilisation en immunothérapie contre la LDPKA et également dans le cadre d'essais de phase 1 à 2 au Pérou et de phase 1 en Inde.

On a produit des leishmanies génétiquement modifiées qui ne provoquent guère d'infestation ou de pathologies. On a montré qu'elles suscitaient chez la souris une réponse protectrice contre une épreuve virulente avec des parasites vivants.

Récemment, un certain soutien financier a été accordé en vue de la mise au point d'un vaccin. Il est toutefois peu probable qu'un vaccin prophylactique contre une forme quelconque de leishmaniose soit disponible dans les cinq prochaines années.

Vaccin contre la leishmaniose canine

Deux vaccins contre la leishmaniose canine ont été commercialisés au Brésil. Les résultats des essais de phase 1 et 2 auxquels ces vaccins ont été soumis montrent qu'ils réduisent de façon prometteuse la gravité de la maladie clinique chez le chien et ils ont d'ailleurs été homologués par le ministère de l'agriculture. Toutefois, le ministère de la santé n'en recommande pas l'usage à des fins de santé publique, car il n'y a pas d'étude concluante qui permette de dire qu'ils sont susceptibles de réduire le taux de transmission. Pour que de tels vaccins puissent être utilisés à titre de mesure de lutte contre la leishmaniose viscérale zoonotique, il est absolument nécessaire que des essais de phase 3 fassent la preuve de leur aptitude à réduire la transmission. Il y a en outre un problème de nature opérationnelle, à savoir que les méthodes sérologiques courantes ne permettent pas de distinguer les chiens vaccinés des chiens porteurs d'une infestation naturelle. Les firmes qui sont engagées dans la production de ces vaccins avaient un délai de 36 mois à compter du 9 juillet 2007 pour effectuer des essais de phase 3 montrant que leurs produits réduisent efficacement le taux de transmission et obtenir ainsi le renouvellement de leur homologation.

3.2.6 *Immunochemiothérapie et vaccins thérapeutiques*

Chez les sujets immunocompétents, une immunité protectrice fait généralement suite à la guérison d'une leishmaniose, quelle qu'en soit la forme, mais la maladie se comporte d'une manière telle chez ces sujets qu'on est fondé à penser que cette immunité n'est pas stérile. La réponse immunitaire joue donc un rôle important dans la guérison d'une leishmaniose. L'idée de stimuler la réponse immunitaire pendant une chimiothérapie n'est pas nouvelle ni propre à la leishmaniose. Au Venezuela, on a déjà recours depuis plus d'une décennie à une immunothérapie avec ou sans chimiothérapie pour traiter la leishmaniose cutanée. Elle consiste à administrer trois injections de *L. mexicana* passées à l'autoclave et mélangées avec du BCG (« vaccin Convit ») ; si le patient ne réagit pas, on commence la chimiothérapie. Ce vaccin est beaucoup moins coûteux qu'une chimiothérapie. Il s'est révélé sans danger et n'a pas les effets indésirables des antimoniés; toutefois il provoque une lésion qui peut durer quelques semaines. Au Brésil, on procède à l'administration répétée de doses quotidiennes d'un vaccin constitué de *L. amazonensis* tuées (« vaccin Mayrink ») en même temps que des antimoniés à faible dose (8 mg/kg quotidiennement) en 4 cycles de 10 injections journalières,

suivies d'une période de repos de 10 jours. Au Brésil, ce vaccin est homologué comme complément à une chimiothérapie à faible dose.

Au Soudan, un essai sur des patients atteints d'une LDPKA persistante a montré que l'immunochimiothérapie comportait un taux de guérison sensiblement meilleur que la chimiothérapie seule (taux de guérison finale : respectivement 87 et 53 %). Le vaccin utilisé était un mélange de *L. major* tuées adsorbées sur alun et de BCG administré quatre fois à une semaine d'intervalle. On ne voit pas encore très bien quel mécanisme est à la base de cette amélioration du taux de guérison.

Il est possible que les immunomodulateurs puissent jouer un rôle dans l'avenir, mais aucun de ces produits n'est actuellement disponible ni recommandé en vue d'un usage systématique.

Comme les vaccins thérapeutiques peuvent être rapidement évalués à moindre coût et que leur validité de principe est d'ores et déjà prouvée, ces produits (ainsi que les vaccins immunochimiothérapeutiques) constituent une option réalisable.

3.3 Dépistage

3.3.1 *Dépistage passif*

Le « dépistage passif des cas » s'opère dès lors que les patients qui viennent consulter pour leur maladie dans des établissements de soins. Le clinicien qui prend un cas en charge doit en avvertir le service compétent chargé de la surveillance épidémiologique (voir section 6.3). Il est essentiel, à cet effet, d'utiliser une définition normalisée des cas de leishmaniose viscérale, de LDPKA et de leishmaniose cutanée (voir encadrés 1-3 et annexe 3). La plupart des pays où les formes viscérale et cutanée de la leishmaniose sont endémiques s'appuient sur la « surveillance passive » pour notifier leur charge de morbidité. Toutefois, en procédant de la sorte, on ne capte qu'une fraction de la charge de morbidité effective car l'accès aux soins est limité pour cette affection négligée et les cas qui sont pris en charge par le secteur privé ne figurent généralement pas dans les données de la surveillance. Dans l'État du Bihar en Inde, le dépistage passif des cas a conduit à une sous-estimation des cas de leishmaniose viscérale dans la proportion de 1 sur 8 et au Guatemala, les cas de leishmaniose cutanée sont sous-estimés d'un facteur 40. Si elles sont interprétées avec prudence, ces données peuvent néanmoins être utiles pour mettre en évidence les tendances de la charge de morbidité imputable aux formes viscérale et cutanée de la leishmaniose dans un pays donné. Pour que ce suivi s'inscrive dans la durée, il faut améliorer les dispositifs de surveillance systématique dans le cadre du renforcement des services de santé.

Pour des informations générales sur les dispositifs de surveillance systématique, voir la section 6.3.

3.3.2 *Dépistage actif*

Le dépistage actif (ou recherche active des cas) consiste, pour le personnel de santé, à se rendre dans la communauté et à examiner systématiquement la population à la recherche des cas de leishmaniose. Sur le sous-continent indien, la recherche active des cas est un élément essentiel de la stratégie d'élimination de la leishmaniose. Elle devrait permettre de réduire la transmission de la maladie en raccourcissant la période d'infectiosité des patients ; par ailleurs, un diagnostic et un traitement précoces sont bénéfiques sur le plan clinique. Les premières données montrent que le dépistage actif est avantageux sur le plan économique dans les zones où l'incidence de la maladie est forte, la population mal renseignée au sujet de la maladie et les services sanitaires (et par voie de conséquence le dépistage passif) peu efficaces.

Il existe plusieurs manières de procéder à un dépistage actif, par exemple :

- *dépistage porte à porte* (dépistage systématique). Une équipe médicale se rend dans chaque habitation de la communauté et examine tous les membres du ménage.
- *méthode des camps*. Un « camp médical » est organisé en un point facile d'accès d'un village et la communauté est invitée à se rendre à la séance de dépistage. L'installation de ce camp doit être précédée par une campagne d'information de la communauté en cause.
- *méthode du cas indicateur* (ou effet « boule de neige »). Un « cas indicateur » est une personne chez qui on a récemment confirmé une leishmaniose viscérale ou une LDPKA. Une recherche porte à porte est effectuée dans le voisinage immédiat du cas indicateur.
- *méthode incitative*. Cette méthode consiste à motiver ou à récompenser ceux qui se portent volontaires pour faciliter le dépistage des cas.

La recherche opérationnelle montre que le rapport coût-efficacité de chacune de ces stratégies dépend du contexte épidémiologique local ; le dépistage systématique est le moins efficace. On a constaté que la méthode du camp médical et celle du cas indicateur permettent de dépister efficacement la leishmaniose viscérale et la LDPKA, mais les outils diagnostiques dont on dispose ne sont ni suffisamment sensibles, ni suffisamment spécifiques et de ce fait, le dépistage actif de la LDPKA est décevant.

Le dépistage actif des cas a été une mesure de première importance pour réduire l'incidence de la leishmaniose cutanée en situation d'épidémie (par

ex. à Bam, en République islamique d'Iran) et on y a eu également recours dans certaines régions d'Éthiopie pour rechercher les cas de leishmaniose viscérale. Bien que la plupart des systèmes de santé s'appuient sur le dépistage passif pour rechercher les cas de leishmaniose cutanée, il faut étudier la possibilité de recourir aux différents types de dépistage actif. Un dépistage effectué par les agents sanitaires de première ligne sur la base de facteurs de risque bien définis (par ex. la notion de voyage à destination de foyers de maladie, la présence de lésions cutanées depuis plus de 2 semaines, l'appartenance au sexe masculin et une profession en rapport avec l'agriculture ou impliquant de se rendre dans la jungle), suivi d'un transfert des patients dans un centre capable de confirmer le diagnostic, pourrait permettre de mieux tenir en échec la leishmaniose cutanée.

L'annexe 3 donne la liste des définitions des cas de leishmaniose viscérale, de leishmaniose cutanée et de LDPKA qui sont recommandées.

3.4 **Élimination des hôtes réservoirs**

L'élimination des hôtes réservoirs est l'un des éléments des stratégies de lutte recommandé dans le cas de la leishmaniose viscérale et de la leishmaniose cutanée zoonotique. La lutte contre la leishmaniose anthroponotique repose essentiellement sur une stratégie efficace pour le dépistage des cas ainsi que sur le diagnostic et un traitement approprié des patients atteints d'une forme clinique de cette leishmaniose. Dans chaque situation, les mesures à prendre dépendent des circonstances locales ainsi que des moyens et des connaissances dont on dispose.

3.4.1 *L'Homme en tant qu'hôte réservoir*

L'Homme est considéré comme la seule source d'infestation par *L. donovani* qui soit avérée dans les zones du Bangladesh, du nord et de l'est de l'Inde et du Népal où la leishmaniose viscérale est endémique et comme un important réservoir au Soudan et en Afrique orientale. De même, on estime que la survie de *L. tropica* dépend de son hôte humain, tout au moins dans les foyers d'endémicité présents de longue date. Il n'existe guère de données de xéno-diagnostic en provenance de l'Inde au sujet de l'infectiosité pour le phlébotome des patients atteints de kala-azar ou de LDPKA. Comme les malades souffrant de LDPKA peuvent rester symptomatiques pendant des années en l'absence de maladie systémique et de traitement, il est probable qu'ils constituent le principal réservoir interépidémique. Les patients leishmaniens présentant une infection par le VIH sont très infectieux pour le phlébotome et toute augmentation du taux d'infection concomitante par le VIH dans une région donnée va probablement contribuer à accroître les sources d'infestation effectives. On ignore quelles conséquences l'infectiosité potentielle des

sujets humains porteurs d'une infestation asymptomatique à *L. donovani* ou *L. tropica* peut avoir sur les mesures de lutte.

Le dépistage actif, la surveillance et un traitement efficace, parallèlement à des mesures destinées à empêcher la réinfestation, devraient réduire ou éliminer, selon l'importance de la couverture atteinte, la charge parasitaire et freiner la transmission. Si les patients souffrant de kala-azar, de LDPKA ou de lésions cutanées chroniques dues à *L. tropica* utilisent des moustiquaires ou divers autres matériaux traités par un insecticide, il y aura sans doute moins de chances que les phlébotomes viennent se nourrir sur des individus infestés (voir section 3.5).

3.4.2 *Le chien en tant qu'hôte réservoir*

Limiter le réservoir canin de la leishmaniose est une entreprise complexe qui doit être adaptée à la situation locale. L'élimination des chiens errants ou retournés à l'état sauvage est justifiée pour de nombreuses raisons touchant à la santé, à l'écologie et à la préservation de l'environnement. L'existence d'une leishmaniose viscérale zoonosique constitue une justification supplémentaire.

Avant de se lancer dans cette entreprise, il faut déterminer quelle est la distribution et la fréquence de l'infestation chez les chiens. Le dépistage de masse chez les chiens domestiques est généralement effectué par examen sérologique (ELISA, immunofluorescence). Parallèlement, on peut soumettre chaque animal à un examen clinique en recherchant des signes d'altération cutanée, une onychogryphose, une hypertrophie des ganglions lymphatiques ou une fonte musculaire. Moins de la moitié des chiens infestés présentent des signes de leishmaniose, mais une forte proportion de ces chiens asymptomatiques se sont révélés infectieux pour le phlébotome d'après le xénodiagnostic. Les équipes chargées du dépistage doivent prendre des précautions pour se prémunir contre une contamination par *Echinococcus granulosus* (hygiène et protection individuelles) ou par le virus rabique (vaccination). L'idéal serait d'abattre tous les chiens symptomatiques ou séropositifs, toutefois le dépistage et l'abattage massifs des chiens séropositifs ne s'est pas toujours révélé efficace dans les programmes de lutte (au Brésil par exemple). Si cette mesure laisse à désirer, c'est probablement à cause du temps qui s'écoule entre l'examen sérologique et l'abattage, de la sensibilité médiocre des tests sérologiques pratiqués pour identifier les chiens les plus infectieux et surtout parce que la couverture de la population canine infestée reste partielle.

Dans plusieurs pays méditerranéens, l'euthanasie des chiens domestiques parasités est réservée à des cas particuliers, par exemple une pharmacorésistance, des rechutes à répétition ou une situation épidémique dangereuse. La plupart des vétérinaires préfèrent traiter la leishmaniose canine en

administrant des antileishmaniens et en surveillant attentivement les rechutes. Les médicaments qui sont réservés au traitement de la maladie humaine (voir section 3.2.2) ne doivent pas être utilisés pour traiter une leishmaniose canine car leur efficacité antiparasitaire est faible chez le chien et ils risquent en outre de favoriser la pharmacorésistance du parasite. D'autres médicaments, par exemple un leishmaniostatique comme l'allopurinol, doivent être utilisés. Une forte proportion des chiens traités redeviennent infectieux pour le phlébotome dans les quelques mois qui suivent la chimiothérapie, en dépit de la guérison clinique, ce qui dissimule le problème épidémiologique de la source d'infestation.

On a montré que l'utilisation d'insecticides topiques d'efficacité avérée contre les piqûres de phlébotomes (colliers imprégnés de deltaméthrine, préparations de perméthrine pour applications locales) pouvaient réduire sensiblement l'incidence de la leishmaniose viscérale chez le chien (au Brésil, en Italie et en Tunisie par exemple) et chez l'Homme (en République islamique d'Iran), en fonction du degré d'endémicité de la zone considérée (voir plus loin). C'est une méthode qui n'a toutefois pas été expérimentée dans le cadre de campagnes de masse et qui ne peut donc être considérée comme une autre option pour interrompre la transmission.

Plusieurs vaccins contre la leishmaniose canine sont en cours de mise au point ou sont déjà homologués (voir section 3.2.5). Ces vaccins ont été principalement conçus pour atténuer les manifestations graves de la leishmaniose viscérale canine et leur impact potentiel sur la transmission est encore inconnu. Avant que de tels vaccins puissent être utilisés pour lutter contre la leishmaniose viscérale zoonotique, des études de phase 3 devront être effectuées afin de déterminer dans quelle mesure ils sont capables d'éviter la transmission.

Les mesures juridiques peuvent constituer une aide dans la lutte contre la maladie. L'obligation, pour les propriétaires de chiens, de posséder un certificat de non-infectiosité délivré par un vétérinaire lorsqu'ils voyagent avec un animal serait utile. Cependant, l'efficacité de ces mesures est amoindrie par l'existence de nombreuses formes qui sont soit asymptomatiques, soit d'incubation prolongée. En Europe du nord, on observe régulièrement des cas de leishmaniose canine dont les premiers signes n'apparaissent que plusieurs années après un séjour en zone d'endémie. L'enregistrement des chiens et l'établissement d'un certificat de non-infectiosité sont utiles mais parfois impraticables.

Dans certains pays, la lutte contre la leishmaniose canine pourrait être menée de concert avec les campagnes antirabiques qui comportent 1) l'enregistrement des chiens qui peut fournir des renseignements utiles sur la composition

de la population canine et sur sa dynamique ; 2) l'évaluation de l'état de santé de la population canine et sa surveillance vétérinaire ; 3) la possibilité de procéder à un diagnostic sérologique, d'obtenir des médicaments et des insecticides topiques ou encore de procéder à des abattages et 4) la mobilisation de la communauté (en mettant les propriétaires de chiens devant leurs responsabilités).

3.4.3 Hôtes réservoirs sauvages de la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde

Rhombomys opimus (la grande gerbille) est facile à identifier par son réseau de terriers et sa morphologie caractéristique. Il est possible de repérer les terriers en associant les enquêtes au sol à la photographie aérienne. Une méthode peu coûteuse, remarquablement efficace et économiquement viable consiste à détruire les réseaux de terriers en labourant le sol avec une sous-soleuse avant de procéder à une plantation. Une autre méthode consiste à empoisonner les gerbilles en mélangeant du phosphore de zinc (12 %) à des graines de céréales et de l'huile végétale (2,3 %). Ces appâts doivent être introduits à une profondeur d'au moins 10 cm dans les terriers, à raison d'un appât tous les trois ou quatre trous. Le dicoumarol, un anticoagulant, a un effet synergistique par rapport au phosphore de zinc. On commence par traiter les terriers à l'anticoagulant puis au phosphore de zinc 5 à 7 jours plus tard. La pose de ces composés ne doit être confiée qu'à du personnel dûment formé et elle n'est pas toujours praticable sur toute l'étendue du foyer, auquel cas il faut mettre en place tout autour des zones d'habitation humaine un périmètre de protection d'un rayon de 2 à 3 km.

Le phosphore de zinc est très toxique pour les autres animaux et pour l'Homme, aussi les céréales traitées doivent-elles être introduites à l'intérieur des terriers pour éviter que les organismes non visés n'aient à en pâtir. L'élimination totale de *R. opimus* n'est possible que dans les secteurs où l'on peut interdire une réinvasion au moyen d'obstacles matériels, par exemple des canaux ou de vastes étendues de terres agricoles. Un endiguement provisoire consistant à éliminer les rongeurs d'une partie de la zone concernée est possible dans les territoires non irrigués, mais ce n'est pas envisageable dans les oasis ou les zones irriguées.

Une planification écologique bien étudiée et un bon assainissement des foyers constituent les mesures préliminaires indispensables à la mise en place des projets de développement agricole.

Les terriers de *Psammomys obesus* (nom commun : gros rat des sables) sont faciles à reconnaître grâce à la végétation d'halophytes qui les entoure et aux débris de végétaux à leur entrée. Il n'existe pas encore de moyens de lutte contre ce rongeur. Les grains traités au phosphore de zinc sont inefficace car *P. obesus* ne mange pas de céréales ; quant aux anticoagulants, ils

sont efficaces mais trop coûteux. Comme autre méthode, on pourrait essayer d'éliminer la végétation d'halophytes et de détruire les terriers (labourage en profondeur) puis procéder à une reforestation avec les espèces adaptées au lieu pour empêcher la repousse des chénopodiacées. Une solution viable consiste à s'opposer à toute croissance de ces végétaux. La destruction des chénopodiacées sauvages (*Athrocnemum*, *Salicornia* ou *Suedia* par exemple) doit être limitée aux zones dont on a décidé la protection, jusqu'à une distance de 1 à 2 km des habitations, car ces plantes font souvent partie des pâturages naturels. Pour évaluer le nombre de *Psammomys*, on peut compter les terriers qui montrent des traces d'occupation ou observer directement cet animal en début de matinée ou de soirée car il s'agit d'un animal à activité diurne. Les transformations écologiques dues à la mise en valeur agricole finiront par entraîner la disparition de ce rongeur. Cela étant, *Psammomys* est une espèce protégée dans certaines régions.

Les mériones (genre *Meriones*) sont des sortes de gerbilles difficiles à identifier par leur morphologie ou par l'aspect de leur terrier. Il faut pour cela une formation spéciale. On a toutefois mis au point des mesures d'élimination dans le cadre de l'exploitation agricole; les anticoagulants et le phosphore de zinc sont efficaces. Dans les zones de peuplement où *M. shawi* est l'hôte réservoir, un seul ouvrier équipé d'un applicateur pour introduire les graines empoisonnées dans les terriers pourrait venir à bout de ces animaux. Dans les zones d'habitat humain, une méthode de lutte efficace contre ces gerbilles consiste à ramasser régulièrement les ordures ménagères, à les enfouir dans des fosses spéciales et à détruire les terriers avant l'exploitation des terres. Il convient d'insister à nouveau sur la toxicité du phosphore de zinc pour les animaux non visés (voir plus haut).

La destruction des damans aux alentours des villages permet de réduire la transmission de la leishmaniose cutanée provoquée en Afrique orientale par *L. aethiopica*. On estime qu'en tuant tous les damans présents dans un rayon de 1 km autour des zones de peuplement, il est possible de réduire efficacement la transmission ; il n'est pas recommandé de détruire ces animaux sur une superficie plus étendue. Les chasseurs procèdent fréquemment à la pose de pièges ou à des captures manuelles mais ce sont là des méthodes inefficaces. Une réinvasion est probable, de sorte que la lutte doit être permanente. Dans certains pays, les damans figurent parmi les espèces protégées.

3.4.4 Hôtes réservoirs sauvages de la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde

Il n'existe pas beaucoup de mesures rationnelles permettant de lutter contre les hôtes réservoirs du Nouveau Monde. On ne dispose d'aucune information sur les mesures à prendre dans la pratique pour décimer les édentés. Cela étant, la capture des paresseux devrait être possible au moment où ils

descendent de leur arbre pour déféquer. La lutte contre *Didelphis marsupialis* (l'opossum) devrait être possible par piégeage dans les zones urbaines ou semi-urbaines en utilisant des pièges à trappes appâtés. Cette méthode de lutte pourrait présenter un grand intérêt dans la forêt primaire perturbée par l'activité humaine. On ne dispose actuellement d'aucune méthode pour lutter contre les procyonidés ou contre les rongeurs sylvestres arboricoles ou terrestres.

Une méthodologie intégrée comportant un aménagement de l'environnement et associant le défrichement de la forêt primaire autour des villages à l'épandage d'insecticides dans les zones ainsi dégagées pourrait être efficace pour éliminer à la fois les hôtes réservoirs et les vecteurs et créer ainsi aux abords des villages une zone d'où auraient disparu vecteurs et réservoirs.

3.5 Lutte antivectorielle

3.5.1 Considérations générales

Les programmes de lutte antivectorielle ont pour but de réduire ou d'interrompre la transmission de la maladie. Une stratégie efficace pour faire reculer la leishmaniose humaine consiste à éliminer les phlébotomes qui en sont les vecteurs, en particulier dans les habitats où existe une transmission domestique et péri-domestique. On dispose d'un certain nombre de mesures de lutte, notamment à l'aide de produits chimiques, par l'aménagement de l'environnement ou encore moyennant une protection individuelle. Si certaines de ces méthodes ont, à elles seules, un impact important sur les populations de phlébotomes, il est vivement recommandé de lutter contre ces insectes en associant plusieurs d'entre elles, c'est-à-dire en procédant à une gestion intégrée des vecteurs. Il faut pour cela être bien renseigné sur l'épidémiologie locale de la leishmaniose (et notamment savoir si la transmission est anthroponosique ou zoonosique), connaître en détail l'espèce vectorielle en cause, son habitat (péri-domestique ou sylvestre), sa distance franchissable en vol, ses préférences trophiques, ses lieux de repos, ses rythmes circadiens et sa saisonnalité (voir section 5).

Lorsqu'on planifie une gestion intégrée des populations de vecteurs, il faut commencer par étudier l'écologie de la région, définir les cibles opérationnelles, choisir les bonnes méthodes et mettre en place un dispositif de suivi-évaluation. De plus, des arrangements institutionnels sont nécessaires, notamment l'élaboration d'un cadre réglementaire, et pour une utilisation optimale des ressources, les décisions doivent être prises sur une base rationnelle. Pour mettre en œuvre une gestion intégrée des vecteurs, il faut que les décisions puissent être prises et les procédures d'assurance de la qualité appliquées à l'échelon administratif le plus bas du système de santé. Il est

également capital que les mesures de lutte soient économiquement avantageuses et bien reçues par la communauté. Tous ces programmes doivent faire une large place à la mobilisation sociale et consacrer suffisamment de temps et de ressources à l'information des communautés en vue, notamment, de les encourager à participer.

La lutte contre les leishmanioses a souvent été intégrée à la lutte contre d'autres maladies à transmission vectorielle. C'est ainsi par exemple qu'à l'issue des tentatives énergiques pour éradiquer le paludisme dans les années 1950 et 1960 au moyen de pulvérisations intradomiciliaires de DDT, la prévalence de la leishmaniose a reculé de façon spectaculaire dans de nombreux pays. Dans ce type de lutte intégrée, les programmes de lutte antivectorielle regroupent les interventions et les ressources pour s'attaquer simultanément à plusieurs maladies à transmission vectorielle (comme le paludisme, la dengue et la filariose par exemple) dans une zone donnée. En matière de lutte antivectorielle, la recherche-développement est un facteur essentiel et les politiques menées dans ce domaine doivent être en phase avec le progrès technologique.

3.5.2 *Méthodes*

En matière de lutte contre les phlébotomes, la stratégie à mettre en œuvre va dépendre du comportement du vecteur visé, qui peut être essentiellement endophile, péri-domestique ou sylvestre. On peut s'attaquer aux espèces endophiles en pulvérisant des insecticides sur les murs intérieurs. S'il s'agit d'espèces péri-domestiques, il faut également traiter les murs extérieurs et les abris pour animaux. On s'attaque aux espèces sylvestres en traitant à l'insecticide les arbres qui sont les lieux de repos de certaines espèces néotropicales, mais cette méthode n'est sans doute pas très avantageuse sur le plan économique. Il est possible de réduire le risque d'infestation des zones de peuplement en coupant les arbres et en débroussaillant le terrain tout autour des habitations dans un rayon d'au moins 1 km.

Lutte chimique

La principale méthode de lutte chimique contre les phlébotomes consiste à effectuer des pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent, à traiter les lieux de repos des espèces sylvestres ou encore à utiliser des matériaux imprégnés d'insecticides : moustiquaires, rideaux ou colliers pour chiens imprégnés de pyréthrinoïdes. Lorsqu'on choisit un insecticide pour des pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent ou pour imprégner des moustiquaires, les facteurs qui doivent entrer en ligne de compte sont les suivants : innocuité pour l'Homme et l'environnement, efficacité (y compris la durée d'action), rapport coût-efficacité, acceptabilité, possibilité

de se fournir en produits de bonne qualité et enfin, compétences et moyens pour effectuer les traitements insecticides et éliminer les déchets dans de bonnes conditions d'efficacité et de sécurité. Le Système OMS d'évaluation des pesticides (WHOPES) fournit la liste des insecticides recommandés par l'Organisation ainsi que leur dose d'emploi pour les pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent.⁶

Les pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent sont l'un des principaux moyens dont on dispose pour lutter contre les populations de phlébotomes endophiles et elles doivent viser les lieux où la transmission est active (pulvérisations focales). Il est donc nécessaire d'avoir une bonne connaissance de l'épidémiologie de la leishmaniose ainsi que du comportement et de l'écologie du vecteur local. L'efficacité de cette mesure dépend du type d'insecticide utilisé, de la sensibilité des phlébotomes à ce produit, de la nature de la surface traitée, de la dose d'emploi, du mode d'application et de la couverture globale. Lorsqu'on a affaire à des phlébotomes péri-domestiques ou exophiles, il faut pulvériser l'insecticide sur les surfaces extérieures des abris pour animaux et des structures qui en sont proches (qui sont des lieux de repos possibles pour les phlébotomes). Il est essentiel de maintenir un taux de couverture élevé pour que la lutte ait un effet durable et cela nécessite un programme bien organisé - avec des directives techniques indiquant la marche à suivre - avec une direction, une logistique efficaces, un bon encadrement et un dispositif de suivi-évaluation des résultats. Le non respect des directives opérationnelles conduit au gaspillage des ressources financières et peut également porter atteinte à l'environnement. Tout programme de pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent doit comporter un système d'assurance de la qualité. Dans le cadre de l'initiative en vue de l'élimination de la leishmaniose viscérale sur le sous-continent indien, une boîte à outils pour le suivi de la lutte antivectorielle a été préparée à cette fin.⁷

De nombreuses classes d'insecticides peuvent être utilisées pour les pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent, notamment des organochlorés (DDT, par ex.), des organophosphorés (malathion, par ex.), des carbamates (proprax, par ex.) ou encore des pyréthrinoïdes de synthèse (comme la deltaméthrine ou la λ -cyhalothrine). Du malathion pourra éventuellement être incorporé à une formulation sous forme de peinture (suspension de malathion à base d'acétate de polyvinyle) pour combattre *L. longipalpis*.

Le spectre de sensibilité des phlébotomes à la palette d'insecticides utilisés par les programmes de lutte antivectorielle n'est pas parfaitement connu. On a fait état d'une résistance aux insecticides organochlorés (notamment une

⁶ http://www.who.int/whopes/insecticides_IRS_malaria_09.pdf.

⁷ WHO/SEARO. *Indicator toolkit for the visceral leishmaniasis elimination initiative, 2010*.

résistance de *P. papatasi* et de *P. argentipes* au DDT en Inde) et les phlébotomes ont pu également devenir résistants au malathion et aux pyréthrinoïdes dans des secteurs où ces insecticides sont utilisés de longue date, par exemple pour lutter parallèlement contre le paludisme. Le choix de l'insecticide doit être strictement réglementé au niveau national car dans certains pays la législation relative à l'environnement ne permet pas l'utilisation de certaines classes de ces produits. Il faut donc que la politique menée comporte des recommandations en vue de l'utilisation d'autres insecticides.

Il faudrait pratiquer une rotation des insecticides à intervalles appropriés pour éviter l'apparition d'une résistance. Tous les programmes de lutte devront également comporter des études de sensibilité du vecteur préalablement au choix de l'insecticide et la résistance devra faire l'objet d'une surveillance par des sites sentinelles pendant la durée du programme. Il existe des protocoles expérimentaux normalisés et des informations complémentaires pour la surveillance de la résistance.⁸

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide constituent une méthode de lutte efficace, relativement bon marché et durable pour lutter contre les phlébotomes ; il en existe deux modèles : la moustiquaire que l'on doit réimprégner périodiquement et celle, plus durable, dans laquelle l'insecticide est incorporé à la fibre ou la recouvre et qui reste efficace pendant 2 à 3 ans. (Voir le WHOPEs pour plus de détails). Lorsque les conditions sont idéales, une moustiquaire imprégnée et la personne qui dort dessous constituent un piège à appât mortel pour le phlébotome. Les pyréthrinoïdes de synthèse utilisés pour imprégner les moustiquaires doivent être à la fois faiblement à modérément toxiques pour les mammifères, peu volatils et dotés d'une forte activité insecticide. Des essais effectués en Afghanistan et en République Arabe Syrienne sur des moustiquaires imprégnées d'insecticide ont montré que ces dernières étaient efficaces contre la leishmaniose cutanée; par ailleurs des études observationnelles au Bangladesh, au Népal et au Soudan laissent penser qu'il y a également un effet protecteur contre la leishmaniose viscérale. Plusieurs essais intracommunautaires effectués dans des zones où la leishmaniose viscérale était endémique ont également révélé une réduction de la densité vectorielle dans des agglomérations où des moustiquaires imprégnées étaient utilisées. Dans plusieurs pays, on procède actuellement à des études afin de déterminer dans quelle mesure l'utilisation de moustiquaires imprégnées à effet durable permet de réduire efficacement les manifestations cliniques de la leishmaniose viscérale (infestation, maladie).

L'acceptabilité et la façon de dormir jouent un rôle capital dans l'efficacité des moustiquaires imprégnées. On avance souvent que les moustiquaires

⁸ <http://www.who.int/whopes/resistance/en/>.

sont inconfortables pendant la saison chaude à cause de l'absence de ventilation, mais c'est un argument qui repose sur une idée fautive, à savoir qu'un moustiquaire doit avoir de petites mailles pour protéger contre les phlébotomes. Des études sur le terrain ont démontré l'efficacité des moustiquaires imprégnées dont les mailles ont une taille normale et plusieurs autres montrent qu'elles sont bien acceptées car elles préservent l'intimité et protègent contre les nuisances causées par les autres insectes. Au Burkina Faso, en Italie, au Soudan et en Amérique latine on a pu, en garnissant les fenêtres d'un grillage fait d'un matériau imprégné d'insecticide ou en posant des rideaux également imprégnés, réduire sensiblement le nombre de phlébotomes pénétrant dans les habitations.

Une autre méthode pour lutter contre la forme cutanée et la forme viscérale zoonotique de la leishmaniose consiste à munir les chiens de colliers imprégnés de pyréthrianoïdes. Un essai intracommunautaire effectué en République islamique d'Iran a montré que cette mesure réduisait l'incidence de la leishmaniose viscérale chez l'enfant. Au Brésil, leur utilisation dans les conditions d'un programme de lutte a mis en lumière de nombreux problèmes opérationnels, liés notamment à la perte des colliers. On peut également traiter les chiens avec ces pyréthrianoïdes sous forme de shampooings, d'applications topiques ou de lotions, lesquels font actuellement l'objet d'une évaluation.

Aménagement de l'environnement

Un aménagement de l'environnement consistant à intervenir dans les niches écologiques permet de réduire les contacts entre le phlébotome et l'Homme et également les populations de phlébotomes elles-mêmes. À titre d'exemple, on peut citer le transfert de zones de peuplement à distance des habitats de phlébotomes et la transformation physique de ces habitats. Les mesures d'aménagement de l'environnement doivent être précédées d'études minutieuses portant sur l'écologie locale et l'impact environnemental. Dans les républiques d'Asie centrale de l'ex-Union Soviétique, on a procédé avec succès à une transformation physique des gîtes larvaires et des lieux de repos de *P. papatasi* consistant à détruire les terriers de la grande gerbille (*R. opimus*). De même, en Colombie, en Guyane française et au Panama, l'éclaircissage des forêts autour des villages et des campements a entraîné une réduction sensible, voire la disparition des contacts vecteur-Homme et de la transmission des leishmanies. Dans les zones urbaines en particulier, on peut, grâce à des programmes d'assainissement avec la participation de la communauté, éliminer les gîtes larvaires effectifs ou potentiels de phlébotomes (par ex. *Lu. whitmani* au Brésil), par exemple les tas de détritiques ou d'ordures. Il importe que toute modification des habitats de vecteurs soit effectuée avec le souci

de préserver l'environnement et d'éviter de créer des conflits écologiques locaux.

Il est recommandé aux personnes qui pénètrent ou vivent dans des foyers de forte endémicité de prendre des mesures de protection personnelle afin d'éviter les piqûres des phlébotomes vecteurs de la leishmaniose. Elles consistent notamment à éviter les lieux et les périodes d'activité des phlébotomes et à appliquer des répulsifs sur les parties exposées de l'épiderme.

3.5.3 *Surveillance entomologique et évaluation des opérations de lutte antivectorielle*

Avant le déclenchement de toute opération de lutte antivectorielle, il faut mettre sur pied un dispositif bien conçu qui permette le suivi-évaluation du programme intégré de gestion des vecteurs. Ce dispositif doit définir clairement les indicateurs de processus, de résultats et d'effet du programme. Il doit également prévoir des méthodes permettant de déterminer les effets à long et à court terme des mesures de lutte sur la population vectorielle. La boîte à outils préparée par l'OMS/TDR contient une liste d'indicateurs-types.

Les indicateurs de qualité habituels sont les suivants :

- évaluation, par l'observation, des prestations du personnel qui procède aux pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent (ou qui imprègne les moustiquaires d'insecticide);
- précision des pulvérisations, c'est-à-dire le pourcentage de produit chimique présent sur le mur par rapport à la concentration visée (technique du papier-filtre pour les pulvérisations intradomiciliaires ou analyse des moustiquaires imprégnées);
- épreuve biologique pour estimer l'efficacité des pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent ou celle des moustiquaires imprégnées (voir le site du WHOPES);
- densité vectorielle : le suivi s'effectue en procédant à la capture par effet de choc des phlébotomes qui se reposent à l'intérieur des habitations, au moyen de pièges lumineux, de pièges adhésifs quantitatifs ou par captures actives normalisées dans le cas des phlébotomes qui se reposent dans la journée, en fonction de l'espèce et de ses habitudes;
- acceptabilité, comme indiqué dans la boîte à outils du TDR.

Pour déterminer dans quelle mesure les interventions réduisent efficacement la transmission, il faut effectuer des études portant sur des effets épidémiologiques chez l'Homme (infestation, maladie) ou encore étudier l'effet produit sur le taux d'infestation des phlébotomes.

3.6 Action en cas d'épidémie

Les épidémies caractérisent aussi bien la leishmaniose cutanée que la leishmaniose viscérale. Les foyers épidémiques anciens peuvent connaître de brusques poussées épidémiques ou de nouveaux foyers faire leur apparition là où la leishmaniose n'avait encore jamais été signalée. D'importantes épidémies de leishmaniose viscérale (*L. donovani*) et de leishmaniose cutanée anthroponosiques (*L. tropica*) peuvent se produire. Il y a aussi des flambées de leishmaniose viscérale zoonosique (*L. infantum*) et de leishmaniose cutanée (*L. major*, *L. braziliensis*, *L. mexicana*, *L. aethiopica*), mais elles sont moins fréquentes qu'avec les espèces anthroponosiques. Il est difficile de prévoir si une épidémie va éclater ; plusieurs facteurs sont en cause : modifications dans l'habitat du vecteur (reforestation), déplacements massifs de populations (immigration, migrations saisonnières, conflits armés) ou encore diminution de l'immunité (malnutrition).

Au cours des épidémies, l'infestation leishmanienne est plus également répartie entre enfants et adultes dans les zones de non endémie que dans les zones d'endémie, étant donné qu'ils sont tous dépourvus d'immunité. Dans les zones d'endémicité stable, c'est chez les enfants et les personnes déplacées que l'infestation est la plus courante car chez les adultes, il y a déjà eu par le passé une infestation clinique ou infraclinique. Les mesures de lutte qui sont prises au cours des épidémies doivent s'appuyer sur les observations antérieures et être adaptées aux conditions locales.

3.6.1 Évaluation rapide

Il y a un certain nombre de mesures qui doivent être prises d'urgence.

- Établir l'étiologie de la flambée, notamment en identifiant l'espèce parasitaire en cause et son vecteur.
- Confirmer qu'il s'agit effectivement d'une flambée en comparant l'incidence actuelle et l'incidence antérieure (dans l'idéal, au cours des 5 années précédentes) de la maladie, compte tenu des variations saisonnières, des épidémies précédentes et de fluctuations éventuelles dans la complétude de la notification dues à la modification de la situation locale (par ex. difficulté d'accès aux établissements de soins en raison du climat d'insécurité). Une accumulation de cas sur une courte période peut également être le signe d'une flambée. Les rumeurs et le manque de compétence clinique dans les zones reculées peuvent exagérer l'importance de l'épidémie ; inversement, si le diagnostic est mal posé, cela peut conduire à sous-estimer la flambée. Il est donc essentiel que le diagnostic soit confirmé par des examens de laboratoire : examen microscopique dans le cas de la leishmaniose viscérale ou cutanée ou examens sérologiques dans le cas de leishmaniose viscérale.

- Recueillir des informations sur les déplacements des patients et procéder à des investigations dans les secteurs visités afin de déterminer si des populations sont touchées car la durée d'incubation de la leishmaniose viscérale est relativement longue (habituellement de 2 à 6 mois) et la transmission peut ne pas être endémique là où l'on a constaté des cas cliniques.
- Se baser sur une définition normalisée du cas suspect, probable ou confirmé (voir l'annexe 3).
- Estimer l'ampleur de l'épidémie en procédant à la collecte systématique de données épidémiologiques (nombre de cas, âge, sexe, origine géographique, période) et en s'appuyant sur la définition normalisée du cas.
- Évaluer l'accessibilité et la qualité des services de diagnostic et de traitement offerts par les établissements de soins situés dans les zones touchées afin de repérer d'éventuelles lacunes dans leurs prestations.
- Assurer le suivi des fournitures de base (tests de diagnostic, médicaments et matériaux imprégnés d'insecticide) aux niveaux national, régional et local afin de faire fonctionner la chaîne logistique dans les délais voulus et de mettre à disposition les produits nécessaires.
- Utiliser des systèmes et des protocoles rapides de notification systématique pour saisir, analyser, notifier et diffuser des données normalisées de manière à ce que des décisions soient effectivement prises et à assurer la coordination des contre-mesures.
- Effectuer des études rétrospectives ou prospectives afin de mieux comprendre l'évolution de l'épidémie. Il est nécessaire de procéder à une cartographie précise pour déterminer quelle est la zone géographique exacte qui est touchée et il faut également obtenir des renseignements sur l'origine et la gravité de la flambée.

La question du suivi-évaluation est traitée à la section 6.5.

3.6.2 Préparation en cas d'épidémie

Pour réagir de manière efficace à une flambée de leishmaniose, il faut s'y préparer à l'avance.

- Renforcer le système de surveillance dès le début de la saison où se produit habituellement le pic de transmission et établir les critères définissant les seuils d'alerte et d'épidémie.
- Établir et diffuser la définition des différents cas ainsi que les protocoles thérapeutiques.

- Veiller à ce que, dès le début de la saison épidémique, tous les établissements de soins aient un stock minimum de fournitures de base (produits pour les tests de diagnostic et le traitement, algorithmes ou protocoles thérapeutiques et outils de collecte des données).
- Avant que ne commence la saison épidémique attendue, établir et définir les responsabilités respectives des membres de l'équipe spéciale chargée des flambées de leishmaniose aux niveaux national, régional et districat et évaluer quelles en sont les capacités en matière d'intervention médicale, de surveillance et de formation.

3.6.3 Action face à la flambée

- Veiller au déblocage de fonds pour l'acquisition immédiate des fournitures de base et pour le transport et également, par ex. pour les dépenses de personnel et de formation ; mettre en place un système d'audit pour assurer la traçabilité et la bonne utilisation des fonds.
- Faire en sorte que les fournitures de base soient mises à disposition : médicaments (antileishmaniens et médicaments pour le traitement des maladies opportunistes dans le cas de la leishmaniose viscérale), tests de diagnostic rapide, matériel de laboratoire et équipement pour le diagnostic parasitologique, outils de surveillance et de suivi (notamment des formulaires pour les différentes maladies).
- Former le personnel des hôpitaux et des centres de santé à l'utilisation des algorithmes et des protocoles de diagnostic et de traitement ainsi qu'à l'épidémiologie de base de la leishmaniose. Former les agents de santé communautaires à la sensibilisation de l'opinion, au dépistage actif des cas et à leur transfert, en utilisant une définition simplifiée des différents cas cliniques.
- Décentraliser le plus possible les services car la clé d'une gestion efficace de l'épidémie est d'assurer un accès convenable à des établissements de soins capables de diagnostiquer la maladie sans délai et de traiter rapidement les patients. Par ailleurs, la décentralisation des services de soins au profit des centres de santé et des dispensaires peut jouer un rôle essentiel en évitant la surcharge des hôpitaux et en réduisant le risque de flambées de maladies opportunistes chez les patients immunodéprimés atteints de leishmaniose viscérale qui vivent dans des conditions de surpeuplement.
- Utiliser un « réseau en étoile » pour suivre la progression de l'épidémie ; cela consiste notamment à ouvrir ou à fermer des centres de traitement mobiles ou temporaires avec la promptitude nécessaire, car la progres-

sion de l'épidémie n'est pas prévisible, même si l'on connaît globalement la zone à risque.

- Ne pas perdre de vue l'utilité des postes sanitaires périphériques et des agents de santé communautaires pour identifier et faire transférer les cas cliniques suspects dans un établissement de soins où le diagnostic sera confirmé et où ils seront traités.
- Lorsque la mortalité due à la leishmaniose viscérale est élevée, procéder à un dépistage actif des cas dans les zones dont les victimes sont originaires car un taux élevé de létalité est la conséquence de maladies à un stade avancé et indique que les patients ont eu des difficultés ou ont tardé à obtenir un traitement.
- Communiquer des informations à tous les niveaux (centres de santé, hôpitaux, centres de diagnostic et de traitement et collectivités locales) sous la forme de messages contenant notamment des instructions claires et simples destinées à la population exposée au risque (nécessité de venir consulter dans un centre de santé dès les premiers stades de la maladie, lieux où sont situés les centres de diagnostic et de traitement) ainsi que des données épidémiologiques et des mesures pratiques de prévention.
- Mettre en œuvre la lutte antivectorielle en s'appuyant sur une solide connaissance du cycle épidémiologique local et du comportement du vecteur. En raison de la durée relativement longue de l'incubation, la lutte antivectorielle ne fera reculer une épidémie que s'il y a transmission pendant la flambée. Prendre des mesures pour combattre le vecteur (pulvérisations intra- et extradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent, distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'efficacité) immédiatement avant que ne commence la saison de transmission suivante.
- Traiter les patients avec promptitude et efficacité, en particulier ceux qui présentent une leishmaniose cutanée ou viscérale anthroponosique car cela peut réduire la durée de l'épidémie. Les cas de LDPKA doivent être traités pour éviter la transmission de la leishmaniose viscérale.
- Utiliser un réseau de communication efficace et faire en sorte que les décisions soient prises dans la transparence afin de faciliter la coordination au sein de l'équipe chargée de l'action contre la flambée et avec les organisations non gouvernementales et communautaires.
- Faire appel aux ressources considérables de l'expertise technique internationale si une assistance est nécessaire pour toutes ces mesures.
- Veiller à la participation de tous les secteurs d'activité.

3.7 Aspects socio-économiques de la lutte contre la leishmaniose

Il y a un lien entre leishmaniose et pauvreté car cette maladie frappe « les plus pauvres d'entre les pauvres ». Dans les États défavorisés comme l'État du Bihar en Inde, la forme viscérale de la leishmaniose touche des familles qui appartiennent à la couche de population dont le revenu est le plus faible, des gens qui vivent avec moins de 1 US \$ par jour. La relation entre la leishmaniose et la pauvreté est complexe : si la pauvreté accroît le risque de contracter la maladie et en aggrave l'évolution, la maladie conduit à son tour à un appauvrissement de la famille en raison des frais médicaux catastrophiques qu'elle entraîne, de la perte de revenu et de la mort des salariés. Des stratégies de lutte qui ne tiennent pas compte du contexte socio-économique de cette maladie auront de la peine à s'inscrire dans la durée.

3.7.1 *Déterminants sociaux du risque*

Pauvreté

La pauvreté est liée à des facteurs écologiques qui accroissent le risque de maladie par suite de la prolifération des vecteurs ou de la multiplication des contacts entre ces derniers et l'Homme. Dans les zones de transmission péri-domestique anthroponosique, comme le sous-continent indien par exemple, la prolifération des vecteurs est facilitée par le mauvais état des habitations : humidité des sols en terre, qui prolonge la survie du vecteur, et fissures dans les murs de boue séchée où il peut se reposer pendant la journée. Dormir à l'extérieur ou à même le sol peut augmenter l'exposition aux phlébotomes. En Amérique du Sud, la leishmaniose viscérale a longtemps été une maladie du milieu rural, favorisée par la déforestation et l'intrusion de populations immunologiquement naïves dans des zones à cycles de transmission sylvatiques. Depuis quelque temps, elle tend à devenir une maladie périurbaine, liée à la migration des familles rurales pauvres vers les grandes villes. La médiocrité de l'assainissement et le ramassage plus ou moins régulier des ordures ménagères qui sont le lot de ces lieux peuvent accroître le risque de contracter leishmaniose.

La pauvreté assombrit également l'issue clinique de la leishmaniose car la malnutrition et l'anémie aggravent la maladie. De son côté, la leishmaniose tend à accroître la pauvreté. Même si un ménage n'a pas à payer directement les frais médicaux imputables aux soins reçus (les médicaments par exemple), la maladie a tout de même un impact économique pour la famille qui tient à un certain nombre de coûts directs (le coût du transport, entre autres) et à la perte de revenu du patient qui ne peut plus travailler. Plusieurs études portant sur le coût ou la charge de morbidité imputables à la leishmaniose abordent cette question de la charge économique que la maladie constitue

pour les ménages. Sur le sous-continent indien, la somme totale médiane que doit dépenser un malade pour le traitement d'une leishmaniose viscérale a été estimée à 1,2 à 1,4 fois le revenu annuel par habitant.

Sexe

Dans la plupart des pays d'endémie, les cas cliniques s'observent plus souvent chez les hommes que chez les femmes. Bien que cette différence puisse s'expliquer par le fait que les hommes sont plus fréquemment exposés que les femmes, elle résulte également de la sous-détection de la maladie chez la femme dans des sociétés traditionnellement patriarcales. Des études sur des communautés du Bangladesh ont montré que l'incidence de la leishmaniose viscérale est sensiblement la même chez les deux sexes, mais que le taux de létalité est trois fois plus élevé chez les femmes. Cette différence a été attribuée au taux plus élevé de malnutrition et d'anémie chez les femmes et au fait que celles-ci viennent se faire soigner plus tardivement.

En ce qui concerne les médicaments, il faut que la politique adoptée tienne compte du sexe des patients ; il ne faut pas, par exemple, prescrire de la miltéfosine aux femmes en âge de procréer si elles ne pratiquent pas une contraception convenable car la maladie peut avoir des répercussions sur la grossesse. Les lésions défigurantes provoquées par la leishmaniose cutanée ou la LDPKA conduisent à la stigmatisation et à l'isolement des patients et constituent un obstacle au mariage, notamment pour les filles.

Accès aux soins

Dans les zones d'hyperendémie, la piètre qualité des services de santé est l'un des principaux facteurs expliquant la poursuite de la transmission de la leishmaniose viscérale ou cutanée anthroponosique. Un nombre non négligeable de cas ne sont pas diagnostiqués ou seulement après une longue période, ce qui accroît le risque d'une issue fatale (leishmaniose viscérale) ou d'infestation des familles. Dans de nombreux pays, beaucoup de patients atteints de leishmaniose viscérale ou cutanée vont se faire soigner dans le secteur privé, où ils ne reçoivent pas toujours les soins nécessités par le syndrome. Il faudrait étudier la possibilité de faire participer les praticiens libéraux de façon plus officielle aux programmes de lutte comme cela a été fait par exemple dans le cas de la tuberculose.

Barrières socioculturelles

La leishmaniose tend habituellement à s'accumuler dans les communautés marginalisées, comme le *mushar* en Inde. Il importe donc de mieux sensibiliser les communautés à la maladie et aux moyens de la combattre. Il faudrait élaborer des messages d'éducation pour la santé qui soient spécifiques et

adaptés. Si l'on veut que les stratégies de lutte produisent tout leur effet, il est essentiel d'obtenir la participation de la communauté, notamment en ce qui concerne le dépistage des cas, la lutte antivectorielle et l'élimination des animaux réservoirs. Un bon dialogue doit être établi avec les communautés.

3.7.2 *Rapport coût-efficacité des mesures de lutte*

Diagnostic et traitement

On a procédé à des analyses en bonne et due forme du rapport coût-efficacité en s'appuyant sur des modèles analytiques d'aide à la décision, le but étant de comparer les différentes options possibles sur le plan diagnostique et thérapeutique dans le cas de la leishmaniose viscérale. On a constaté que ce rapport dépend davantage du coût du traitement que de celui des examens biologiques. Ainsi, une stratégie sera plus efficiente si elle est basée sur le test rapide rK39 ou sur le test d'agglutination directe plutôt que sur la ponction de moelle osseuse ou de ganglions lymphatiques, car la sensibilité du test est primordiale dans le cas de cette maladie mortelle.

Selon une étude récente consacrée au coût des médicaments en Inde et basée sur les prix internationaux des produits pharmaceutiques (voir l'annexe 6) ainsi que sur des données anthropométriques provenant d'un centre de traitement spécialisé au Bihar, l'option thérapeutique la meilleur marché est la paromomycine (7,4 US \$ par patient), l'amphotéricine B liposomique étant la plus coûteuse (162 -229 US \$ par patient). Un traitement par la miltéfosine coûterait 119 US \$ par patient au prix catalogue et 64 – 75 US \$ au prix négocié par l'OMS. Ces calculs ne tiennent pas compte des autres coûts directs ou indirects et les résultats peuvent varier largement d'un pays à l'autre. Au Népal par exemple, un traitement complet par la miltéfosine peut coûter jusqu'à 150 US \$ par patient, rien que pour les médicaments. (Dans les pays développés, le prix des médicaments peut être 10 à 50 fois plus élevé que le tarif préférentiel).

Les schémas thérapeutiques courts, y compris les associations médicamenteuses, peuvent réduire le coût pour le système de santé et pour les patients en raccourcissant la durée du traitement. Sur le sous-continent indien, on a constaté que l'administration concomitante de miltéfosine et de paromomycine pendant 10 jours ou d'une dose unique d'amphotéricine B liposomique accompagnée de paromomycine soutenait la comparaison, eu égard au rapport coût-efficacité, avec une monothérapie de courte durée (sous réserve du coût des médicaments). Un schéma thérapeutique court permet également de réduire la durée d'inactivité des patients. Dans ces conditions, les schémas thérapeutiques ultracourts, comme l'amphotéricine B en dose unique, sont donc les plus avantageux.

Cela dit, les prix des médicaments évoluent rapidement et les responsables ont besoin d'avoir des informations à jour sur ces prix afin de pouvoir décider en connaissance de cause quelles sont les meilleures options thérapeutiques. Si le traitement de la forme cutanée coûte généralement moins cher que celui de la forme viscérale (voir l'annexe 6), on ne dispose pas, en revanche, de données officielles au sujet du coût du diagnostic et du traitement de la leishmaniose cutanée ou de la leishmaniose viscérale du Nouveau Monde.

Lutte contre les vecteurs et les hôtes réservoirs

On manque d'informations sur le rapport coût-efficacité des mesures de lutte contre les vecteurs et les hôtes réservoirs.

3.7.3 Accès aux médicaments et tests de diagnostic

L'accessibilité des médicaments pour le traitement des formes viscérale, cutanée et cutanéomuqueuse est problématique dans les pays en proie à la pauvreté et qui sont ceux où la charge de morbidité est la plus lourde. Bien que l'OMS, les organisations médicales non gouvernementales et les firmes pharmaceutiques aient fait beaucoup d'efforts pour rendre les antileishmaniens plus accessibles, les problèmes demeurent. Dans un contexte marqué par l'impuissance des systèmes de santé de nombreux pays où les leishmanies sont endémiques, on peut dégager un certain nombre de facteurs qui contribuent à l'inaccessibilité des médicaments.

- Ces médicaments sont relativement chers et malgré les réductions de prix négociées par l'OMS, ils sont souvent hors de portée des malades.
- Bien souvent, les protocoles thérapeutiques nationaux ne prennent pas en compte les dernières avancées et les antileishmaniens sont peu nombreux à figurer sur les listes nationales de médicaments essentiels, quand ils n'en sont pas totalement absents.
- Les médicaments pour lesquels des tarifs préférentiels ont été négociés pour les pays à revenu faible ou intermédiaire n'ont pas toujours fait l'objet d'une demande d'homologation dans les pays où ils sont nécessaires, car ces marchés ne génèrent pas de profits. Si un médicament n'est pas homologué, il faut obtenir une autorisation spéciale pour l'importer. Par ailleurs, il est fréquent qu'il n'y ait pas d'homologation dans les pays où les cas sont très peu nombreux. Les praticiens de ces pays ont de la peine à obtenir les petites quantités de médicaments dont ils ont ponctuellement besoin.
- L'approvisionnement en médicaments est discontinu. La plupart des antileishmaniens sont produits par un seul fabricant. En raison de problèmes qui tiennent à la qualité, à une faible capacité de production

et à l'absence de prévision des besoins (d'où un long délai entre la passation de la commande et la livraison), il y a souvent des ruptures de stock dans les pays d'endémie. Il n'existe pas de stocks de sécurité au niveau national auxquels on puisse avoir accès en pareil cas et il n'y a aucun système pour indiquer les besoins en médicaments ; dans ces conditions, il est impossible d'évaluer les quantités nécessaires au niveau mondial et la production de médicaments ne peut pas être planifiée de façon satisfaisante.

Il conviendrait de renforcer le suivi général des antileishmaniens en prenant en considération la tarification, les autorisations de mise sur le marché et les besoins au niveau mondial. La réglementation en matière de politique pharmaceutique et d'assurance de la qualité doit également être renforcée à tous les niveaux. Un accès sans restrictions aux médicaments (par exemple la délivrance de miltéfosine sans ordonnance) pourrait conduire à des abus, à un traitement suboptimal et à long terme, à l'apparition d'une pharmacorésistance. L'utilisation de médicaments contrefaits (lots toxiques d'antimoniés, miltéfosine frauduleuse) a provoqué par le passé plusieurs décès qui auraient pu être évités.

La fourniture de tests de diagnostic pour la leishmaniose viscérale souffre de problèmes du même genre, du fait que le marché est relativement limité et ne génère pas de profits. Par ailleurs, des nécessaires de diagnostic de qualité non certifiée circulent dans les régions d'endémie.

3.7.4 *Partenariats secteur public-secteur privé*

Au cours des dernières décennies, un certain nombre d'initiatives ont été prises afin de faire face aux diverses crises sanitaires mondiales et les firmes pharmaceutiques y ont apporté leur contribution en faisant don de médicaments, en les vendant à des tarifs bonifiés ou encore en développant des produits pour traiter des maladies négligées. Au cours des dix années écoulées, plusieurs médicaments nouveaux ont été mis au point pour le traitement de la leishmaniose, grâce à une collaboration entre les organisations internationales, les fondations, les firmes pharmaceutiques privées, les pouvoirs publics et les universités. Il n'existe pas de programmes de dons de médicaments dans le cas de la leishmaniose mais, après négociation avec l'OMS, plusieurs entreprises ont accepté de vendre des médicaments à des tarifs bonifiés (voir l'annexe 6).

4. La charge de morbidité leishmanienne

4.1 Distribution géographique par pays

La distribution des leishmanioses par pays ou territoire est indiquée au tableau 4 pour l’Ancien Monde et au tableau 5 pour le Nouveau Monde.

Tableau 4

Distribution des leishmanioses de l’Ancien Monde, par pays ou territoire, 2009

Pays ou territoire	Espèce	Forme clinique	Phlébotome vecteur démontré ou soupçonné (genre <i>Phlebotomus</i>)	Réservoir animal démontré ou soupçonné
Afghanistan	<i>L. tropica</i>	LCA	<i>P. sergenti</i>	Homme
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i> , <i>P. caucasicus</i>	<i>R. opimus</i> , <i>Meriones</i> spp.
	<i>L. infantum</i>	LV	Inconnu	Chien
Afrique du Sud	<i>Inconnu</i>	LC	Inconnu	
Albanie	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. neglectus</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. tobbi</i>	Chien
Algérie	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. longicuspis</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. perniciosus</i>	Chien
	<i>L. killicki</i>	LC	Inconnu	
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	<i>Psammomys obesus</i>
Arabie saoudite	<i>L. tropica</i>	LC	<i>P. sergenti</i>	
	<i>L. infantum</i>	LVZ	Inconnu	Chien
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	<i>Meriones</i> spp., <i>Ps. obesus</i>
	<i>L. donovani</i>	LV	Inconnu	

Arménie	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. kandelakii</i> , <i>P. balcanicus</i>	Chien
Azerbaïdjan	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>P. kandelakii</i> , <i>P. transcaucasicus</i>	Chien, <i>V. vulpes</i>
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	<i>R. opimus</i>
	<i>L. tropica</i>	LCA	<i>P. sergenti</i>	Homme
Bangladesh	<i>L. donovani</i>	LVA, LDPKA	<i>P. argentipes</i>	Homme
Bhoutan	<i>L. donovani</i>	LVA	Inconnu	Homme
Bosnie- Herzégovine	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	Inconnu	Chien
Bulgarie	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	Inconnu	Chien
Burkina Faso	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. duboscqi</i> , <i>P. bergeroti</i>	Inconnu
Cameroun	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. duboscqi</i>	Inconnu
Centrafrique (République de)	<i>L. infantum</i>	LV	Inconnu	
Chine	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. chinensis</i> , <i>P. alexandri</i> , <i>P. wui</i>	Chien, <i>N. procyonoides</i>
	<i>L. donovani</i>	LVA	<i>P. longiductus</i>	Homme
Chine (Province de Taïwan)	<i>Inconnu</i>	LC, LCD	<i>P. kiangsuensis</i>	
Chypre	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. tobbi</i>	Chien
	<i>L. donovani</i>	LV, LC	Inconnu	
Côte d'Ivoire	<i>Inconnu</i>	LV, LC	Inconnu	
Croatie	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. tobbi</i> , <i>P. neglectus</i>	Chien
Djibouti	<i>L. donovani</i>	LV	Inconnu	
	<i>Inconnu</i>	LC	Inconnu	
Égypte	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>P. langeroni</i>	Chien
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus</i> , <i>Gerbillus</i> spp.
	<i>L. tropica</i>	LC	Inconnu	
Érythrée	<i>Inconnu</i>	LV, LC	Inconnu	

Espagne	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Chien
Éthiopie	<i>L. aethiopica</i>	LCZ, LCD, ML	<i>P. longipes</i> , <i>P. pedifer</i> , <i>P. sergenti</i>	<i>Procavia capensis</i> , <i>Heterohyrax brucei</i>
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. duboscqi</i>	<i>Arvicanthis niloticus</i>
	<i>L. tropica</i>	LC	<i>P. sergenti</i> , <i>P. saeveus</i>	
	<i>L. donovani</i>	LV, LDPKA	<i>P. orientalis</i> , <i>P. martini</i> , <i>P. celiae</i>	
France	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Chien, <i>V. vulpes</i>
Gambie	<i>L. infantum</i>	LC	<i>P. duboscqi</i>	Chien
Géorgie	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. kandelakii</i> , <i>P. balcanicus</i> , <i>P. halepensis</i>	Chien
	<i>L. major</i>	LC	Inconnu	
Ghana	<i>L. major</i>	LC	<i>P. duboscqi</i>	
Grèce	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. neglectus</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. tobbi</i>	Chien
	<i>L. tropica</i>	LC	<i>P. sergenti</i>	
Guinée	<i>L. major</i>	LC	<i>P. duboscqi</i>	
Guinée-Bissau	<i>L. major</i>	LC	<i>P. duboscqi</i>	
Inde	<i>L. donovani</i>	LVA, LDPKA	<i>P. argentipes</i>	Homme
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. salehi</i> , <i>P. papatasi</i>	<i>M. hurrianae</i>
	<i>L. tropica</i>	LCA	<i>P. sergenti</i>	Homme
Irak	<i>L. donovani</i>	LV	<i>P. alexandri</i>	
	<i>L. tropica</i>	LCA	<i>P. sergenti</i>	Homme
	<i>L. major</i>	LC	<i>P. papatasi</i>	
	<i>L. infantum</i>	LV	Inconnu	
Iran (République islamique d')	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i> , <i>P. salehi</i> , <i>P. ansaril</i> , <i>P. caucasicus</i>	<i>R. opimus</i> , <i>Meriones spp.</i> , <i>Tatera indica</i> , <i>Nesokia indica</i>
	<i>L. tropica</i>	LCA	<i>P. sergenti</i>	Homme

	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>P. kandelakii</i>	Chien
Israël	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus, M. crassus, Microtus socialis, N. indica</i>
	<i>L. tropica</i>	LC	<i>P. sergenti, P. arabicus</i>	Homme, <i>Pr. capensis</i>
	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. syriacus, P. perfilliewi, P. tobbi</i>	Chien
	<i>L. donovani</i>	LC	Inconnu	
Italie	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. perniciosus, P. perfilliewi, P. neglectus, P. ariasi</i>	Chien, <i>V. vulpes</i>
Jamahiriya arabe libyenne	<i>L. infantum</i>	LV LC	Inconnu	Chien
	<i>L. killicki</i>		Inconnu	
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus, Meriones spp.</i>
Jordanie	<i>L. infantum</i>	LVZ	Inconnu	Chien
	<i>L. tropica</i>	LC	<i>P. sergenti</i>	
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus, M. libycus</i>
Kazakhstan	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>P. smirnovi, P. longiductus</i>	Chien
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi, P. mongolensis</i>	<i>R. opimus</i>
Kenya	<i>L. tropica</i>	LCZ	<i>P. guggisbergi</i>	<i>Pr. capensis</i>
	<i>L. aethiopicus</i>	LCZ, LCD	<i>P. pedifer, P. aculeatus</i>	<i>Pr. capensis, Dendrohyrax arboreus, Cricetomys spp.</i>
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. duboscqi</i>	<i>Tatera spp. Aethomys spp. Arvicanthis spp. Meriones spp.</i>
	<i>L. donovani</i>	LV, LDPKA	<i>P. martini, P. celiae, P. vansomerena</i>	
Kirghizstan	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. longiductus</i>	Chien
Koweït	<i>L. major</i>	LC	Inconnu	

Liban	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. syriacus</i>	Chien
Macédoine	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	Inconnu	Chien
Malawi	Inconnu	LC	Inconnu	
Mali	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. duboscqi</i>	
Malte	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. perniciosus</i>	Chien
Maroc	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	<i>M. shawi</i> , <i>Ps. obesus</i>
	<i>L. tropica</i>	LC	<i>P. sergenti</i> , <i>P. chabaudi</i>	Homme, Chien
	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i> , <i>P. longicuspis</i>	Chien
Mauritanie	<i>L. major</i>	LC	<i>P. duboscqi</i> , <i>P. bergeroti</i>	
	<i>L. infantum</i>	LV, LC	Inconnu	
Monaco	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. perniciosus</i>	Chien
Mongolie	<i>L. major</i>	LC	Inconnu	
Monténégro	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>P. neglectus</i>	Chien
Namibie	<i>L. tropica</i>	LCZ	<i>P. rossi</i> , <i>P. grovei</i>	<i>Pr. capensis</i>
Népal	<i>L. donovani</i>	LVA, LDPKA	<i>P. argentipes</i>	Homme
Niger	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. duboscqi</i>	Inconnu
	Inconnu	LV	Inconnu	
Nigeria	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. duboscqi</i>	Inconnu
Oman	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>P. alexandri</i>	Chien
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	Inconnu
Ouganda	<i>L. donovani</i>	LV	<i>P. martini</i>	
Ouzbékistan	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>P. longiductus</i>	Chien
	<i>L. major</i>	LC	<i>P. papatasi</i>	<i>R. opimus</i>
	<i>L. tropica</i>	LCA	<i>P. sergenti</i>	Homme
Pakistan	<i>L. tropica</i>	LCA	<i>P. sergenti</i>	Homme
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i> , <i>P. salehi</i>	<i>M. hurrianae</i> , <i>R. opimus</i> , <i>T. indica</i>

	<i>L. infantum</i>	LVZ	Inconnu	Chien
Palestine	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus</i>
	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>P. syriacus,</i> <i>P. perfiliewi, P. tobbi</i>	Chien
	<i>L. tropica</i>	LCA	<i>P. sergenti</i>	Inconnu
Portugal	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. perniciosus,</i> <i>P. ariasi</i>	Chien, <i>V. vulpes</i>
République arabe syrienne	<i>L. tropical. major</i>	CLA, CLZ	<i>P. sergenti P. papatasi</i>	Homme <i>Ps. obesus, Meriones spp., N. indica</i>
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. galilaeus,</i> <i>P. syriacus, P. tobbi,</i> <i>P. halepensis</i>	Chien
Sénégal	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. duboscqi</i>	<i>A. niloticus,</i> <i>T. gambiana,</i> <i>Mastomys erythroleucus</i>
	<i>L. infantum</i>	LVZ	Inconnu	Chien
Slovénie	<i>L. infantum</i>	LV, LC	<i>P. neglectus</i>	Chien
Somalie	<i>L. donovani</i>	LV, LDPKA	<i>P. martini</i>	
Soudan	<i>L. donovani</i>	LV, LDPKA, ML	<i>P. orientalis, P. martini</i>	Homme
	<i>L. infantum</i>	LVZ	Inconnu	Chien
	<i>L. major</i>	LCZ, ML	<i>P. papatasi,</i> <i>P. duboscqi</i>	<i>A. niloticus</i>
Sri Lanka	<i>L. donovani</i>	LV, LC	Inconnu	
Tadjikistan	<i>Inconnu</i>	LC	Inconnu	
	<i>Inconnu</i>	LV	Inconnu	
Tchad	<i>Inconnu</i>	LV	<i>P. orientalis</i>	
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. duboscqi,</i> <i>P. bergeroti</i>	Inconnu
Thaïlande	<i>Inconnu</i>	LV	Inconnu	
Tunisie	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. langeroni,</i> <i>P. perniciosus,</i> <i>P. perfiliewi,</i> <i>P. longicuspis</i>	Chien
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus,</i> <i>Meriones spp.</i>

	<i>L. killicki</i>	LC	Inconnu	
Turkménistan	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. papatasi</i>	<i>R. opimus</i>
	<i>L. tropica</i>	LC	<i>P. sergenti</i>	
	<i>L. infantum</i>	LVZ	Inconnu	Chien
Turquie	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>P. neglectus</i> , <i>P. syriacus</i> , <i>P. tobbi</i> , <i>P. alexandri</i>	Chien
	<i>L. tropica</i>	LCA	<i>P. sergenti</i>	Homme
Ukraine	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>P. neglectus</i> , <i>P. longiductus</i>	Chien
	<i>L. donovani</i>	LV	Inconnu	
Yémen	<i>L. infantum</i>	LVZ	Inconnu	Chien
	<i>L. donovani</i>	LV	<i>P. orientalis</i>	
	<i>L. tropica</i>	LC	<i>P. sergenti</i>	
	<i>L. major</i>	LCZ	<i>P. bergeroti</i> , <i>P. duboscqi</i> , <i>P. papatasi</i>	Inconnu
Zambie	Inconnu	LV	Inconnu	

Vecteur démontré. Espèce anthropophile qui se nourrit sur les animaux réservoirs. Infesté à l'état naturel par un parasite impossible à distinguer de celui qu'on observe chez l'Homme et chez le réservoir.

Réservoir démontré. Animaux hébergeant le parasite à l'état naturel et dont les études écologiques montrent qu'ils permettent l'entretien de la population parasitaire.

Vecteur soupçonné. Espèce anthropophile de distribution géographique compatible avec celle des foyers d'endémie ; son rôle de vecteur peut être soupçonné sur la base des données épidémiologiques ; l'espèce peut être reconnue infestée à l'état naturel, mais par un parasite non identifié ; elle peut être soupçonnée du fait qu'elle constitue un vecteur démontré ailleurs.

Réservoir soupçonné. Animaux infestés à l'état naturel sans qu'on ait pu déterminer l'ampleur de l'infestation.

LCA, leishmaniose cutanée anthroponosique ; LCZ, leishmaniose cutanée zoonosique ; LV, leishmaniose viscérale ; LVZ, leishmaniose viscérale zoonosique ; LC, leishmaniose cutanée ; LDPKA, Leishmaniose dermique post-kala-azar ; LCD, leishmaniose cutanée diffuse ; LM, leishmaniose des muqueuses ; LVA, leishmaniose viscérale anthroponosique.

Tableau 5.

Distribution des leishmanioses du Nouveau Monde, par pays ou territoire, 2009

Pays ou territoire	<i>Leishmania</i> spp.	Forme clinique	Phlébotome vecteur démontré ou soupçonné (genre <i>Lutzomyia</i>)	Réservoir animal démontré ou soupçonné
Argentine	<i>L. guyanensis</i>	LCZ	Inconnu	Inconnu
	<i>L. amazonensis</i>	LCZ	Inconnu	Inconnu
	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. whitmani</i> , <i>Lu. neivai</i> , <i>Lu. migonei</i>	Chien
	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>Lu. longipalpis</i>	Chien
Belize	<i>L. braziliensis</i>	LCZ	<i>Lu. ovallesi</i>	Inconnu
	<i>L. mexicana</i>	LCZ	<i>Lu. olmeca olmeca</i>	<i>Heteromys</i> spp. <i>Nyctomys</i> spp. <i>Otodylomys</i> spp. <i>Sigmodon</i> spp. <i>Oryzomys</i> spp.
Bolivie	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. nuneztovari</i> <i>anglesi</i> , <i>Lu. carrerai</i> <i>carrerai</i> , <i>Lu. llanosmartinsi</i> , <i>Lu. shawi</i> , <i>Lu. ayrozai</i> , <i>Lu. yucumensis</i>	Inconnu
	<i>L. amazonensis</i>	LCZ, LCD	<i>Lu. flaviscutellata</i>	<i>Oryzomys</i> spp.
	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>Lu. longipalpis</i>	Chien
	<i>L. guyanensis</i>	LCZ	<i>Lu. shawi</i>	<i>Choloepus</i> spp. <i>Didelphis</i> spp. <i>Tamandua</i> spp.
	<i>L. lainsoni</i>	LCZ	<i>Lu. nuneztovari</i> <i>anglesi</i>	<i>Agouti paca</i>
Brésil	<i>L. guyanensis</i>	LCZ	<i>Lu. umbratilis</i> , <i>Lu. anduzei</i> , <i>Lu. whitmani</i>	<i>Choloepus</i> spp. <i>Tamandua</i> spp. <i>Didelphis</i> spp. <i>Proechimys</i> spp.
	<i>L. amazonensis</i>	LC	<i>Lu. flaviscutellata</i> , <i>Lu. longipalpis</i>	<i>Proechimys</i> spp. <i>Oryzomys</i> spp. <i>Wiedomys</i> spp.

<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. whitmani</i> , <i>Lu. intermedia</i> , <i>Lu. wellcomei</i> , <i>Lu. complexa</i> , <i>Lu. neivai</i> , <i>Lu. edwardsi</i> , <i>Lu. migonei</i>	Chien, <i>Rattus rattus</i> , <i>Akodon arviculoides</i> , <i>Bolomys</i> spp., <i>Nectomys</i> spp., <i>Thrichomys</i> spp.
<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. cruzi</i> , <i>Lu. almerio</i> , <i>Lu. salesi</i>	Chien, <i>Lycalopex vetulus</i> , <i>Cerdocyon thous</i> , <i>Didelphis albiventris</i> , Cat
<i>L. lainsoni</i>	LCZ	<i>Lu. ubiquitalis</i>	<i>Agouti paca</i>
<i>L. shawi</i>	LCZ	<i>Lu. whitmani</i>	<i>Cebus apella</i> , <i>Chiropotes satanus</i> , <i>Nasua nasua</i> , <i>Bradypus tridactylus</i> , <i>Choloepus didactylus</i>
<i>L. naiffi</i>	LCZ	<i>Lu. squamiventris</i> , <i>Lu. paraensis</i> , <i>Lu. amazonensis</i> , <i>Lu. ayrozai</i>	<i>Dasybus novemcinctus</i>
<i>L. lindenbergi</i>	LCZ	Inconnu	Inconnu

Colombie	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. spinicrassa</i> , <i>Lu. columbiana</i> , <i>Lu. pia</i> , <i>Lu. towsendi</i>	Chien, <i>Akodon</i> spp., <i>Micoureus demerarae</i> , <i>Melanomys caliginosus</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Didelphis marsupialis</i>
	<i>L. panamensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. trapidoi</i> , <i>Lu. gomezi</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. yuilli</i>	Chien, <i>Choloepus hoffmanni</i> , <i>Metachirus nudicaudatus</i> , <i>Didelphis marsupialis</i> , <i>Coendou</i> spp.
	<i>L. guyanensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. umbratilis</i> , <i>Lu. longiflocosa</i>	Inconnu
	<i>L. columbiensis</i>	LCZ	<i>Lu. hartmanni</i>	Inconnu
	<i>L. amazonensis</i>	LCZ, LCD	<i>Lu. flaviscutellata</i>	Inconnu

	<i>L. mexicana</i>	LCZ	<i>Lu. columbiana</i>	<i>Didelphis marsupialis</i>
	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. evansi</i>	Chien, <i>Didelphis marsupialis</i>
Costa Rica	<i>L. panamensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. ylephiletor</i> , <i>Lu. trapidoi</i>	<i>Bradypus griseus</i> , <i>Choloepus hoffmanni</i> , <i>Heteromys demarestianus</i>
	<i>L. mexicana</i>	LCZ, LCM, LCD	<i>Lu. olmeca olmeca</i> , <i>Lu. olmeca bicolor</i>	Inconnu
	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. youngi</i>	Inconnu
	<i>L. garnhami</i>	LCZ	<i>Lu. youngi</i>	Inconnu
	<i>L. infantum</i>	LCZ	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. evansi</i>	Chien
Équateur	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	Inconnu	Inconnu
	<i>L. panamensis</i>	LCZ	<i>Lu. trapidoi</i> , <i>Lu. hartmanni</i> , <i>Lu. gomezi</i>	<i>Potus flavus</i> , <i>Tamandua tetradactyla</i> , <i>Sciurus vulgaris</i> , <i>Choloepus didactylus</i>
	<i>L. guyanensis</i>	LCZ	Inconnu	Inconnu
	<i>L. amazonensis</i>	LCZ, LCD	<i>Lu. flaviscutellata</i>	<i>Sciurus</i> spp.
	<i>L. mexicana</i>	LCZ, LCD	<i>Lu. ayacuchensis</i>	Inconnu
El Salvador	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>Lu. longipalpis</i>	Chien
États-Unis d'Amérique	<i>L. mexicana</i>	LCZ, LCD	<i>Lu. anthophora</i> , <i>Lu. diabolica</i>	<i>Neotoma</i> spp.
	<i>L. infantum</i>	Inconnu	Inconnu	Chien
Guyane française	<i>L. guyanensis</i>	LCZ	<i>Lu. umbratilis</i>	<i>Choloepus didactylus</i> , <i>Proechimys</i> spp., <i>Didelphis marsupialis</i>
	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. wellcomei</i> , <i>Lu. intermedia</i>	Inconnu
	<i>L. amazonensis</i>	LCZ	<i>Lu. flaviscutellata</i>	<i>Proechimys</i> spp.
	<i>L. naiffi</i>	LCZ	Inconnu	Inconnu

	<i>L. lainsoni</i>	LCZ	Inconnu	Inconnu
Guatemala	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>Lu. longipalpis</i>	Chien
	<i>L. panamensis</i> ,	LCZ, LCM	<i>Lu. ylephiletor</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. trapidoi</i>	Inconnu
	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. ovallesi</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. ylephiletor</i>	<i>Rattus rattus</i>
	<i>L. mexicana</i>	LCZ, LCD	<i>Lu. olmeca olmeca</i>	Inconnu
Guyane	<i>L. guyanensis</i>	LCZ	<i>Lu. umbratilis</i> , <i>Lu. anduzei</i>	Inconnu
Honduras	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>Lu. longipalpis</i>	Chien
	<i>L. panamensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. ylephiletor</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. trapidoi</i>	Inconnu
	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. ovallesi</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. ylephiletor</i>	Inconnu
Mexique	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. ovallesi</i> , <i>Lu. cruciata</i>	Inconnu
	<i>L. mexicana</i>	LCZ, LCM, LCD	<i>Lu. olmeca olmeca</i> , <i>Lu. cruciata</i> , <i>Lu. shannoni</i>	<i>Heteromys</i> spp. <i>Nyctomys</i> spp. <i>Otodylomys</i> spp. <i>Sigmodon</i> spp. <i>Peromyscus</i> spp.
	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. evansi</i>	Chien
Nicaragua	<i>L. infantum</i>	LVZ, LC	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. evansi</i>	Chien
	<i>L. panamensis</i>	LCZ	<i>Lu. trapidoi</i> , <i>Lu. ylephiletor</i> , <i>Lu. cruciata</i> , <i>Lu. panamensis</i>	Inconnu
	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. panamensis</i>	Inconnu
Panama	<i>L. panamensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. trapidoi</i> , <i>Lu. ylephiletor</i> , <i>Lu. sanguinaria</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. gomezi</i>	<i>Choloepus hoffmanni</i>

	<i>L. braziliensis</i>	LCZ	<i>Lu. panamensis</i>	Inconnu
	<i>L. columbiensis</i>	LCZ	Inconnu	<i>Choloepus hoffmanni</i>
Paraguay	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. whitmani</i> , <i>Lu. migonei</i> , <i>Lu. Intermedia</i>	Inconnu
	<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>Lu. longipalpis</i>	Chien
Pérou	<i>L. peruviana</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. peruensis</i> , <i>Lu. verrucarum</i> , <i>Lu. ayacuchensis</i>	Chien, <i>Didelphis albiventris</i> , <i>Phyllotis andinum</i> , <i>Akodon</i> spp.
	<i>L. lainsoni</i>	LCZ	<i>Lu. ubiquitous</i>	Inconnu
	<i>L. amazonensis</i>	LCZ	Inconnu	Inconnu
	<i>L. guyanensis</i>	LCZ, LCM	Inconnu	Inconnu
République dominicaine	<i>Inconnu</i>	LCD	Inconnu	Inconnu
	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM, LCD	<i>Lu. tejadai</i> , <i>Lu. pescei</i>	Inconnu
Suriname	<i>L. guyanensis</i>	LCZ	<i>Lu. umbratilis</i> , <i>Lu. anduzei</i>	Inconnu
	<i>L. amazonensis</i>	LCZ	<i>Lu. flaviscutellata</i>	Inconnu
	<i>L. lainsoni</i>	LCZ	Inconnu	Inconnu
Venezuela	<i>L. braziliensis</i>	LCZ, LCM	<i>Lu. ovallesi</i> , <i>Lu. trinidadensis</i> , <i>Lu. spinicrassa</i> , <i>Lu. panamensis</i>	Inconnu
	<i>L. columbiensis</i>	LCZ	<i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. gomezi</i>	Inconnu
	<i>L. venezuelensis</i>	LCZ, LCD	<i>Lu. olmeca bicolor</i>	Inconnu
	<i>L. amazonensis</i>	LCZ, LCD	<i>Lu. flaviscutellata</i> , <i>Lu. reducta</i>	Inconnu
	<i>L. pifanoi</i>	LCD	<i>Lu. flaviscutellata</i>	Inconnu
	<i>L. garnhami</i>	LCZ	<i>Lu. youngi</i>	Inconnu

<i>L. infantum</i>	LVZ	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. evansi</i> , <i>Lu. pseudolongipalpis</i>	Chien
<i>L. guyanensis</i>	LCZ	Inconnu	Inconnu

Vecteur démontré. Espèce anthropophile qui se nourrit sur les animaux réservoirs. Infesté à l'état naturel par un parasite impossible à distinguer de celui qu'on observe chez l'Homme et chez le réservoir.

Réservoir démontré. Animaux hébergeant le parasite à l'état naturel et dont les études écologiques montrent qu'ils permettent l'entretien de la population parasitaire.

Vecteur soupçonné. Espèce anthropophile de distribution géographique compatible avec celle des foyers d'endémie; son rôle de vecteur peut être soupçonné sur la base des données épidémiologiques ; l'espèce peut être reconnue infestée à l'état naturel, mais par un parasite non identifié ; elle peut être soupçonnée du fait qu'elle constitue un vecteur démontré ailleurs.

Réservoir soupçonné. Animaux infestés à l'état naturel sans qu'on ait pu déterminer l'ampleur de l'infestation.

LCZ, leishmaniose cutanée zoonosique ; LCM, leishmaniose cutanéomuqueuse ; LCD, leishmaniose cutanée diffuse ; LC, leishmaniose cutanée ; LVZ, leishmaniose viscérale zoonosique.

4.2 Charge de morbidité estimative

La leishmaniose est endémique dans 98 pays ou territoires, avec plus de 350 millions de personnes exposées au risque. D'après les chiffres qui ont été publiés, l'incidence estimative serait de 2 millions de nouveaux cas par an (0,5 million de cas de leishmaniose viscérale et 1,5 millions de cas de leishmaniose cutanée). On estime que la leishmaniose viscérale provoque plus de 50 000 décès par an - proportion qui, parmi les parasitoses, n'est dépassée que par le paludisme - et la perte de 2 357 000 années de vie corrigées de l'incapacité, ce qui, selon une analyse des maladies infectieuses dans le monde, place la leishmaniose en neuvième position. Ces chiffres sont actuellement en cours de révision. Cela étant, il est extrêmement ardu d'obtenir des estimations précises car (à l'instar d'autres maladies tropicales négligées) les données observationnelles sur l'incidence de la leishmaniose sont peu abondantes. Les estimations des années de vie corrigées de l'incapacité sous-estiment vraisemblablement la charge de morbidité effective, car les facteurs de pondération utilisés ne prennent pas en compte les effets secondaires, comme la stigmatisation des malades (dans le cas de la leishmaniose cutanée et de la LDPKA) ou les conséquences économiques de la forme viscérale et de la forme cutanée ainsi que celles de leur traitement (voir section 3.7).

Une infection concomitante par le VIH accroît la charge de morbidité imputable à la leishmaniose viscérale ou cutanée en provoquant des formes graves qui sont plus difficiles à prendre en charge (voir section 3.2.4). En mars 2010, on signalait dans 35 pays d'endémie la présence d'infections par le VIH et d'infestations leishmaniennes concomitantes. Selon le suivi effectué

dans le monde par 28 institutions sous la coordination de l'OMS, le nombre de cas nouveaux est en recul en Europe depuis la fin des années 1990, principalement grâce aux antirétroviraux de haute activité thérapeutique. Toutefois, dans d'autres régions du monde où l'accès à ce type de traitement reste limité, la prévalence s'accroît constamment, en particulier dans le nord de l'Éthiopie, où le taux d'infections par le VIH est passé de 19 % chez les sujets atteints de leishmaniose viscérale en 1998-99, à 34 % en 2006-07. Au Brésil, en Inde, au Népal et au Soudan, la prévalence estimative de cette coinfection est restée jusqu'ici inférieure à 10 %, mais elle devrait augmenter dans la mesure où l'accès au traitement antirétroviral reste limité. Comme la pandémie d'infection par le VIH qui sévit sous les tropiques continue à s'étendre dans les zones rurales ou écartées des régions d'endémie leishmanienne, le problème que constitue la concomitance de cette infection avec l'infestation leishmanienne est également en extension rapide, ce qui rend d'autant plus urgente une approche globale de la lutte contre la leishmaniose viscérale.

L'accumulation des cas dans certaines zones géographiques qui caractérise la leishmaniose, notamment lorsque la transmission est de nature anthroponosique, complique l'estimation de la charge de morbidité car les données d'incidence relatives à un secteur limité ne peuvent être extrapolées en toute confiance à une région beaucoup plus étendue. La surveillance passive exercée par les établissements de soins constitue généralement la source de données la plus complète dont on dispose pour estimer la charge de morbidité au niveau d'un pays. Il n'en reste pas moins que la sous-notification est notoirement importante dans la plupart des pays d'endémie leishmanienne et des études ciblées montrent qu'elle est de l'ordre de 2 à 40 fois. Il ressort de ces observations que des facteurs de correction différents et fortement entachés d'incertitude doivent être appliqués dans chaque situation. Dans le cas des décès, l'ampleur de la sous-notification est encore plus grande. Les résultats d'une étude portant sur des villages de l'Inde donnent à penser que la proportion de patients souffrant de leishmaniose viscérale qui meurent avant que leur maladie n'ait été reconnue atteint 20 %, avec une surreprésentation des sujets pauvres et de sexe féminin.

Les cas de leishmaniose présentent une forte dispersion, la transmission à l'Homme se produisant sur les cinq continents mais la charge de morbidité humaine est principalement concentrée dans quelques grands foyers. Plus des deux tiers de tous les cas de leishmaniose viscérale recensés dans le monde sont imputables à la transmission anthroponosique de *L. donovani* dans une région relativement limitée mais très densément peuplée qui va du nord-est de l'Inde au centre du Bangladesh en passant par le sud-est du Népal. Le foyer est-africain de *L. donovani*, avec également une importante transmis-

sion anthroponosique, arrive en deuxième position par ordre d'importance en ce qui concerne la leishmaniose viscérale, l'incidence la plus élevée étant observée en Éthiopie et au Soudan. Les deux autres foyers importants, où la transmission de *L. infantum* est de nature zoonosique, sont constitués d'une part, par le Bassin méditerranéen, le Moyen Orient ainsi que l'Asie occidentale et d'autre part, pour ce qui est du Nouveau Monde, principalement par le Brésil. On estime que plus de 90 % de la charge de morbidité imputable à la leishmaniose viscérale se concentre au Bangladesh, au Brésil, en Éthiopie, en Inde, au Népal et au Soudan.

La dispersion de la leishmaniose cutanée est encore plus importante, avec les principaux foyers de transmission anthroponosique de *L. tropica* qui s'étendent de l'Inde à l'Afrique du Nord en passant par l'Asie centrale et occidentale, les foyers de transmission zoonosique de *L. major* qui vont de l'Asie centrale à l'Afrique du Nord en passant par l'Asie occidentale et ceux où sévit la transmission de *L. aethiopica* qui se concentrent en Afrique orientale. L'autre grande zone de transmission est constituée d'un grand nombre de foyers écologiquement distincts hébergeant diverses espèces zoonosiques de leishmanies et regroupe des pays de toutes les Amériques, de l'Argentine au sud des États-Unis. Les cas de leishmaniose cutanée se produisent jusqu'à hauteur de 90 % en Afghanistan, en Algérie, en Arabie saoudite, en République Arabe Syrienne et en République islamique d'Iran ainsi qu'en Bolivie, au Brésil, en Colombie, au Nicaragua et au Pérou.

La distribution de la leishmaniose est dynamique : la Colombie, le Nicaragua et le Pakistan ont récemment fait état d'une augmentation importante de l'incidence de la leishmaniose cutanée, l'Éthiopie et le Soudan ayant connu des épidémies de la forme viscérale dans des zones qui en étaient exemptes auparavant. Dans nombre de zones d'endémie l'incidence présente d'importantes fluctuations au fil du temps, qui sont parfois attribuables à des événements particuliers : déplacements de populations ou facteurs climatiques. Dans l'avenir, l'évolution des conditions socio-économiques, le changement climatique ou d'autres facteurs environnementaux pourraient étendre la zone d'extension géographique des vecteurs qui transmettent la leishmaniose (voir section 2.6.6).

5. Les stratégies de lutte par entité nosogéographique

5.1 Leishmaniose viscérale due à *L. donovani* et *L. infantum* (*L. chagasi*)

5.1.1 *La leishmaniose viscérale due à L. donovani sur le sous-continent indien*

Distribution géographique (voir le tableau 4 et la figure 3)

Bangladesh, Bhoutan, Inde (Bihar, Jharkhand, Bengale occidental, Uttar Pradesh et, récemment, Assam) et Népal. Quelques cas ont été récemment signalés au Sri Lanka.

Caractéristiques épidémiologiques

Les examens sérologiques effectués dans la population révèlent la présence d'un grand nombre d'infestations cryptiques et oligo-symptomatiques. Toutes les données disponibles indiquent que c'est le phlébotome anthropophile et zoophile *P. argentipes* qui assure la transmission interhumaine de la maladie. Celle-ci est habituellement endémique (en Inde, 33 233 cas ont été officiellement notifiés en 2008, dont 28 125 dans l'État du Bihar, 3690 au Jharkhand et 1256 au Bengale occidental). Si l'on tient compte de la sous-notification, on parvient à une estimation du nombre réel de cas cinq à huit fois plus élevée. De graves épidémies peuvent se produire ; en 1977-87 par exemple, on a enregistré 185 000 nouveaux malades dans l'État du Bihar. Des séquelles peuvent s'observer sous la forme d'une LDPKA : 1 à 10 % des malades atteints de leishmaniose viscérale font une LDKPA. Toutefois, cette forme de la maladie peut aussi se manifester en l'absence de tout épisode antérieur de leishmaniose viscérale. En 2005, les ministres de la santé du Bangladesh, de l'Inde et du Népal ont signé un mémorandum d'accord en vue d'éliminer le kala-azar d'ici 2015, en visant une incidence annuelle de moins de 1/10 000 au niveau des districts.

Figure 3

Distribution géographique de la leishmaniose viscérale dans l’Ancien et le Nouveau Monde



Opérations minimales

Le dépistage passif des cas et un traitement complet permettront d’atténuer ce problème de santé publique, mais une bonne notification des cas est essentielle pour le suivi des progrès réalisés. Le diagnostic du kala-azar repose essentiellement sur un examen sérologique rapide au moyen d’une bandelette réactive contenant l’antigène rK39 qui permet de confirmer les cas jugés suspects par l’examen clinique (fièvre depuis plus de 2 semaines et splénomégalie en l’absence de paludisme). Comme cet examen sérologique peut être effectué n’importe où par un agent de santé dûment formé, il est inutile de procéder sur tous les cas à un examen parasitologique de confirmation. Les cas suspects dont l’examen sérologique est négatif doivent être dirigés sur un établissement disposant de moyens de diagnostic biologique appropriés.

Limitation du réservoir

Le dépistage actif des malades et leur traitement devraient réduire le taux de transmission. Comme on estime que les cas de LDPKA représentent un important réservoir résiduel, il importe de les dépister et de les traiter, notamment durant les périodes où la prévalence est faible. Il est fréquent que ces malades ne viennent pas se faire soigner et il arrive aussi qu’ils abandonnent leur traitement. Renforcer la surveillance passive et active de la LDPKA constitue donc une priorité.

Lutte antivectorielle

Phlebotomus argentipes est un vecteur strictement péridomestique qui est sensible aux pulvérisations d'insecticides à effet rémanent dans la plupart des régions. En cas d'épidémie, il faut recourir largement aux pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent en traitant l'ensemble des bâtiments, abris pour animaux et logements compris, tant dans les secteurs touchés que dans les zones alentour. En situation d'endémie, les traitements insecticides peuvent se limiter aux villages infestés et leur date devra être fixée de manière à précéder le pic de densité des phlébotomes. L'efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticides et notamment celles qui sont d'efficacité prolongée, est encore en cours d'évaluation. Les mesures portant sur l'environnement, comme l'assainissement des zones péridomestiques et l'amélioration des logements constituent un complément important du fait qu'elles contribuent à réduire le nombre des gîtes larvaires du phlébotome.

Évaluation

Toutes les activités de lutte doivent s'accompagner d'une surveillance et d'une notification suffisantes, de manière à ce que l'on puisse se faire une idée de l'effet obtenu. La sensibilité du phlébotome vecteur aux insecticides et sa densité doivent faire l'objet de contrôles périodiques.

5.1.2 *La leishmaniose viscérale due à L. donovani et à L. infantum en Afrique orientale et dans le sud-ouest de la péninsule arabique*

Distribution géographique (voir le tableau 4 et la figure 3)

Arabie saoudite (région du sud-ouest : Jazan, Assir) Érythrée, Éthiopie, (Metema-Humera dans les basses terres du nord-ouest ; districts de Libo Kemkem et Fogera dans l'État régional d'Amhara et au nord du lac Turkana ; au sud, vallées du Segen et du Woito, bassins des rivières Genale et Gelana et Moyale occidental à la frontière avec le Kenya), Djibouti, Kenya (Machacos, Kitui, West Pokot, Masinga, Meru, Baringo, Turkana), Ouganda (foyer du nord-est : département de Pokot) Somalie, Soudan (Nord : Gadaréf, Nil Bleu, Nil Blanc, Sinnar, États du Kordofan méridional et du Darfour occidental ; Sud : Haut Nil, Jonglei, États de l'Unité, Équatoria orientale), Yémen (gouvernorats de Taiz, Lahj et Ibb).

Caractéristiques épidémiologiques

Alors que prédominent les foyers de transmission anthroponosique liés à *L. donovani*, on a également mis en évidence des foyers de transmission zoonosique dans lesquels le chien joue le rôle de réservoir domestique. L'électrophorèse des isoenzymes a permis de les attribuer provisoirement à *L. infantum*.

Les vecteurs démontrés, à savoir *P. martini* et *P. orientalis*, ne sont pas synanthropes ; le premier est parfois étroitement associé à des termitières et le second vit dans zones boisées particulières plantées d'*Acacia* et de *Balanites*. Les flambées ont été attribuées à des déplacements massifs de personnes non immunes en direction des zones d'endémie, à la malnutrition, à des troubles civils et aux maladies qui les accompagnent. Les examens sérologiques pratiqués sur la population révèlent la présence d'un grand nombre d'infestations asymptomatiques.

Opérations minimales

Le dépistage passif des cas et leur traitement auront pour effet de réduire la morbidité et la mortalité mais on ignore s'ils permettront de faire reculer la transmission. Les cas jugés suspects de leishmaniose viscérale à l'examen clinique doivent être confirmés par un examen sérologique (rK39). Le dépistage passif laisse échapper un grand nombre de cas qui ne sont ni diagnostiqués, ni traités et il se révèle souvent insuffisant pendant les épidémies.

Limitation du réservoir

Le dépistage actif des cas et leur traitement sont susceptibles de faire reculer la transmission. La LDPKA est plus fréquente (jusqu'à 50 % de notifications au Soudan) mais moins grave (la plupart des malades guérissent spontanément) qu'en Asie.

Lutte antivectorielle

On tente de lutter contre *P. martini* en pulvérisant des insecticides sur les termitières, mais cette mesure n'a pas été convenablement évaluée. Dans l'est du Soudan, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide s'est accompagnée d'un recul de l'incidence de la maladie selon les conclusions d'une analyse rétrospective. Il est vivement recommandé de procéder dans cette région à une évaluation prospective de l'efficacité des moustiquaires imprégnées d'insecticide et notamment de celles qui ont une efficacité prolongée. Pendant les épidémies, il serait logique de pulvériser des insecticides dans les habitations des zones densément peuplées, mais c'est une mesure qui n'est pas encore parfaitement évaluée.

Évaluation

L'incidence annuelle devrait faire l'objet d'une évaluation par le biais d'un dépistage actif des cas et d'enquêtes sérologiques.

5.1.3 **Autres lieux où sévit la leishmaniose viscérale due à *L. donovani***

Distribution géographique (voir le tableau 4 et la figure 3)

Chine, Chypre et Iraq.

Caractéristiques épidémiologiques

Seuls des cas sporadiques se produisent.

Opérations minimales

Les autorités médicales doivent posséder les moyens et les connaissances qui leur permettent de diagnostiquer et de traiter les patients. Il convient d'exercer une surveillance à la recherche des diagnostics tardifs car ces derniers permettent de savoir si le programme de lutte fonctionne convenablement.

5.1.4 **Foyers de leishmaniose viscérale due à *L. infantum* où la présence d'un réservoir canin est connue ou supposée**

Distribution géographique (voir le tableau 4 et la figure 3)

Leishmaniose viscérale avec réservoir canin connu ou supposé : Afghanistan, Albanie, Algérie, Arabie saoudite, Argentine, Arménie, Azerbaïdjan, Bolivie, Bosnie-Herzégovine, Brésil, Bulgarie, Chine, Colombie, Croatie, Chypre, Égypte, El Salvador, Espagne, France, Gambie, Géorgie, Grèce, Guatemala, Honduras, Iraq, Israël, Italie, Jamahiriya arabe libyenne, Jordanie, Kazakhstan, Kirghizistan, Liban, Macédoine, Malte, Maroc, Mauritanie, Mexique, Monaco, Monténégro, Nicaragua, Oman, Ouzbékistan, Pakistan, Paraguay, Portugal, Roumanie, Sénégal, Slovénie, République arabe syrienne, République centrafricaine, République islamique d'Iran, Tchad, Tunisie, Turkménistan, Turquie, Ukraine et Venezuela.

Caractéristiques épidémiologiques

Il s'agit d'une maladie zoonosique ; les chiens domestiques et les canidés sauvages (renards, chacals, loups) sont les hôtes réservoirs et ils amènent l'infestation à proximité immédiate de la population humaine. Il existe toute une gamme de vecteurs connus ou soupçonnés dans les différents foyers, mais seuls quelques-uns pénètrent dans les habitations. La transmission peut avoir lieu par partage de seringues entre patients immunodéprimés porteurs du VIH. L'incidence de la maladie humaine est généralement faible. Les principaux foyers notoires sont les suivants :

- *Littoral méditerranéen et Portugal* : les chiens domestiques sont les principaux hôtes réservoirs et on a constaté la présence d'infestations chez le renard d'Europe *Vulpes vulpes*. Les vecteurs sont des phlébotomes appartenant aux sous-genres *Larroussius* et *Adlerius* (voir le tableau 4), qui se nourrissent et se reposent aussi bien à l'extérieur qu'à l'intérieur. La maladie touche l'enfant et l'adulte en proportion variable et il y a d'importants indices de la présence d'infestations infracliniques fréquentes et durables mais dont on ignore la morbidité.

- *Asie centrale* : On trouve des foyers actifs dans les pays suivants : Afghanistan, Arménie, Azerbaïdjan, Géorgie, Kazakhstan, Kirghizistan, Ouzbékistan et Turkménistan. Les hôtes réservoirs sont le chien domestique, le renard (*Vulpes* spp.) et le chacal. On pense que les vecteurs sont *P. kandelakii*, *P. balcanicus*, *P. longiductus* et *P. smirnovi*.
- *Arabie saoudite* : On connaît un certain nombre de foyers le long des contreforts des monts de l'Asir. Plusieurs indices donnent à penser que les chiens domestiques sont porteurs de *L. infantum*, l'Homme étant en plus porteur de *L. donovani*. *P. orientalis* est le vecteur démontré de *L. donovani*. La maladie est à déclaration obligatoire en Arabie saoudite et 30 à 40 cas sont enregistrés chaque année.
- *République islamique d'Iran* : les principaux foyers se situent en Azerbaïdjan oriental, dans la province de Fars et au Khûzistân. On pense que *P. kandelakii* est le vecteur. Le réservoir est constitué par les chiens domestiques mais on a trouvé aussi des infestations chez des renards et des chacals.
- *Iraq* : Il y a des foyers stables de *L. donovani* et de *L. infantum* dans le centre du pays entre le Tigre et l'Euphrate ainsi que dans la région du Grand Bagdad. Jusqu'en 1991, on dénombrait 3000 cas par an ; à partir de 1996, un nouveau foyer a fait son apparition dans le sud et en 2002, 840 cas de leishmaniose viscérale ont été signalés dans le gouvernorat de Thi Qar, pour la plupart dans le district de Nassiriyah, avec une incidence de 5 /10 000. Il s'agissait, pour la plupart, d'enfants de moins de 5 ans. On a trouvé des chiens infestés, mais des enquêtes sérologiques ont montré que l'hôte réservoir est un canidé sauvage, le chacal. On n'a pas encore pu établir quel était le vecteur ; *P. alexandri* est suspecté malgré sa densité apparemment faible.
- *Chine* : des foyers de *L. infantum* et *L. donovani* sont présents, principalement dans les provinces du Gansu, du Sichuan, du Shanxi et du Shaanxi ainsi que dans les régions autonomes du Xinjiang et de Mongolie intérieure. En 2008, 529 cas de leishmaniose viscérale ont été notifiés officiellement. Le chien est le principal hôte réservoir et il joue un rôle important dans les zones d'endémie du nord-ouest constituées de collines et de montagnes. La plupart des cas s'observent chez l'enfant de moins de 5 ans. *P. chinensis* est le principal vecteur. Dans les régions désertiques du nord-ouest (région autonome du Xinjiang, *xian* de Turfan), on a constaté que *P. alexandri* était infesté à l'état naturel par *L. infantum*. Dans les plaines alluviales de la Chine orientale, le chien semble ne jouer qu'un rôle mineur dans la transmission ; les phlébotomes suivants sont des vecteurs démontrés : *P. alexandri*, *P. wui* et *P. chinensis*. Dans les faubourgs de Pékin, le chien viverrin (*Nyctereutes procyonoides*)

serait infesté par *L. infantum*. Aucun autre animal, parmi les 2000 qui ont été étudiés, ne présentait d'infestation. Tous les parasites isolés sur des sujets humains appartenaient à l'espèce *L. infantum*, sauf dans un cas au Gansu, où il s'agissait de *L. donovani*.

- *Amérique latine* : la leishmaniose viscérale est présente dans de nombreux foyers situés dans divers pays (voir le tableau 5). Les données dont on dispose laissent penser que ces foyers sont de structure semblable. Les espèces jumelles de *Lu. longipalpis* sont les principaux vecteurs d'Amérique latine et *Lu. evansi* est également un vecteur en Colombie et au Venezuela. Plusieurs autres espèces sont également soupçonnées d'être des vecteurs (voir le tableau 5). Deux espèces de renards (*Cerdocyon thous* et *Lycalopex vetulus*) ont été mises en cause en tant qu'hôtes réservoirs sauvages. En Colombie, *Didelphis marsupialis* s'est révélé infesté.

Opérations minimales

Le dépistage passif des cas, leur notification et leur traitement sont recommandés afin de limiter la mortalité et de fournir une certaine indication de la prévalence. On ne peut toutefois attendre de cette action qu'elle réduise l'incidence car la maladie est zoonosique.

Limitation du réservoir

Il faut surveiller l'infestation chez les chiens et la conduite à tenir vis-à-vis de ceux qui sont infestés consiste soit à les traiter, soit à les abattre. Les chiens errants et les chiens retournés à l'état sauvage doivent être éliminés dans la mesure du possible, encore que cette mesure ne permette pas de venir à bout de la maladie humaine puisque le réservoir est constitué d'animaux sauvages. Le traitement des chiens par des applications topiques d'insecticides a permis de réduire l'incidence de la leishmaniose viscérale canine et humaine.

Lutte antivectorielle

Dans un certain nombre de foyers, l'incidence de la leishmaniose viscérale a reculé après le traitement des habitations par des insecticides aux fins de la lutte antipaludique. Lorsque ces traitements insecticides sont effectués dans le but de combattre la leishmaniose, ils doivent avoir lieu immédiatement avant le pic de densité annuel des vecteurs et poursuivis pendant plusieurs années. Cette mesure de lutte ne vaut que pour des espèces endophiles telles que *P. longiductus* en Asie centrale ou *Lu. longipalpis* et *Lu. evansi* en Amérique du Sud.

Évaluation

L'effet de toutes ces mesures de lutte sur une population peut s'apprécier en examinant l'évolution de l'incidence annuelle de la leishmaniose viscérale révélée par un dépistage passif ou, de préférence, actif des cas, parallèlement à des enquêtes sérologiques régulières parmi la population exposée au risque et plus particulièrement les enfants d'âge préscolaire.

5.2 **Leishmaniose cutanée anthroponosique due à *L. tropica***

Distribution géographique (voir le tableau 4 et la figure 4)

Afghanistan (notamment à Kaboul, Hérat et Kandahar ainsi que dans les villages avoisinants), Azerbaïdjan, Inde, Iraq, Israël, Maroc, Ouzbékistan, Pakistan, République arabe syrienne, République islamique d'Iran et Turquie.

Caractéristiques épidémiologiques

La maladie se rencontre surtout dans des zones densément peuplées où la transmission interhumaine se maintient du fait de la présence de *P. sergenti*. Certains foyers persistent indéfiniment (foyers indépendants) alors que d'autres (petites zones de peuplement) semblent dépendre de réintroductions répétées (foyers dépendants). Dans les foyers dépendants où la maladie n'est pas toujours présente, des personnes de tous âges peuvent être atteintes, d'où son importance accrue sur le plan de la santé publique. La forme chronique de la leishmaniose récidivante, lupoïde ou tuberculoïde (en tant que séquelle occasionnelle de la leishmaniose cutanée anthroponosique), peut durer des années et les malades sont donc susceptibles d'être porteurs du parasite pendant les longues périodes de faible transmission.

Opérations minimales

Le dépistage passif sert surtout à repérer les cas graves ; quant à savoir dans quelle mesure le traitement de ces malades va réduire la transmission, cela dépend de la proportion qu'ils représentent parmi l'ensemble des cas. Le traitement des malades atteints de leishmaniose récidivante est particulièrement utile en période de faible transmission. L'amélioration des logements et l'assainissement du milieu sont des mesures utiles qui permettent de réduire le nombre de gîtes larvaires.

La leishmaniose cutanée anthroponosique a été presque totalement éradiquée en Asie centrale et son incidence fortement réduite dans de nombreux foyers grâce aux mesures de lutte antipaludique. C'est une maladie contre laquelle les mesures de lutte peuvent être très efficaces. La participation de la communauté est souhaitable et tout à fait opportune.

Limitation du réservoir

Un dépistage actif des cas, notamment chez les enfants et les migrants aura pour effet de réduire la transmission. Il convient de rechercher les cas de leishmaniose récidivante, notamment en période de faible transmission.

Lutte antivectorielle

Au nombre des mesures recommandées figurent les pulvérisations intra- et extradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent là où l'on a constaté la présence de cas humains de leishmaniose - cette mesure étant étendue aux habitations du voisinage - dès le début de la période d'activité des phlébotomes. Débarrasser les habitations, les rues et les terrains vagues des ordures et des matériaux de construction qui traînent pourrait avoir un effet à long terme à condition que cela s'inscrive dans la durée. D'autres mesures efficaces consistent à bétonner le bas des bâtiments, à asphaltier les rues et à couvrir les cours de briques, de ciment ou d'autres matériaux qui ne permettent pas aux phlébotomes de s'y reproduire. Autant qu'on sache, *P. sergenti* n'est pas résistant aux insecticides mais dans tout programme de lutte, il faut tout de même s'assurer périodiquement qu'il est toujours sensible à ces produits. On ne parviendra à faire échec au vecteur qu'à condition d'assurer une couverture complète des foyers indépendants. Les moustiquaires imprégnées d'insecticide sont utiles pour faire reculer l'incidence de la maladie dans les foyers de leishmaniose cutanée anthroponosique. Il faut encourager le recours aux moustiquaires imprégnées d'efficacité prolongée.

Avertissement : des mesures de lutte inappropriées, notamment dans le cas de la leishmaniose cutanée anthroponosique, pourraient ne pas réduire le nombre total de cas mais simplement élever l'âge moyen auquel la maladie est contractée, d'où une aggravation de cette dernière. Tout programme de lutte visant à réduire la transmission doit être planifié en vue de rester efficace dans le long terme et il faudra donc que les crédits soient prévus en conséquence.

Évaluation

Il faut déterminer le taux de prévalence dans les populations humaines en s'appuyant sur le dépistage actif des cas. L'âge moyen des sujets porteurs de lésions donne une indication de l'incidence et la distribution de la prévalence par âge doit être établie avec soin en procédant à des enquêtes par sondage. La surveillance de la densité vectorielle permet de mesurer l'efficacité des traitements insecticides.

Figure 4.
Distribution géographique de la leishmaniose cutanée de l’Ancien Monde due à *L. tropica* et espèces apparentées ainsi qu’à *L. aethiopica*



5.3 **Leishmaniose cutanée sporadique due à *L. tropica* et aux espèces apparentées**

Distribution géographique (voir le tableau 4 et la figure 4)

Algérie, Arabie saoudite, Égypte, Éthiopie, Grèce, Israël, Jamahiriya arabe libyenne, Jordanie, Kenya, Maroc, Namibie, Tunisie et Yémen.

Caractéristiques épidémiologiques

Dans les foyers de *L. tropica* où les cas sont peu nombreux ou sporadiques, la maladie est notoirement zoonosique ou soupçonnée de l’être. Le daman est

soupçonné d'être l'un des hôtes réservoirs. Au Kenya, c'est *P. guggisbergi* qui est le vecteur. Ailleurs, les vecteurs ne sont pas identifiés avec certitude.

Opérations minimales

Là où existent une présence médicale et les moyens voulus, il faut veiller à ce que les malades soient diagnostiqués et traités sans retard.

5.4 **Leishmaniose cutanée zoonosique due à *L. major***

Distribution géographique (voir le tableau 4 et la figure 5)

Afghanistan, Algérie, Arabie saoudite, Azerbaïdjan, Burkina Faso, Cameroun, Égypte, Éthiopie, Gambie, Géorgie, Ghana, Guinée, Guinée-Bissau, Inde, Iraq, Israël, Jamahiriya arabe libyenne, Jordanie, Kazakhstan, Kenya, Koweït, Mali, Maroc, Mauritanie, Mongolie, Niger, Nigeria, Oman, Ouzbékistan, Pakistan, République arabe syrienne, République islamique d'Iran, Sénégal, Soudan, Tchad, Tunisie, Turkménistan, Turquie et Yémen.

Caractéristiques épidémiologiques

Les principales caractéristiques de cette maladie consistent dans son caractère rural et sa tendance à provoquer des épidémies. Compte tenu des hôtes réservoirs et des espèces vectorielles, on peut distinguer quatre principaux systèmes de transmission : *R. opimus* (grande gerbille) et *P. papatasi* ; *Psammomys* spp. (gros rat des sables) et *P. papatasi* ; *Meriones* spp. (mérione) et *P. papatasi* ou *P. salehi* ; *Arvicanthis*, *Tatera* ou *Mastomys* spp. et *P. duboscqi* ou *P. papatasi*.

Opérations minimales

Le dépistage passif des cas et leur enregistrement sont essentiels, comme l'est leur traitement. La guérison spontanée des lésions s'accompagne généralement d'une immunité vis-à-vis des réinfestations.

Limitation du réservoir

L'élimination des rongeurs peut faire efficacement reculer la leishmaniose cutanée zoonosique.

- Dans les foyers où *Rhombomys* jouait le rôle d'hôte réservoir, des résultats spectaculaires ont été obtenus dans l'ex-URSS en détruisant presque totalement les colonies de rongeurs par labourage des terriers ou empoisonnement des animaux et en empêchant toute recolonisation par la création d'obstacles artificiels (canaux d'irrigation) ou naturels avec mise en culture des terrains. Cela dit, même si les terriers qui échappent à la destruction sont en petit nombre, ils sont susceptibles de maintenir la transmission.

Figure 5.
Distribution géographique de la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde due à *L. major*



- Dans les foyers où *Psammomys* joue le rôle d'hôte réservoir, on parvient difficilement à l'éliminer. En Arabie saoudite, en Jordanie, en Tunisie et dans l'ex-URSS on a eu recours au labourage profond, mais c'est une méthode coûteuse et qui n'est guère pérenne. Lorsqu'on envisage de nouvelles zones de peuplement, il importe de choisir des sites distants des colonies de *Psammomys*. L'élimination des chénopodiacées devrait faire décroître la population de *Psammomys* et réduire le risque d'infestation.

- Dans les foyers où les mériones sont les hôtes réservoirs, on peut disposer des appâts empoisonnés à l'entrée des terriers, mais l'effet de cette mesure sur la transmission de la leishmaniose cutanée demande à être soigneusement évalué. Le poison peut être absorbé accidentellement par des enfants ou des animaux domestiques comme les chèvres ou les moutons.

Lutte antivectorielle et élimination du réservoir

La destruction des terriers de gerbilles par labourage profond dans le but d'éliminer tant le réservoir que les gîtes larvaires et les lieux de repos de *P. papatasi* s'est révélé efficace dans certaines régions de l'ex-URSS et plus récemment en Arabie saoudite, en Jordanie, en République islamique d'Iran et en Tunisie, mais cette méthode est coûteuse et elle n'est guère pérenne.

Évaluation

Il faut procéder à des estimations continues en recueillant et en rassemblant les données fournies par le dépistage passif des cas. Une évaluation plus précise est possible en associant la surveillance passive à des enquêtes ponctuelles consistant à dépister activement les cas parmi certaines populations vivant dans des zones hautement prioritaires. On peut également avoir une bonne indication de la transmission en effectuant sur les enfants d'âge préscolaire des tests cutanés successifs à la leishmanine, c'est-à-dire avant, pendant et après la mise en œuvre des mesures de lutte. L'évaluation des populations de rongeurs avant et après ces mesures fournira des renseignements sur l'efficacité de la lutte anti-rongeurs en elle-même.

5.5 **Leishmaniose cutanée zoonotique des hauts plateaux d'Afrique orientale due à *L. aethiopica***

Distribution géographique (voir le tableau 4 et la figure 4)

Éthiopie, Kenya et Ouganda

Caractéristiques épidémiologiques

Les damans (*Procavia*, *Heterohyrax* et *Dendrohyrax* spp.) entretiennent des foyers stables de faible endémicité et le parasite (*L. aethiopica*) est transmis par *P. longipes* et *P. pedifer*. Il y a un lien étroit entre les infestations humaines et la proximité de colonies de damans. Les lésions sont généralement durables et guérissent spontanément ; toutefois, dans une faible proportion des cas, elles évoluent vers une leishmaniose cutanée diffuse ou vers une leishmaniose cutanéomuqueuse.

Opérations minimales

Il faut procéder à un dépistage actif et passif des cas, les traiter, les notifier et analyser les données.

Élimination du réservoir

L'éradication à petite échelle des damans vivant à proximité des habitations est une mesure efficace.

Lutte antivectorielle

Il est peu probable que la lutte antivectorielle soit efficace, toutefois, dans le cadre des mesures d'élimination des damans, il faudra procéder à un traitement de leurs habitats par brumisation d'insecticides afin de réduire la densité des phlébotomes.

Évaluation

Aux fins de l'évaluation des mesures de lutte, il est essentiel de procéder à un dépistage et à un enregistrement actifs des cas.

5.6 **Leishmaniose cutanée due à *L. peruviana***

Distribution géographique (voir le tableau 5 et la figure 6)

Pérou (hautes vallées des Andes à 800 – 3000 m au-dessus du niveau de la mer)

Caractéristiques épidémiologiques

Les hôtes réservoirs naturels sont probablement des marsupiaux et des rongeurs. On a constaté la présence d'infestations chez *Didelphis albiventris*, *Phyllotis andinum* et *Akodon* spp. Le chien est le principal réservoir péri-domestique. *Lutzomyia peruensis*, *Lu. ayacuchensis* et *Lu. verrucarum* se sont révélés infestés à l'état naturel et ce sont les vecteurs les plus probables. La transmission est saisonnière ; les phlébotomes sont absents des zones peuplées au cours de la saison froide et sèche mais on peut encore en trouver dans les petits villages de quelques zones rurales et dans des parcelles de cultures en terrasses bordées de murets de pierre. En raison de la très forte prévalence, les lésions graves sont nombreuses, même si elles ne représentent qu'une faible proportion de l'ensemble des cas. Les lésions touchent principalement les enfants d'âge préscolaire.

Opérations minimales

Elles comportent la surveillance active et passive des cas, leur notification et si nécessaire, leur traitement.

Élimination du réservoir

Il n'existe actuellement aucune mesure de lutte qui soit efficace contre les hôtes réservoirs sylvestres.

Lutte antivectorielle

Dans la vallée du Rio Rimac au Pérou, des pulvérisations péridomestiques ont entraîné une réduction marquée du nombre de *Lu. peruensis* et de *Lu. verrucarum* pendant toute la durée de la saison. Des pulvérisations intradomestiques et péridomestiques d'insecticides au cours des flambées et juste avant que ne commence la saison de transmission pourraient réduire le taux de transmission.

Évaluation

L'évaluation doit comporter un dépistage actif et passif des cas parmi les enfants d'âge préscolaire, de préférence en procédant également à un des tests cutanés successifs.

5.7 **Leishmaniose cutanée due à *L. guyanensis***

Distribution géographique (voir le tableau 5 et la figure 6)

Argentine, Bolivie, Brésil (dans les États suivants : Acre, Amapa, Amazonas, Pará et Roraima), Colombie, Équateur, Guyana, Guyane française, Pérou, Suriname et Venezuela.

Caractéristiques épidémiologiques

La transmission est liée à des activités forestières, par conséquent il n'y a transmission péridomestique que lorsque les habitations sont situées à proximité de la forêt. La transmission se produit toute l'année, mais le risque varie selon la saison. Il peut y avoir transmission durant la journée. Les taux d'infestation sont élevés, pouvant atteindre 90 % dans des unités militaires exposées. Les hôtes réservoirs primaires sont des édentés, à savoir des paresseux (*Choloepus didactylus*) et des fourmiliers (*Tamandua tetradactyla*). Les marsupiaux, qui sont des hôtes réservoirs secondaires, peuvent être d'une grande importance là où l'écologie a été modifiée. Les rongeurs sont infestés mais ils ne jouent probablement pas un rôle important en tant que réservoirs. Les vecteurs démontrés sont *Lu. umbratilis*, qui se reposent en grand nombre sur le tronc des grands arbres ainsi que *Lu. anduzei*. *Lu. whitmani* s'est révélé infesté mais son rôle de vecteur reste incertain. Le vecteur anthropophile *Lu. longiflocosa* a été mise en cause dans la région sous-andine de Colombie.

Figure 6.
Distribution géographique de la leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse du Nouveau Monde



Opérations minimales

Il s'agit du dépistage actif et passif des cas, ainsi que de la notification et du traitement de tous les cas.

Limitation du réservoir

Il n'existe actuellement aucune mesure pratique pour éliminer les édentés mais l'élimination de *Didelphis marsupialis* peut présenter de l'intérêt dans les zones urbaines ou semi-urbaines.

Lutte antivectorielle

On a pu réduire pendant une courte période les populations de *Lu. umbratilis* en pulvérisant des insecticides sur les troncs d'arbre où cet insecte se repose. Cette mesure pourrait conférer une protection de brève durée et dans des secteurs limités aux personnes qui travaillent en forêt. En Guyane française, la déforestation dans un rayon de 300 m autour des villages, accompagnée de pulvérisations d'insecticides dans les zones ainsi dégagées a permis de réduire à la fois la population de phlébotomes et le nombre annuel de nouveaux cas de leishmaniose.

Évaluation

Une évaluation est possible en s'appuyant sur le dépistage actif et passif des cas sur une estimation régulière du taux de morbidité. En ce qui concerne l'évaluation du risque, il faut se concentrer sur les personnes récemment arrivées dans la zone de transmission.

5.8 Leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse due à *L. panamensis*

Distribution géographique (voir le tableau 5 et la figure 6)

Colombie, Costa Rica, Équateur (côte pacifique), Guatemala, Honduras, Nicaragua et Panama

Caractéristiques épidémiologiques

Comme dans le cas de la leishmaniose cutanée due à *L. guyanensis*, la transmission est principalement liée à des activités en pleine forêt vierge et à l'ouverture de nouveaux territoires, mais on est fondé à penser qu'elle se produit également là où la forêt primitive a été éliminée. Le risque d'infestation n'est pas uniforme dans toutes les zones de forêt vierge, mais des taux d'infestation de 60 à 70 % ont été relevés chez de petits groupes de population. En Colombie, il y a également une transmission péri-domestique dans les vallées andines et leurs plantations de caféiers. Le parasite peut

provoquer une leishmaniose cutanéomuqueuse chez une petite proportion des malades.

Le principal hôte réservoir est le paresseux didactyle, *Choloepus hoffmanni* ; le paresseux tridactyle, *Bradypus griseus* est également un hôte réservoir important et passe pour être le réservoir principal au Costa Rica. Diverses espèces de mammifères, y compris le chien domestique et plusieurs espèces de rongeurs se sont révélées infestées, mais il est peu probable qu'ils soient d'importants réservoirs. Une espèce de phlébotome, *Lu. trapidoi*, est un vecteur démontré probablement d'une grande importance épidémiologique, mais on a constaté que *Lu. ylephiletor*, *Lu. gomezi* et *Lu. panamensis* étaient également infestés à l'état naturel.

Opérations minimales

Il s'agit du dépistage actif et passif des cas, de leur notification et de leur traitement.

Limitation du réservoir

On ne dispose actuellement d'aucune mesure de lutte qui soit efficace contre les hôtes réservoirs sylvestres.

Lutte antivectorielle

Comme dans le cas de la leishmaniose cutanée due à *L. guyanensis*, la déforestation dans un rayon de 300 m autour des villages, accompagnée de pulvérisations d'insecticides dans les zones ainsi dégagées pourrait réduire les populations de phlébotomes et par voie de conséquence, le nombre de nouveaux cas. Les répulsifs peuvent être utiles dans certaines circonstances, par exemple lorsqu'on pénètre en forêt à des fins professionnelles ou de loisir. Là où il y a transmission péri-domestique, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide et les pulvérisations pourraient contribuer à réduire la transmission.

Évaluation

Il faut procéder à un dépistage actif et passif des cas ainsi qu'à une estimation régulière et à une surveillance des taux d'incidence.

5.9 Leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse due à *L. braziliensis*

Distribution géographique (voir le tableau 5 et la figure 6)

Argentine, Belize, Bolivie, Brésil, Colombie, Costa Rica, Équateur, Guatemala, Guyane française, Honduras, Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay, Pérou et Venezuela

Caractéristiques épidémiologiques

L'infestation est liée aux activités en cours dans la forêt vierge et notamment à la déforestation ; la transmission a lieu toute l'année mais avec des fluctuations saisonnières. Le risque d'infestation n'est pas uniforme et peut être important pour les groupes de population qui pénètrent dans la forêt. Il peut y avoir des foyers sylvestres ou des foyers péri-domestiques et d'autres encore à proximité des restes de forêt, tout autour de la forêt secondaire et même tout près des plantations de caféiers et de cacaoyers. Au bout de quelques semaines à plus de 20 ans, une leishmaniose cutanéomuqueuse apparaît chez une fraction des malades (< 5 %) avec des variations d'une région à l'autre. Les hôtes réservoirs mis en cause sont des édentés de diverses espèces, des opossums, des rongeurs et également des chiens. Il est démontré que *Lu. wellcomei*, *Lu. whitmani*, *Lu. ovallesi*, *Lu. carrerai carrerai* et bien d'autres sont les vecteurs de la maladie (voir tableau 5).

Opérations minimales

Il faut effectuer un dépistage actif et passif des cas, les notifier et les traiter. Dans les foyers péri-domestiques où le taux de transmission est élevé, on pourra envisager de procéder à une estimation de la prévalence de l'infestation chez le chien.

Limitation du réservoir

On ne dispose actuellement d'aucune mesure de lutte qui permette de s'attaquer efficacement aux hôtes réservoirs sylvestres.

Lutte antivectorielle

Si la population exposée au risque est regroupée dans des secteurs relativement limités, il peut être bénéfique et économiquement justifié de procéder à des pulvérisations intradomiciliaires d'insecticides à effet rémanent. Les répulsifs peuvent être utiles dans certaines circonstances, par exemple pour les personnes qui se rendent en forêt à des fins professionnelles ou de loisir. Là où une transmission péri-domestique est présente, le recours aux moustiquaires imprégnées d'insecticide et aux pulvérisations peut contribuer à limiter la transmission.

Évaluation

En ce qui concerne l'évaluation des mesures de lutte contre les phlébotomes, se reporter à la section 3.5.3.

5.10 **Leishmaniose cutanée due à *L. mexicana* et aux espèces apparentées**

Distribution géographique (voir le tableau 5 et la figure 6)

Argentine, Belize, Bolivie, Brésil, Colombie, Costa Rica, Équateur, États-Unis d'Amérique, Guatemala, Guyane française, Mexique, Pérou, Suriname et Venezuela

Caractéristiques épidémiologiques

Le faciès épidémiologique des foyers est d'une variété saisissante ; forêt secondaire marécageuse ou *igapó*, dont la partie brésilienne est infestée par *L. amazonensis*, forêt plus sèche de la péninsule du Yucatan et forêt arbustive sèche à la frontière entre le Texas (États-Unis d'Amérique) et le Mexique. D'une façon générale, la maladie présente une faible endémicité, avec dispersion des cas. Une leishmaniose cutanée diffuse peut se manifester chez une petite fraction des malades. Les vecteurs démontrés sont les suivants : *Lu. olmeca olmeca*, *Lu. ayacuchensis*, *Lu. flaviscutellata* et *Lu. longipalpis* ; diverses autres espèces sont soupçonnées. Les hôtes réservoirs sont constitués de divers rongeurs et marsupiaux sylvestres.

Opérations minimales

Il s'agit du dépistage actif et passif des cas, de leur notification et si nécessaire, de leur traitement.

Limitation du réservoir

On ne dispose actuellement d'aucune mesure de lutte qui permette de s'attaquer efficacement aux hôtes réservoirs sylvestres.

Lutte antivectorielle

Comme les cas sont dispersés et généralement sans gravité, il est rare que des mesures de lutte contre les phlébotomes soient économiquement justifiées.

5.11 **Leishmaniose cutanée due à *L. infantum***

Distribution géographique (voir les tableaux 4 et 5)

Des cas ont été observés dans le Nouveau Monde (Colombie, Costa Rica, El Salvador, Honduras et Nicaragua) et dans l'Ancien Monde (Albanie, Algérie, Arménie, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chine, Chypre, Croatie, Espagne, France, Grèce, Israël, Italie, Kirghizistan, Liban, Macédoine, Malte, Maroc, Mauritanie, Monaco, Portugal, Slovénie, Tunisie et Turquie).

Caractéristiques épidémiologiques

Les lésions cutanées se présentent généralement sous la forme de petits nodules ou ulcérations. Des cas familiaux ont été signalés. Dans le Nouveau Monde, le vecteur démontré est *Lu. longipalpis* et le chien domestique constitue l'hôte réservoir.

5.12 Leishmaniose cutanée due à d'autres espèces du Nouveau Monde

(Voir le tableau 5)

Leishmania (V) lainsoni provoque une leishmaniose cutanée qui se présente habituellement sous la forme d'une ulcération unique. La maladie est présente au Brésil (Dans les États suivants : Acre, Amapa, Para et Rondônia), en Bolivie (régions subtropicales), en Guyane française et au Pérou (régions subtropicales). Les vecteurs sont *Lu. ubiquitalis* au Brésil et au Pérou, et *Lu. nuneztovari anglesi* en Bolivie. Au Brésil, c'est *Agouti paca* qui est l'hôte réservoir.

Leishmania (V)lindenbergi provoque la leishmaniose cutanée au Brésil (État de Para). On ne connaît ni le vecteur, ni le réservoir.

Leishmania (V) naiffi provoque l'apparition d'une lésion unique, petite et auto-limitante sans évolution vers la forme cutanéomuqueuse. Elle est présente au Brésil (État de Rondônia), au Suriname et en Guyane française. Les vecteurs sont *Lu. squamiventris*, *Lu. paraensis* et *Lu. ayrozai*, avec le tatou comme hôte réservoir (*Dasybus novemcinctus*).

Leishmania (V) shawi provoque des ulcérations cutanées. Cette leishmanie est présente au Brésil, dans la forêt pluviale atlantique, dans le nord-est et l'État de Para jusqu'au sud de l'Amazone. Dans la forêt primaire, le vecteur est *Lu. whitmani*. Les hôtes réservoirs sont des singes (*Cebus apell*, *Chiropotes satanus*), des procyonidés (*Nasua nasua*) et des paresseux (*Bradypus tridactylus* et *Choloepus didactylus*).

6. Organisation de la lutte

Les principaux éléments auxquels il faut penser lorsqu'on organise un programme national de lutte contre la leishmaniose en fonction des modalités de distribution de la maladie sont, outre le plan national lui-même, des mécanismes de coordination (un comité intersectoriel, une équipe nationale *ad hoc*), une mobilisation sociale efficace et des stratégies de communication, la mobilisation des ressources nécessaires, des stratégies de suivi-évaluation et la recherche opérationnelle. Un programme national de lutte implique la participation des services sanitaires à tous les niveaux et le tableau 6 indique une répartition possible des tâches à différents échelons du système national de santé, étant entendu que ce cadre général doit être adapté à la situation de chaque pays.

Tableau 6

Répartition possible des tâches pour la lutte antileishmanienne à l'intérieur d'un système de santé national

Niveau	Activité
Collectivités locales	Identification et transfert des cas suspects à l'examen clinique Suivi des malades traités Participation à l'identification des lieux de forte transmission (au niveau des soins de santé primaires) Aider aux pulvérisations d'insecticides Pose de pièges, de rideaux imprégnés et autres mesures Aider à l'élimination des hôtes réservoirs animaux Faciliter la participation de la communauté à la lutte antivectorielle
Centre de soins de santé primaires	Identification et transfert des cas suspects à l'examen clinique Participation au repérage des lieux de forte transmission Diagnostic (sérologique) Traitement Suivi des malades traités
Hôpital (de district et régional)	Diagnostic (sérologique et parasitologique) Traitement

Services sanitaires de district	<ul style="list-style-type: none"> Élaboration et mise en œuvre d'un plan Surveillance, suivi et supervision S'occuper des fournitures Éducation pour la santé et communication Coordination de la mobilisation sociale Organisation de plans de lutte opérationnels Mise en œuvre de la lutte antivectorielle Enquêtes sur les flambées
---------------------------------	--

Ministère (échelon central)	<ul style="list-style-type: none"> Coordination avec les districts Définition de la stratégie et du plan de lutte au niveau national Financement Achat et distribution des fournitures Diffusion des informations techniques Information, éducation et communication et messages en vue de faire changer les comportements (par ex. radio, télévision et affiches) Appui technique Surveillance et suivi-évaluation Constitution d'une équipe nationale <i>ad hoc</i> et d'un groupe consultatif technique Contrôle de la qualité du diagnostic et du traitement Surveillance de la pharmacorésistance et pharmacovigilance Coordination plurisectorielle Préparation des rapports
-----------------------------	---

6.1 La lutte antileishmanienne dans le cadre des soins de santé primaires

Les soins de santé primaires, pour être efficaces, doivent pouvoir compter sur un maximum de participation de la communauté. Ce sont les caractéristiques sociologiques et culturelles comme la religion, les traditions et autres facteurs locaux qui en détermineront la forme. Un certain nombre d'éléments tels que le statut socio-économique, le niveau d'instruction et l'infrastructure administrative entrent également en ligne de compte. Il s'ensuit que la mise en œuvre des soins de santé primaires est très différente d'un pays à l'autre et dans un même pays, d'une localité à l'autre.

Dans les pays d'endémie, les services de soins de santé primaires chargés de la leishmaniose souffrent fréquemment d'insuffisances graves tant en matière de personnel qualifié que d'installations et de moyens financiers, ce qui oblige à accepter certains compromis sur le plan technique quant à la manière de conduire les activités de lutte antileishmanienne à ce niveau. Le temps nécessaire à la mise en œuvre ne doit pas être sous-estimé.

6.1.1 **Participation communautaire**

Il ne faut pas voir dans la participation communautaire un subterfuge pour trouver, parmi la population locale, une main d'œuvre à bas prix que l'on chargera du défrichage des terrains et de la destruction des hôtes réservoirs. Pour que les membres d'une communauté s'engagent dans le long terme, il faut qu'ils aient une idée claire des avantages qu'ils vont retirer des mesures et activités de lutte qui leur sont proposées. Comme chacun a ses propres priorités en matière de santé, un programme portant sur plusieurs maladies est en général plus intéressant pour une communauté que des projets axés sur la lutte contre une seule pathologie. Il faut que ce dispositif groupé soit défini de manière à ce que la plupart des membres de la communauté trouvent manifestement un intérêt personnel dans les objectifs du programme.

Il faut en outre attribuer à la communauté des tâches qui soient à sa portée. Les agents de santé communautaires peuvent se rendre utiles en transférant les cas jugés suspects à l'examen clinique dans un centre disposant des moyens voulus de diagnostic et de traitement et, à leur retour, en veillant à une meilleure observance de la prise de médicaments, en observant les effets secondaires éventuels et en faisant en sorte que les patients se rendent bien à leurs visites médicales de suivi. Les agents de santé communautaires peuvent également faciliter la coopération entre membres de la communauté et équipes spécialisées (par ex. pour les pulvérisations d'insecticides).

6.1.2 **Mobilisation sociale et communication**

La mobilisation sociale en vue de faire changer les comportements au niveau d'une communauté nécessite des stratégies de communication efficaces. Il est essentiel qu'un dialogue régulier s'établisse entre la population et les professionnels de santé. La constitution de comités communautaires de santé est un bon moyen d'obtenir un véritable engagement de la communauté. Les professionnels de santé doivent être préparés à aider et à guider les communautés plutôt qu'à donner des ordres.

6.2 **Définition des plans nationaux**

Dans leur très large majorité, les pays d'endémie leishmanienne (85 sur 98), sont des pays en développement et la déclaration des cas de leishmaniose n'est obligatoire que dans un tiers d'entre eux. Dans les régions d'endémie, une grande partie de la population touchée n'a pas accès aux programmes sanitaires du secteur public ; il peut arriver que ces personnes ne puissent se faire diagnostiquer et traiter en raison de la durée et du coût du déplacement jusqu'à un centre de traitement ou encore parce qu'elles ignorent l'existence de ces services. Dans ces pays, la plus grande partie du budget de la santé est

consacrée aux services curatifs, de sorte que les programmes de prévention sont confrontés à une pénurie permanente de personnel qualifié, de moyens de transport et de ressources financières. Des améliorations ont certes été apportées à l'infrastructure et aux technologies médico-sanitaires mais les besoins demeurent en ce qui concerne les programmes de dépistage actif des cas, d'éducation élémentaire pour la santé et de formation des agents de santé au diagnostic et à la prise en charge des malades. Il est possible d'améliorer l'efficacité du dépistage actif des cas en donnant la formation voulue aux agents de santé et en adoptant des tests de diagnostic rapide comme le rK39 ou encore des schémas thérapeutiques de courte durée à base d'antileishmaniens tels que l'amphotéricine B liposomique.

Dans nombre de pays, l'absence de technologies et de personnel qualifié pour déterminer quels sont les vecteurs et les hôtes réservoirs constitue encore un sérieux obstacle à l'élaboration d'une stratégie intersectorielle de lutte contre la maladie. Actuellement, seuls quelques pays se sont engagés dans la lutte antivectorielle et une action convenablement planifiée contre les animaux réservoirs, avec suivi et évaluation, fait souvent défaut.

6.2.1 **Objet et mise en œuvre des programmes nationaux de lutte**

Tout programme national de lutte, si limité soit-il, doit reposer sur un plan établi avec soin, comportant des objectifs, des méthodes et un calendrier décrits de manière concrète (tableau 7) ainsi qu'un budget (tableau 8). Il faut que des chercheurs et des directeurs de programme de lutte participent à sa conception et le plan doit être officiellement adopté par le ministère de la santé et faire partie intégrante de la politique sanitaire nationale. Si le gouvernement entérine le programme de lutte et le budget correspondant, cela signifie qu'il y a un engagement politique et administratif en sa faveur, ce qui constitue une garantie probable de pérennité.

Tableau 7

Les différentes étapes de l'élaboration d'un programme national de lutte contre la leishmaniose

1. *Évaluation de la situation*

- Procéder à une analyse documentaire des rapports publiés ou inédits afin de voir quelles sont les formes de la maladie, d'établir provisoirement sa distribution géographique, d'estimer l'effectif de la population exposée et de déterminer les vecteurs potentiels, les hôtes réservoirs et leur distribution.
- Analyser le rapport coût-efficacité et la faisabilité des diverses stratégies de lutte.
- Évaluer les systèmes de gestion et de notification des données.
- Procéder à une surveillance ponctuelle (prévalence locale, vecteurs et hôtes réservoirs soupçonnés).

2. Préparation du programme national

- Déterminer les besoins de la lutte ; définir des stratégies de lutte valables en s'appuyant sur les données disponibles.
- Mettre en place une coordination intersectorielle ainsi qu'une instance consultative technique.
- Faire l'état du personnel et l'inventaire des moyens disponibles ; évaluer les besoins en matière de formation et d'équipements, recenser les centres de traitement et évaluer les besoins en médicaments.
- Mettre en place une surveillance passive au niveau des centres de santé des zones d'endémie afin d'obtenir une estimation approximative de la prévalence et améliorer les chances de traitement de chaque patient. Rendre obligatoire la déclaration de la leishmaniose.
- Déterminer la faisabilité du programme par rapport aux autres besoins sanitaires.
- Élaborer une stratégie et un plan de lutte à l'échelon national.
- Demander une aide financière auprès des sources de financement nationales et internationales et mobiliser les ressources.

3. Mise en œuvre

- Poursuivre la mobilisation des ressources pour appuyer les activités de lutte.
- Établir un système de gestion pour les médicaments et autres fournitures médicales.
- Procéder à la formation ; distribuer des circulaires, des publications et manuels de référence ; mettre en place un laboratoire national de référence.
- Prendre des mesures d'éducation pour la santé et de mobilisation sociale notamment sous la forme de messages en vue de faire changer les comportements ; informer la population et préparer des documents visuels.
- Renforcer les services de laboratoire et établir des relations avec le laboratoire national de référence.
- Renforcer le système de surveillance de la maladie ; recueillir, analyser et diffuser les retours d'expérience.
- Établir des contacts avec des laboratoires internationaux de référence en parasitologie, entomologie et zoologie.
- Le cas échéant, prendre des mesures pour combattre les vecteurs et les animaux réservoirs.

4. Suivi-Évaluation

- Évaluer l'avancement du programme, la prévalence et l'incidence de la maladie, déterminer les limites géographiques, la densité des animaux réservoirs et celle des phlébotomes.
 - Retoucher le programme et le plan en fonction des résultats obtenus.
-

Tableau 8.

Cadre budgétaire pour un programme national de lutte contre la leishmaniose

Poste budgétaire	Coût
1. Élaboration et évaluation du programme	
Coordination nationale (étude sur documents, coordination intersectorielle, formation, notification, relations au niveau international avec les centres de référence et les organismes de financement)	
Consultants	
Formation (séminaires nationaux, circulaires d'information, livres, périodiques, manuels)	
Fournitures et équipement (matériel de bureau)	
Transport (véhicules, entretien, carburant)	
Voyages (nationaux et internationaux)	
	x mois-personne
2. Surveillance médicale	
Personnel (médecins, biologistes, personnel infirmier, auxiliaires, personnel de laboratoire, personnel de terrain)	
Consultants	
Éducation pour la santé (affiches, communiqués de presse, vidéos, réunions des collectivités locales)	
Fourniture et équipements (instrumentation et réactifs pour le diagnostic, microscopes, réfrigérateurs)	
Médicaments	
Transport (véhicules à quatre ou deux roues, entretien, carburant)	
	x mois-personne
3. Lutte contre les vecteurs et les animaux réservoirs	
Personnel	
Consultants	
Fournitures et équipements (pièges, équipement pour les pulvérisations, insecticides, poisons, matériel de laboratoire, équipement de bivouac, répulsifs)	
Éducation pour la santé	
Transport (véhicules, entretien, carburant)	
	x mois-personne
4. Divers	
	x mois-personne

Toutes ces dépenses sont considérées comme des coûts programmatiques ; en réalité toutefois, elles n'impliquent pas toujours une rallonge budgétaire car certains éléments ou membres du personnel peuvent déjà être disponibles et les dépenses correspondantes être budgétées pour d'autres programmes par le ministère concerné.

Il est également indispensable de disposer d'un plan à titre d'élément de comparaison pour évaluer les progrès accomplis et réexaminer régulièrement le programme. Le personnel sanitaire concerné doit pouvoir consulter ce plan et bien comprendre quel est le rôle qui lui est dévolu dans le programme général. Enfin, ce plan constitue un document important pour la mobilisation des ressources nationales et, le cas échéant, prendre contact avec des organismes donateurs potentiels.

6.2.2 **Collecte des données épidémiologiques**

On est désormais mieux renseigné sur l'épidémiologie de la leishmaniose dans les pays d'endémie et ces renseignements peuvent être facilement obtenus auprès de l'OMS, qui a apporté son soutien à la collecte des données épidémiologiques, à l'enregistrement des cas dans chaque pays et à l'organisation de réunions régionales d'experts. Il existe aussi de précieux outils comme l'*e-compendium* (compendium en ligne) (<http://apps.who.int/tools/geoserver/www/ecompendium/index.html>) et des profils nationaux donnant des informations sur les divers types de maladie, leur prévalence, leurs caractéristiques épidémiologiques, la distribution des médicaments et leur accessibilité dans chaque pays. Ces outils, ainsi que les travaux effectués par des équipes de recherche universitaires et les ministères de la santé des pays d'endémie leishmanienne, permettent de se faire une idée plus claire de la leishmaniose au niveau des pays.

6.2.3 **Définition de stratégies et activités de lutte**

Les informations recueillies doivent être traduites en mesures concrètes de lutte contre la maladie. Des stratégies et activités précises sont indiquées aux sections 3-8. Il faut réévaluer périodiquement le programme de lutte et apporter aux stratégies et aux activités les retouches qui conviennent.

6.2.4 **Coordination intersectorielle**

On ne peut pas combattre la leishmaniose avec succès sans la participation des différents échelons de l'administration, y compris le ministère de l'agriculture. Le comité intersectoriel doit donner des avis sur les activités de lutte et en assurer la coordination. La participation doit s'étendre aux personnels représentant des disciplines très diverses telles que les sciences de la santé, les sciences sociales et la biologie : médecins, entomologistes, zoologues (mammalogistes), parasitologues, anthropologues et vétérinaires.

6.2.5 **Adoption officielle de la stratégie nationale ou du plan national de lutte**

Les pays qui n'ont pas encore établi un programme de lutte contre la leishmaniose doivent le faire le plus tôt possible. Le programme doit se faire

avec le concours du Bureau régional de l'OMS concerné de manière à assurer la coordination des stratégies de lutte au niveau international. Même si l'épidémiologie de la leishmaniose se révèle propre à chaque région, il faut normaliser le plus possible les politiques de lutte.

La création de réseaux régionaux, comme cela existe dans la Région de la méditerranée orientale, est une bonne stratégie pour la coordination d'actions conjointes et le partage de personnels sanitaires techniquement qualifiés. Il faut encourager la participation d'experts de différents pays d'une même région afin que la conception, la mise en œuvre et l'évaluation des programmes de lutte se fassent le plus possible en collaboration.

6.3 Surveillance

La surveillance comporte la collecte, l'analyse et l'interprétation systématiques de données sanitaires aux fins de la planification, de la mise en œuvre et de l'évaluation des actions de santé publique. Elle consiste à recueillir continuellement ces données, à les analyser et à les diffuser dans les meilleurs délais avec en outre la capacité fonctionnelle de prendre des mesures de prévention et de lutte sur la base de cette information.

Les éléments constitutifs du système de surveillance sont les suivants : i) des entités telles que dispensaires ou hôpitaux pour la collecte des données primaires (par ex. le nombre de cas de leishmaniose viscérale ou de LDPKA), s'appuyant sur des définitions bien établies des différents cas et utilisant des formulaires de notification structurés (sur support papier ou électronique) ; ii) des mécanismes de notification, de recueil et de suivi des données selon les voies et avec la fréquence officiellement prescrites ; iii) des facteurs bien définis qui constituent les éléments déclencheurs de l'action de santé publique (par ex. le nombre de cas de leishmaniose viscérale à l'intérieur d'une zone d'attraction définie en termes géographiques ou autres qui va déclencher une enquête sur la flambée en cause ou des mesures telles que des pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent) ; iv) un mécanisme permanent de suivi-évaluation du système eu égard à sa promptitude de réaction et à son efficacité ; v) une analyse régulière des données rassemblées afin de dégager des tendances spatiales et temporelles.

Il faut renforcer les compétences en matière d'exploitation des données au niveau du programme. Lorsque ce sont les pouvoirs publics qui prescrivent la surveillance de la maladie (par exemple si la déclaration des cas de leishmaniose est rendue obligatoire par voie réglementaire), on aura un système beaucoup plus complet que si la déclaration est facultative. C'est pourquoi une prompte déclaration des cas de leishmaniose aux autorités sanitaires doit être obligatoire dans les pays d'endémie.

Il est peu probable qu'un système de surveillance puisse enregistrer 100 % des cas, mais il joue néanmoins un rôle essentiel dans l'interprétation des données du fait qu'il permet de voir comment varie la notification des cas tant au cours du temps que d'un site de surveillance à l'autre. L'évaluation de ce système est grandement facilitée par l'utilisation d'indicateurs d'efficacité qui sont collectés et suivis dans le cadre même de la surveillance. Les données recueillies au titre de la surveillance doivent également provenir du secteur privé et des organisations non gouvernementales. Il faut élaborer un protocole ou des lignes directrices pour surveiller la charge de morbidité imputable à la leishmaniose, dégager les tendances de l'infection concomitante par le VIH et évaluer l'efficacité des mesures de lutte.

6.4 **Pharmacovigilance**

Dans la plupart des pays d'endémie, les dispositifs de pharmacovigilance présentent des faiblesses et doivent être renforcés. La meilleure façon de procéder serait de créer des dispositifs axés sur plusieurs maladies. Bien que de gros efforts aient été déployés pour trouver de nouveaux médicaments contre la leishmaniose, l'efficacité des programmes thérapeutiques est remise en cause par des problèmes de toxicité, d'observation du traitement et de réaction aux médicaments, notamment dans les pays à faible revenu. Ce sont des problèmes relativement courants mais dans la plupart des pays, il est rare qu'ils soient systématiquement notifiés. Les réactions indésirables aux antileishmaniens sont susceptibles de susciter de la défiance vis-à-vis de l'innocuité de ces médicaments et de compromettre la bonne observation du traitement. Elles peuvent réduire l'efficacité du traitement et accroître ainsi la morbidité et la mortalité et réduire également celle du programme de lutte en augmentant le risque de pharmacorésistance secondaire. Il est donc urgent de renforcer le dispositif de pharmacovigilance relatif aux antileishmaniens.

Les dispositifs de pharmacovigilance sont habituellement axés sur les effets secondaires, les réactions indésirables et les interactions entre médicaments. Il conviendrait toutefois d'étendre leur champ d'application de manière à prendre en compte le problème de plus en plus important posé par les médicaments non conformes ou contrefaits et à surveiller l'apparition éventuelle d'une résistance des leishmanies aux nouveaux médicaments qui pourraient avoir tout juste franchi le stade des essais cliniques. Il est recommandé de surveiller systématiquement les taux de guérison. L'expérience tirée de l'utilisation des différents médicaments est également pleine d'enseignements. Il faut, à cet égard, faire une distinction entre événements et réactions indésirables aux médicaments afin d'en évaluer la gravité et de déterminer quelle est la relation entre ces événements ou effets et tel ou tel produit. Une fois qu'un

évènement indésirable aura été mis en évidence, on déterminera son degré de gravité maximal en fonction des critères internationaux en la matière. Il convient notamment d'établir si cet évènement résulte du produit en question ou s'il est attribuable à d'autres médicaments administrés de façon concomitante (ou encore si d'autres maladies sont en cause). Les évènements indésirables graves doivent faire l'objet d'investigations immédiates et être notifiés promptement.

Les dispositifs de pharmacovigilance doivent assurer un suivi passif des produits après leur mise sur le marché au moyen de protocoles de notification spontanée et en ayant recours aux méthodes pharmaco-épidémiologiques classiques. Le suivi après autorisation de mise sur le marché peut être passif et comporter la notification en continu des évènements indésirables ainsi que la réévaluation des risques et avantages de tel ou tel médicament. L'avantage d'un système passif de notification tient à son faible coût, à sa simplicité et également au fait qu'il permet de détecter en permanence les évènements rares et de surveiller la sécurité d'emploi des médicaments. On pourrait élaborer des systèmes passifs de notification ou renforcer les systèmes déjà existants en désignant un certain nombre de sites sentinelles : centres de santé ou populations visées, par exemple. Au départ, le dispositif de pharmacovigilance systématique axé sur les antileishmaniens pourrait recueillir des données sur les évènements graves ou encore sur ceux qu'on pense être liés au traitement antileishmanien. La mise en place d'un dispositif passif de pharmacovigilance pour la détection du signal après autorisation de mise sur le marché doit être un engagement à long terme de la part des pouvoirs publics et du personnel de santé. Les organismes nationaux de réglementation pharmaceutique doivent pour cela collaborer étroitement avec les programmes nationaux de lutte contre la leishmaniose et d'autres maladies telles que le paludisme en vue d'en assurer la tutelle. Des centres nationaux de pharmacovigilance pluridisciplinaires doivent être créés et leurs moyens renforcés afin qu'ils puissent procéder à des analyses régulières des données relatives à l'innocuité des médicaments ; ils seront ainsi en mesure de détecter et d'examiner les signaux, d'établir des hypothèses et d'assurer une notification régulière ainsi que la remontée de l'information. Au nombre des méthodes pharmaco-épidémiologiques utilisées doivent figurer des essais cliniques post-homologation afin de déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi des médicaments, des études cas-témoins ainsi qu'une évaluation active, dans la population, des produits commercialisés qui ont déjà obtenu une autorisation de mise sur le marché.

Des médicaments non conformes ont, par le passé, provoqué des effets iatrogènes et des décès qui auraient pu être évités. Les mécanismes de réglementation et d'assurance de la qualité sont d'une importance capitale.

6.5 Suivi-évaluation

Les pays doivent procéder régulièrement à l'évaluation de leur programme pour vérifier s'il est bien conforme aux objectifs et procédures initiaux. Il faut établir des paramètres pour chaque élément du programme, par exemple la gestion des vecteurs, le dépistage et le traitement des cas et utiliser des indicateurs d'intrants et d'extrants, de progression, de résultats et d'impact, tout en définissant les objectifs à atteindre dans un délai déterminé. Les données relatives à la couverture assurée par le programme, aux taux de morbidité et de mortalité, à la réponse thérapeutique aux médicaments et à la mise en évidence de nouveaux foyers de transmission sont particulièrement importantes. Ces données sont généralement recueillies par le système national de surveillance (ou au niveau des sites sentinelles) et par les systèmes d'information sanitaire.

Le suivi consiste à surveiller systématiquement le bon déroulement du programme par la tenue de registres, des notifications régulières, une veille permanente et des enquêtes périodiques. Ce suivi a pour objectifs de vérifier les progrès ou l'état de la mise en œuvre, de répondre à l'obligation de rendre des comptes, d'identifier les problèmes et les contraintes, d'inciter à une planification fondée sur des données factuelles et de communiquer sans délai les retours d'expérience de manière à ce que des corrections soient apportées si nécessaire. Pour le suivi, on utilise des indicateurs d'intrants, d'extrants et de processus.

L'évaluation consiste à déterminer périodiquement si certains indicateurs ont évolué pour donner des résultats qui vont dans le sens recherché et si ces changements sont attribuables au programme. L'évaluation a pour objectif d'établir s'il y a un lien direct entre tel ou tel résultat ou impact sanitaire constaté et une intervention particulière au bout d'un certain laps de temps, de déterminer la validité ou l'intérêt d'un projet ou d'un programme donnés, d'établir un lien entre deux éléments quelconques du cadre de suivi-évaluation (intrants, processus, extrants, résultats ou impact), de mesurer l'efficacité du programme et de fournir des informations fiables sur les progrès de la lutte antileishmanienne qui puissent être utilisées à l'échelon local, national et international.

S'agissant du suivi-évaluation d'un programme de lutte contre la leishmaniose, les objectifs principaux consistent à :

- recueillir, traiter, analyser et diffuser les informations relatives à la leishmaniose;
- vérifier que les activités du programme se déroulent comme prévu afin de pouvoir en rendre compte et de faire en sorte que les problèmes soient traités dans les délais voulus;

- communiquer aux autorités responsables les retours d'expérience afin d'améliorer les plans ultérieurs;
- établir si les stratégies prévues ont permis d'obtenir les résultats escomptés.

Le tableau 9 donne un exemple de plan de suivi-évaluation pour un programme lutte contre la leishmaniose.⁹

Tableau 9.

Exemple de cadre pour le suivi-évaluation

Mesure	Indicateurs principaux	Situation initiale	Situation escomptée	Source et périodicité ou fréquence
Intrants	Fonds, stratégies, plans nationaux de lutte, directives			Rapports annuels de programme (trimestriellement)
Processus	Ressources humaines, formation, fournitures et produits de base (tests de diagnostic rapide, antileishmaniens)			Système d'information sanitaire (trimestriellement)
Extrants	Prestations de services, connaissances, compétences ; nombre ou proportion d'établissements de soins dans les districts d'endémie qui assurent le diagnostic de la LV - nb de cas dépistés - nb ou proportion d'établissements de soins dans les districts d'endémie qui assurent le diagnostic de la LV ou de la LC - nb ou proportion de cas de LDPKA traités - nb ou proportion de cas de LV soumis au test du VIH - nb ou proportion de cas de LV positifs pour le VIH traités			Système d'information sanitaire, rapports de surveillance (trimestriellement)

⁹ Pour plus de détails, voir : OMS/SEARO. *Guidelines and standard operating procedures for kala-azar elimination in South-East Asia countries*. Trial edition, 2007. Disponible sur la toile sur le site suivant : http://www.searo.who.int/LinkFiles/Kala_azar_VBC-85_Rev_1.pdf.

- nb de moustiquaires imprégnées d'insecticide distribuées dans les districts d'endémie
- nb ou proportion d'habitations traitées par des pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent

Résultats	<p>Proportion de diagnostics précoces parmi l'ensemble des cas dépistés</p> <p>Proportion de cas de LV traités avec succès</p> <p>Taux de létalité</p> <p>Proportion de cas de LV positifs pour le VIH guéris</p> <p>Proportion de ménages dotés d'au moins une moustiquaire imprégnée d'insecticide</p>	<p>Système de surveillance ou d'information sanitaire (annuellement)</p> <p>Système de surveillance ou d'information sanitaire (annuellement)</p> <p>Enquêtes communautaires (3 à 5 ans)</p>
Impact	<p>Proportion d'enfants de moins de 5 ans qui ont dormi sous une moustiquaire imprégnée la nuit précédente</p> <p>Morbidité attribuée à la leishmaniose (taux d'incidence, prévalence)</p> <p>Mortalité attribuable à la leishmaniose</p>	<p>Enquête démographique et sanitaire, enquêtes communautaires (5 ans)</p> <p>Enquête dans les établissements de soins, système d'information sanitaire</p> <p>Enquête dans les établissements de soins, système d'information sanitaire, enquêtes communautaires</p>

LV, leishmaniose viscérale, LC, leishmaniose cutanée, LDPKA, leishmaniose dermique post-kala-azar.

7. Coordination internationale

7.1 Circuits de communication

Pour combattre efficacement la leishmaniose dans l'ensemble du monde, il est capital de coordonner l'action des différents acteurs à l'échelon international. Il est nécessaire que des contacts se nouent entre pays et groupes de pays (au niveau régional et interrégional) pour faciliter les échanges de données techniques et de matériel biologique (voir section 2.3) et faire en sorte que la lutte s'appuie sur les principes et les méthodes les plus récents. La coordination internationale doit concourir à motiver et à stimuler tous ceux qui sont partie prenante à la surveillance de la leishmaniose et à la lutte contre cette maladie. Elle doit également inviter d'autres partenaires à s'y associer, pour se retrouver tous, en fin de compte, au sein d'une alliance contre la leishmaniose. On a également besoin de cette coordination internationale pour diffuser des informations sur les activités, s'entendre sur une conception commune de la lutte et indiquer clairement quels sont les progrès attendus. La coordination internationale doit assurer la collaboration aux niveaux suivants :

- programmes nationaux : partager les mêmes stratégies et le même esprit d'équipe;
- organisations non gouvernementales et autres institutions : collaborer étroitement avec les programmes nationaux et les unes avec les autres;
- établissements de recherche : mettre en commun leurs efforts et collaborer sur le terrain avec les programmes nationaux et les organisations non gouvernementales;
- donateurs : apporter un soutien à toutes les activités requises dans les délais voulus, soit au niveau multilatéral, soit au niveau bilatéral;
- organisations internationales : coordonner les activités à l'échelon international, régional et national;
- réseaux régionaux et mondiaux.

La coordination internationale doit s'exercer à la fois au niveau technique et pour toutes les questions relevant de l'action de plaidoyer et de sensibilisation.

7.2 Partenaires techniques

Il s'agit des organisations non gouvernementales, des établissements de recherche et des programmes nationaux qui participent à la lutte contre la leishmaniose. Il faut que la collaboration entre ces différents partenaires soit en phase avec les besoins en matière de recherche, de surveillance et de lutte. Il importe de renforcer l'organisation et la mise en œuvre des activités de lutte dans les pays ; il faut encourager les établissements de recherche à trouver des financements pour la recherche sur les médicaments, le diagnostic et la prévention ; la gestion et la diffusion de l'information doivent être harmonisées et l'échange de données techniques facilité. Il faut par ailleurs que la formation soit assurée par des personnes qui participent aux activités de lutte contre la leishmaniose. *In fine*, la collaboration technique internationale devrait permettre de s'entendre sur une façon commune de concevoir la lutte antileishmanienne. Il faut donner une plus grande ampleur à la collaboration technique nationale et internationale afin d'obtenir davantage de renseignements sur les points suivants : charge de morbidité leishmanienne, notamment en ce qui concerne ses aspects économiques ; mise en place de projets de recherche sur le terrain ; questions relevant de la lutte antivectorielle ; disponibilité et accessibilité des médicaments, pharmacovigilance et surveillance de la pharmacorésistance ; coordination de la mise en place des projets de développement des médicaments et des essais cliniques.

Il faut s'attaquer en priorité aux facteurs qui font obstacle à la lutte contre la leishmaniose. Comme les capacités opérationnelles des programmes nationaux varient beaucoup en fonction des ressources financières et de la stabilité politique des différents pays, il importe de conserver une bonne capacité de préparation aux situations d'urgence au niveau international afin, d'une part, d'apporter sans tarder une aide aux programmes nationaux en difficulté et d'autre part, de mettre en place une instance coordinatrice nationale. Comme les outils de la lutte antileishmanienne sont relativement élaborés, il faut pouvoir disposer d'un nombre suffisant de techniciens qualifiés. S'agissant de la coordination et de l'échange périodique d'informations, la collaboration transfrontalière permettra de soutenir l'effort de lutte.

Pour prendre en compte les caractéristiques de la leishmaniose qui sont distinctives des différentes régions, il faudra procéder, au niveau des programmes régionaux et infrarégionaux, à un renforcement de l'harmonisation et de la centralisation de la surveillance épidémiologique et de l'échange d'informations entre programmes nationaux, établissements de recherche et organisations non gouvernementales et veiller aussi à la normalisation des méthodes et des techniques de lutte. Les réseaux techniques régionaux échangent d'ores et déjà leurs connaissances et informations par le canal de

l'OMS et des cours de formation ainsi que des réunions périodiques également organisés par l'OMS continuent à avoir lieu dans toutes les régions.

7.3 Programmes interpays de plaidoyer et de sensibilisation

Les pays voisins pourraient avoir avantage à organiser des programmes conjoints de lutte. Il faut considérer comme prioritaire la mise en place de solides programmes de plaidoyer et de sensibilisation afin de mieux faire connaître les efforts qui sont déployés pour combattre la leishmaniose. L'action de plaidoyer est particulièrement importante pour assurer la continuité de l'engagement des donateurs et des gouvernements, sans lequel on ne saurait parvenir à maîtriser la maladie au niveau mondial. Les demandes de financement ont plus de chances d'être satisfaites si elles émanent de programmes de lutte régionaux ou infrarégionaux plutôt que d'un seul et unique pays. Les bureaux régionaux de l'OMS ainsi que ses bureaux dans les pays doivent prendre les devants pour ce qui est de promouvoir la collaboration interinstitutionnelle dans la lutte antileishmanienne et de renforcer les capacités en la matière tant au niveau des pays qu'au niveau des régions.

7.4 Normes internationales

Pour comparer les différentes conceptions, il est utile de se reporter aux normes internationales relatives aux critères et aux techniques de lutte antileishmanienne. Cela vaut en particulier pour le code international de nomenclature des isolements parasitaires (voir section 2.3 et annexe 1), pour l'utilisation des souches de référence de leishmanies (disponibles auprès du Centre collaborateur OMS pour les leishmanies de l'Université de Montpellier (France)) et également, dans une certaine mesure, pour les tests cutanés. L'échange de sérums de référence et d'antigènes étalons peut faire progresser l'assurance de la qualité en matière d'examens de laboratoire.

8. Éducation et formation pour la santé

8.1 Éducation pour la santé

Dans la mise en œuvre de tout programme de prévention et de lutte, l'éducation pour la santé joue un rôle clé. Des groupes de travail pluridisciplinaires doivent être constitués. Cette action éducative vise les administrateurs de la santé publique, le personnel de santé, les agents de santé communautaires et les dirigeants locaux ainsi que les habitants des zones d'endémie et les malades. S'agissant de la lutte contre la leishmaniose, les principaux objectifs de l'éducation pour la santé sont les suivants :

- obtenir un engagement politique ferme en faveur de la lutte antileishmanienne ;
- permettre à la communauté de disposer d'informations claires et exactes (de préférence dans sa propre langue) et d'acquérir la capacité de prendre les bonnes décisions ; apprendre aux gens du lieu, et notamment aux femmes, en quoi consistent les mesures de lutte ; sensibiliser les institutions médicales à la question et les faire participer à la planification des mesures éducatives ;
- permettre à la communauté de se faire une idée objective des problèmes et de les analyser ;
- faire évoluer les comportements et les habitudes dans un sens positif, en motivant la communauté et en lui indiquant la bonne direction de manière à obtenir les changements souhaités ;
- nouer des liens et collaborer avec les personnes impliquées dans l'action en faveur de la santé et la lutte contre la maladie.

Il faut faire prendre conscience aux décideurs de l'importance des leishmanioses en tant que problème de santé publique si l'on veut qu'ils soient prêts à soutenir et à défendre les programmes de lutte. Dans les régions d'endémie, avant que les autorités et le personnel sanitaires ne se mettent au travail, il faut organiser des cours de formation à leur intention. Les médecins et les

techniciens de laboratoire doivent prendre part aux programmes d'éducation pour la santé puisqu'en général, ils sont familiarisés avec la maladie. Dans ces mêmes régions d'endémie, des programmes d'éducation sanitaire de base doivent être organisés à l'intention des agents de santé communautaires et des dirigeants locaux, des maîtres d'école et des communautés afin de leur apprendre à reconnaître la maladie et à conseiller les malades sur la marche à suivre ou encore de les inciter à prendre des initiatives et à participer aux campagnes de prévention et de lutte. L'éducation pour la santé s'adresse également aux personnels des régions où la maladie n'est pas endémique mais où des infestations peuvent s'observer chez des personnes qui se sont rendues dans des zones d'endémie. Il faut que les pays élaborent, en fonction de la situation locale, des stratégies et des plans de communication appropriés, tant en matière d'éducation pour la santé qu'en vue de faire évoluer les comportements.

8.2 Formation

Les autorités sanitaires et les divers responsables, de même que le personnel de santé, les agents de santé communautaires, les dirigeants locaux, les populations exposées au risque et les malades doivent recevoir une formation portant sur les divers aspects de la maladie et sur le programme de lutte. Le tableau 10 donne quelques indications au sujet de la formation à donner aux différents groupes. Ces indications devront être complétées en fonction des caractéristiques de la maladie et du programme de lutte en cours dans chaque pays.

La formation destinée aux *autorités et aux responsables sanitaires* doit viser à leur faire prendre conscience du problème de santé publique que constitue la leishmaniose, en insistant a) sur les facteurs de risque, b) sur les méthodes de prévention et le traitement en vue d'un soutien à la mise sur pied d'activités de recherche pluridisciplinaires et interinstitutionnelles, c) sur l'élaboration de directives nationales pour la lutte antileishmanienne et d) sur les problèmes d'accès aux médicaments et de prévention.

Le personnel sanitaire, c'est-à-dire les médecins, entomologistes, parasitologues, vétérinaires et biologistes chargés de collaborer au programme de lutte contre la leishmaniose doivent recevoir une formation spéciale qui leur permette de se familiariser avec les objectifs généraux de la démarche pluridisciplinaire visant à déterminer les caractéristiques épidémiologiques et biologiques de la maladie, avec les facteurs de risque, les mesures de prévention et de lutte, le traitement et la pharmacovigilance.

Les techniciens de laboratoire doivent être formés aux différentes techniques de diagnostic disponibles dans le pays. Si l'on envisage un programme complet, il faudra également inclure dans leur formation l'isolement du parasite

par culture ainsi que les techniques de diagnostic basées sur la biologie moléculaire.

La formation des *spécialistes en sciences sociales* doit porter sur les caractéristiques épidémiologiques et biologiques de base de la maladie. Ils doivent participer à l'éducation sanitaire de base des personnes exposées au risque. Il faut effectuer des études en vue de déterminer quelles sont les connaissances, attitudes et perceptions de la population eu égard à la maladie afin de comprendre comment elle réagit vis-à-vis de l'utilisation des pratiques médicales traditionnelles du lieu, du traitement ou encore des mesures de prévention et de lutte.

Les agents de santé communautaires doivent apprendre comment reconnaître les cas suspects et les transférer vers des centres de santé pour y être diagnostiqués et traités. On doit également les former à apporter leur concours pour l'administration du traitement et à rendre compte de l'évolution clinique de la maladie et des effets secondaires des médicaments. Il conviendrait de rédiger et de distribuer, à l'usage du personnel de terrain, un manuel décrivant les méthodes et les techniques actuelles de lutte contre la leishmaniose et qui soit écrit dans un style adapté à ses utilisateurs potentiels.

Il faut apprendre à *la population exposée au risque et aux dirigeants locaux* à reconnaître les signes et les symptômes de la maladie. Il faut que ces personnes reçoivent des informations claires au sujet de la procédure de transfert des cas suspects de leishmaniose. Il convient d'insister sur la nécessité de confirmer le diagnostic et d'administrer un traitement approprié. Cette éducation pour la santé et cette formation doivent également comporter des discussions portant sur les facteurs de risque potentiels liés à la maladie et sur les mesures de lutte. Les cours de formation organisés au niveau local sont particulièrement recommandés car les participants, de même que les enseignants et les dirigeants locaux sont ceux qui connaissent le mieux la situation locale et de plus, on peut ainsi atteindre des groupes importants de personnes.

Tableau 10.

Formation à donner aux participants à la lutte contre la leishmaniose

Participants		Thème de la formation			Surveillance/dépistage des cas actifs
	Facteurs de risque	Mesures préventives	Reconnaître la maladie	Prise en charge	
Autorités sanitaires	<p>Pour soutenir la recherche sur les facteurs de risque</p> <p>Pour préparer une documentation promotionnelle et éducative et des documents pour la lutte</p> <p>Pour coordonner ou mener des recherches opérationnelles sur les facteurs de risque</p>	<p>Pour élaborer un programme préventif, assurer la formation et fournir le matériel pour la prévention et la lutte</p>	<p>Reconnaître la maladie</p>	<p>Logistique pour le diagnostic et l'accès aux médicaments</p> <p>Économie de la santé</p>	
Personnel sanitaire	<p>Pour reconnaître les facteurs de risque et faire en sorte qu'ils soient connus</p> <p>Pour étudier les nouveaux foyers</p>	<p>Pour promouvoir et gérer le programme préventif local</p>	<p>Pour reconnaître les signes et symptômes.</p> <p>Pour faire le diagnostic différentiel et utiliser les diverses méthodes de diagnostic</p>	<p>Pour traiter et prendre en charge les cas</p>	<p>Pour poser le bon diagnostic, le notifier correctement et effectuer un dépistage actif selon les normes nationales</p> <p>Bonne pratique clinique</p> <p>Méthodes de surveillance entomologiques et mammalogiques</p>

Agents de santé communautaires	Pour assister le personnel sanitaire sur le terrain	Pour participer au Programme préventif local	Pour le dépistage actif des cas et leur transfert	Pour l'administration des médicaments la pharmacovigilance et la bonne observance	Pour le dépistage et le transfert
Population exposée au risque, dirigeants, guérisseurs et patients	Pour reconnaître les facteurs de risque d'importance locale	Pour inciter les gens exposés au risque à se prémunir contre les facteurs de risque potentiels	Pour reconnaître rapidement les signes et symptômes et prendre les mesures appropriées	Pour encourager l'observance du traitement et signaler les effets indésirables des médicaments	Pour reconnaître rapidement la maladie et la traiter vite et bien

9. Recherche

9.1 Recherche de terrain

Plusieurs aspects de l'épidémiologie et de la transmission de la leishmaniose restent dans l'ombre et la recherche doit s'y consacrer. Un effort concerté est nécessaire pour définir la population exposée au risque et déterminer quelle est exactement la charge de morbidité imputable à la leishmaniose dans le monde. Il importe donc de déterminer quels sont les outils et les méthodes de surveillance susceptibles d'être utilisés efficacement dans les pays d'endémie et de les mettre au point.

La recherche s'impose également au sujet des *facteurs de risque* d'infestation et de transmission, notamment en ce qui concerne leurs aspects socio-économiques et nutritionnels.

Il faut également s'employer à établir quels sont *les vecteurs* en cause, tant dans les foyers où ils ne sont pas encore identifiés que dans les nouveaux foyers qui viendraient à apparaître. Des travaux de biologie fondamentale sont à entreprendre au sujet des vecteurs démontrés afin de voir s'il est réaliste de chercher à endiguer la maladie en s'attaquant à ses vecteurs, notamment là où des programmes visant à éliminer ou à juguler la maladie sont en cours. Ces travaux doivent porter au minimum sur la dynamique des populations vectorielles, les périodes de transmission, la gamme d'hôtes sur lesquels les vecteurs se nourrissent, les lieux de repos des phlébotomes adultes et leurs gîtes larvaires.

Il va falloir lancer sans délai des études de terrain sur *les foyers et les flambées nouvellement découverts* afin d'analyser la structure de ces foyers et de déterminer si l'on peut envisager de les circonscrire.

Les fluctuations annuelles des populations de vecteurs importants doivent faire l'objet d'un suivi de longue durée dans des lieux de transmission leishmanienne qui soient représentatifs. Ces recherches devraient notamment porter sur *P. argentipes*, *P. orientalis*, *P. papatasi*, *P. sergenti*, *P. perniciosus* et *Lu. longipalpis*.

Des travaux de recherche-développement portant sur des outils novateurs de lutte contre *les vecteurs et les hôtes réservoirs* sont nécessaires, notamment pour évaluer le coût, la faisabilité, l'acceptabilité et la pérennité des stratégies de lutte. Il conviendrait en particulier d'évaluer les outils de lutte antivectorielle à base d'insecticides (pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent et moustiquaires imprégnées d'insecticide) ainsi que les interventions écologiques de nature non chimique, notamment dans des conditions de transmission anthroponosique.

Les recherches cliniques sur les nouveaux médicaments et associations médicamenteuses permettant de réduire la durée du traitement de toutes les formes de leishmaniose restent tout à fait prioritaires. Il faut également recourir à la recherche opérationnelle pour améliorer la collecte d'informations sur l'observance du traitement et la mise en place d'un dispositif de pharmacovigilance est importante en vue de mieux définir les algorithmes applicables aux nouveaux schémas thérapeutiques. Des études longitudinales devront être effectuées pour déterminer s'il est réaliste de recourir aux nouveaux schémas thérapeutiques pour les malades atteints de leishmaniose viscérale ou présentant une infection concomitante par le VIH.

La recherche socio-comportementale a également un rôle important à jouer s'agissant d'identifier les déterminants sociaux du recours aux services de soins et les comportements en la matière. Il importe de déterminer quels sont les blocages comportementaux qui empêchent un patient de mener le traitement à son terme et de quelle manière ils peuvent être surmontés. Des études sur les conséquences économiques et sociales de la leishmaniose sont nécessaires pour soutenir l'action de plaidoyer et élaborer de meilleures mesures de lutte.

9.2 Recherche en laboratoire

Des études s'imposent en vue de déterminer le rôle des infestations asymptomatiques et de la LDPKA en tant que réservoirs de la dynamique de transmission dans le cas de la leishmaniose viscérale.

La mise au point d'un vaccin antileishmanien est absolument prioritaire car la vaccination constituerait l'arme de choix pour combattre la leishmaniose.

Il faut améliorer et harmoniser les méthodes moléculaires existantes d'identification et de caractérisation des leishmanies et des phlébotomes. Il est en effet capital d'avoir désormais recours à techniques moléculaires normalisées qui soient plus sensibles et qui permettent une diagnose et une caractérisation irréfutables des leishmanies car bien souvent, le choix du traitement dépend de l'espèce parasitaire infestante. Il faut en outre disposer de méthodes

d'évaluation de la pharmacorésistance qui soient normalisées et utilisables dans les pays d'endémie.

Il convient d'entreprendre des travaux de R & D sur les tests de diagnostic rapide de la leishmaniose viscérale ainsi que sur les examens de contrôle de la guérison fondés sur la recherche des antigènes et de l'acide nucléique parasitaires. Il faut mettre au point des outils pour le diagnostic de la LDPKA qui soient utilisables sur le terrain et les évaluer.

La recherche de médicaments plus efficaces répondant aux exigences actuelles en matière de sécurité d'emploi reste hautement prioritaire.

Il faut faire appel à la collaboration internationale, notamment en termes de soutien financier et d'expertise technique.

9.3 **Recherche-développement dans le domaine des médicaments et des vaccins**

9.3.1 ***De quels produits a-t-on besoin ?***

Mettre au point de nouveaux médicaments ou vaccins contre les différentes formes de leishmaniose est une tâche ardue en raison de la variété des espèces parasitaires en cause, des pathologies et des réponses immunitaires (notamment s'agissant de l'immunodépression). Ce sont les besoins des malades et des programmes de lutte qui définissent le profil du produit recherché et les spécifications du produit final. Il convient d'envisager plusieurs types de produits susceptibles d'être utilisés comme médicaments dans différentes situations, notamment lors de la prise en charge des cas de leishmaniose viscérale pour lesquels les progrès des associations médicamenteuses permettent de réduire la durée potentielle du traitement ;

- dans les programmes de lutte contre la leishmaniose viscérale, avec des précautions très rigoureuses en matière de sécurité d'emploi et en vue d'une utilisation éventuelle chez des patients asymptomatiques;
- dans les cas de LDPKA pour lesquels les options thérapeutiques sont limitées et qui pourraient être traités par immunothérapie et administration d'associations médicamenteuses;
- dans les cas d'infection concomitante par le VIH, chez lesquels les possibilités thérapeutiques sont limitées;
- dans les cas de leishmaniose cutanée localisée chez lesquels les médicaments actuels sont d'une efficacité limitée mais pour qui on peut envisager des produits topiques ou l'immunothérapie; et
- pour le traitement des manifestations complexes de la leishmaniose cutanée et en ce qui concerne les vaccins pour la prévention de la

leishmaniose viscérale et de la leishmaniose cutanée de l'Ancien et du Nouveau Monde.

9.3.2 **Problèmes posés par la mise au point et l'exécution d'interventions antileishmaniennes**

Des travaux de recherche sont nécessaires afin qu'à partir des connaissances acquises au sujet du génome et de la biochimie du parasite, on puisse définir chez celui-ci les sites qui seraient les cibles de médicaments nouveaux conçus en procédant à un criblage à haut débit. On a besoin de meilleurs modèles *in vivo* pour faciliter la sélection de ces produits, confirmer qu'ils sont actifs contre une série d'espèces et déterminer quelle serait leur forme galénique optimale. Il faut que la recherche visant à transformer les molécules chefs de files en candidats-médicaments prenne en considération la « droguabilité » de ces molécules, c'est-à-dire leur aptitude à se comporter comme des médicaments. C'est un processus coûteux, avec un taux d'attrition élevé.

Comme la guérison d'une leishmaniose est, pour une part importante, liée à une réponse immunitaire protectrice, une immunostimulation pendant la chimiothérapie peut s'envisager. Pour trouver de nouveaux immunomodulateurs et des candidats-vaccins thérapeutiques, notamment en vue du traitement des formes chroniques, il faut connaître les modes d'action et mettre au point des modèles prédictifs.

La prévention des formes viscérale et cutanée de la leishmaniose nécessite des recherches vaccnologiques basées sur l'utilisation de protéines recombinantes et de vaccins génétiques. Ces produits contiennent des antigènes déterminés, à savoir ceux qui suscitent une réponse protectrice chez les animaux de laboratoire. Les vaccins génétiques constituent désormais un objectif accessible et intéressant car ils sont faciles à produire, simples à normaliser, suscitent une réponse immunitaire prolongée et, dans le cas des vaccins associant plusieurs gènes, font preuve de flexibilité. L'homologation de vaccins à ADN destinés aux animaux ouvrirait sans aucun doute la voie à des vaccins de ce type pour l'Homme. La capacité qu'ont les vaccins à ADN d'utiliser les voies CMH de classe I et II et par voie de conséquence, d'activer les cellules T CD8⁺ et CD4⁺, est importante. Ces recherches sur l'immunité permettront également d'orienter la conception et la sélection d'adjuvants appropriés.

En ce qui concerne l'évaluation clinique et dans le but d'en réduire la durée et le coût, il est nécessaire de posséder des marqueurs biologiques fiables de l'issue du traitement. S'agissant de la conception des essais cliniques portant sur les différentes formes de leishmaniose, une normalisation des aspects touchant spécifiquement à la maladie et à l'espèce parasitaire est également nécessaire. Des analyses systématiques permettent de faire une synthèse

efficace des données scientifiques et de mettre en lumière les problèmes méthodologiques. Les essais cliniques doivent respecter les normes de qualité actuelles (bonnes pratiques cliniques et bonnes pratiques de laboratoire). On ne doit utiliser que des produits ayant fait l'objet d'un examen approfondi par les autorités de réglementation. Des études et des travaux de recherche opérationnelle sont nécessaires après homologation d'un médicament afin de déterminer comment il se comporte dans la pratique et de voir comment l'utiliser au mieux en situation réelle.

9.3.3 **Contribution d'autres disciplines**

Certains domaines de recherche connexes ont également quelque chose à apporter :

- tests de diagnostic : pour les formes asymptomatiques, les formes aiguës, les tests de guérison et la diagnose de l'espèce parasitaire ;
- pharmacorésistance : pour élucider le mode d'action des médicaments de manière à mettre en lumière des marqueurs de résistance ;
- pharmacocinétique : pour la pharmacologie clinique et les modèles prédictifs, notamment dans le cas des associations médicamenteuses ;
- microbiologie clinique : pour les dispositifs de suivi et de surveillance de la sensibilité aux antileishmaniens ;
- génétique humaine : pour la pharmacogénomique, la réponse immunitaire et la réceptivité à la maladie ;
- économie : pour comparer les différents traitements et autres types d'interventions sous l'angle de leur rapport coût-efficacité ;
- sciences sociales : pour la recherche opérationnelle sur l'acceptabilité et l'accessibilité du traitement ;
- démographie : pour l'établissement du profil démographique et anthropométrique des populations, de manière à adapter les schémas thérapeutiques et les interventions de soutien.

10. Recommandations

Le Comité d'experts estime que la résolution 60.13 adoptée en 2007 par l'Assemblée mondiale de la Santé constitue un jalon important dans la lutte contre la leishmaniose. Les experts souscrivent pleinement à la voie tracée par cette résolution. La morbidité et la mortalité élevées actuellement imputables à la leishmaniose sont inacceptables, d'autant plus que l'on possède pour la combattre des armes efficaces et financièrement accessibles. Le Comité d'experts recommande, en toute première priorité, de mettre en place des programmes de lutte contre la leishmaniose dans les régions touchées par la maladie et il invite instamment l'OMS à prendre la tête des efforts en vue de renforcer et de compléter les programmes publics qui ne parviennent pas à assumer totalement les exigences de la lutte. Il faudra, si nécessaire, rechercher des appuis sur le plan financier et technique.

Le Comité prend également acte de l'esprit d'initiative des donateurs et du rôle capital qu'ils jouent dans la lutte contre la leishmaniose et il attire l'attention sur la nécessité permanente de maintenir et d'étendre les programmes. L'OMS doit être au premier rang de l'assistance technique aux initiatives existantes ou nouvelles en vue de réduire la morbidité et la mortalité imputables à la leishmaniose.

Il faut s'efforcer d'améliorer les conditions de vie des populations qui vivent dans les zones d'endémie afin de faire reculer la transmission.

Parasitologie

- L'isolement et l'identification des leishmanies sont essentiels pour le traitement des patients et la lutte contre la maladie ; il faut donc leur apporter un soutien énergétique.

Vecteurs

- Il convient d'inciter les pays à se doter d'une gestion intégrée de la lutte antivectorielle afin d'utiliser au mieux les insecticides et autres moyens de lutte.
- Des programmes régionaux de formation doivent être mis sur pied à l'intention du personnel subalterne, y compris les techniciens de laboratoire et les aides-entomologistes travaillant sur le terrain.

Médicaments, vaccins et autres moyens de lutte

- Il faut s'efforcer d'améliorer l'accessibilité et de réduire le coût des tests de diagnostic, des médicaments, des insecticides et des moustiquaires, y compris dans le cas de la leishmanine produite conformément aux bonnes pratiques de fabrication.
- La recherche doit être encouragée, et en particulier les essais multicentriques, de manière à constituer une base de données pour l'élaboration de meilleurs schémas thérapeutiques destinés au traitement de la leishmaniose cutanée, de la leishmaniose des muqueuses et de la LDPKA.
- Les pays doivent être invités à adopter des politiques novatrices fondées sur l'utilisation d'associations médicamenteuses au fur et à mesure de leur mise sur le marché et à opter dans l'intervalle pour la meilleure monothérapie disponible.
- Il faut s'efforcer d'encourager l'évaluation, au niveau régional, des thérapies appropriées aux conditions locales, notamment en ce qui concerne le traitement topique de la leishmaniose cutanée.
- Il convient d'encourager la mise au point de vaccins prophylactiques et thérapeutiques ainsi que de substances immunomodulatrices.

Programmes de lutte

- Les faiblesses actuelles des programmes de lutte sur le plan gestionnaire et opérationnel doivent être traitées au niveau régional et national.
- Il faut aider les pays qui n'en n'ont pas à se doter d'un programme national de lutte.
- Dans tous les pays d'endémie, la leishmaniose doit devenir une maladie à déclaration obligatoire. La surveillance de la leishmaniose et la pharmacovigilance relative aux antileishmaniens doivent être intégrés aux dispositifs de surveillance portant sur plusieurs maladies.
- Il convient d'encourager la poursuite des études sur l'efficacité et l'efficience des programmes de lutte. Les méthodes d'évaluation des interventions doivent être améliorées et validées.
- Des outils biologiques pratiques doivent être mis au point pour identifier au laboratoire les marqueurs de l'infestation, contrôler la guérison et évaluer la pharmacorésistance du parasite.
- Les pays exempts d'endémie doivent être sensibilisés au risque de leishmaniose en tant que maladie importée.

Annexe 1

Désignation des isolements de *Leishmania* et centres d'identification

Désignation des isolements

Il est recommandé d'attribuer à chaque isolement de leishmanie un code unique indiquant l'hôte (être humain, hôte réservoir ou vecteur), le pays d'origine, l'année de l'isolement et la désignation de la personne qui a réalisé l'isolement. On trouvera des renseignements sur la question à la section 2.3.1. Les deux premiers éléments du code figurent dans les tableaux A1.1 et A1.2.

Tableau A1.1.

Codes à utiliser pour les genres dans la désignation des isolements de leishmanies selon le Code international

A	Mammifères	A	Mammifères
ACO	<i>Acomys</i> (ROD)	HOP	<i>Hoplomys</i> (ROD)
AKO	<i>Akodon</i> (ROD)	HTX	<i>Heterohyrax</i> (HRC)
ALA	<i>Alactagulus</i> (ROD)	HYP	<i>Hypoprocta</i> (ROD)
ALL	<i>Allactaga</i> (ROD)	HYT	<i>Hystrix</i> (ROD)
ALO	<i>Alouatta</i> (PMT)	KAN	<i>Kannabateomys</i> (ROD)
AOT	<i>Aotus</i> (PMT)	LAG	<i>Lagothrix</i> (PMT)
ARV	<i>Arvicanthis</i> (ROD)	LEO	<i>Leontideus</i> (PMT)
ATE	<i>Ateles</i> (PMT)	LEP	<i>Lepus</i> (LGM)
BAS	<i>Bassaricyon</i> (CAR)	LER	<i>Lestoros</i> (MSP)
BRA	<i>Bradypus</i> (EDE)	LES	<i>Lestodelphys</i> (MSP)
BRN	<i>Brachiones</i> (ROD)	LUT	<i>Lutreolina</i> (MSP)
BRT	<i>Brachyteles</i> (PMT)	MAR	<i>Marmosa</i> (MSP)
BSS	<i>Bassariscus</i> (CAR)	MAS	<i>Mastomys</i> (ROD)

BUR	<i>Burmeisteria</i> (EDE)	MEL	<i>Meles</i> (CAR)
CAB	<i>Cabasscus</i> (EDE)	MER	<i>Meriones</i> (ROD)
CAC	<i>Cacajao</i> (PMT)	MES	<i>Mesocricetus</i> (ROD)
CAE	<i>Caenolestes</i> (MSP)	MET	<i>Metachirus</i> (MSP)
CAL	<i>Caluromys</i> (MSP)	MIC	<i>Microtus</i> (ROD)
CAN	<i>Canis</i> (CAR)	MON	<i>Monodelphis</i> (MSP)
CAP	<i>Caluromysiops</i> (MSP)	MST	<i>Mustela</i> (CAR)
CAV	<i>Cavia</i> (ROD)	MUS	<i>Mus</i> (ROD)
CBL	<i>Cebuella</i> (PMT)	MYR	<i>Myrmecophaga</i> (EDE)
CEB	<i>Cebus</i> (PMT)	NAS	<i>Nasua</i> (CAR)
CER	<i>Cerdocyon</i> (CAR)	NEA	<i>Neacomys</i> (ROD)
CHI	<i>Chironectes</i> (MSP)	NEC	<i>Nyctomys</i> (ROD)
CHL	<i>Chlamyphorus</i> (EDE)	NES	<i>Nesokia</i> (ROD)
CHO	<i>Choloepus</i> (EDE)	NYC	<i>Nyctomys</i> (ROD)
CHP	<i>Chaetophractus</i> (EDE)	NYT	<i>Nyctereutes</i> (CAR)
CHR	<i>Chiropotes</i> (PMT)	ORY	<i>Oryzomys</i> (ROD)
CLC	<i>Callicebus</i> (PMT)	OTO	<i>Ototylomys</i> (ROD)
CLM	<i>Callimico</i> (PMT)	PHI	<i>Philander</i> (MSP)
CLX	<i>Callithrix</i> (PMT)	PIT	<i>Pithecia</i> (PMT)
COE	<i>Coendou</i> (ROD)	POT	<i>Potos</i> (CAR)
CRI	<i>Cricetus</i> (ROD)	PRI	<i>Priodontes</i> (EDE)
CRL	<i>Cricetulus</i> (ROD)	PRO	<i>Proechimys</i> (ROD)
CRM	<i>Cricetomys</i> (ROD)	PRV	<i>Procavia</i> (HRC)
CUN	<i>Cuniculus</i> (ROD)	PSA	<i>Psammomys</i> (ROD)
CYC	<i>Cyclopes</i> (EDE)	RAT	<i>Rattus</i> (ROD)
DAP	<i>Dasyprocta</i> (ROD)	RHI	<i>Rhipidomys</i> (ROD)
DAS	<i>Dasyopus</i> (EDE)	RHO	<i>Rhombomys</i> (ROD)
DEN	<i>Dendrohyrax</i> (HRC)	RHY	<i>Rhyncholestes</i> (MSP)
DID	<i>Didelphis</i> (MSP)	SAG	<i>Saguinus</i> (PMT)
DIP	<i>Dipodomys</i> (ROD)	SAI	<i>Saimiri</i> (PMT)
DPM	<i>Diplomys</i> (ROD)	SIG	<i>Sigmodon</i> (ROD)
DPS	<i>Dipus</i> (ROD)	SPE	<i>Spermophilosis</i> (ROD)
DRO	<i>Dromiciops</i> (MSP)	TAM	<i>Tamandua</i> (EDE)
DUS	<i>Dusicyon</i> (CAR)	TAT	<i>Tatera</i> (ROD)
ECH	<i>Echimys</i> (ROD)	TOL	<i>Tolypeutes</i> (EDE)
EQU	<i>Equus</i> (PER)	TYL	<i>Tylomys</i> (ROD)
EUP	<i>Euphractus</i> (EDE)	URO	<i>Urocyon</i> (CAR)

FEL	<i>Felis</i> (CAR)	URS	<i>Ursus</i> (CAR)
FEN	<i>Fennecus</i> (CAR)	VOR	<i>Vurmela</i> (CAR)
GEN	<i>Genetta</i> (CAR)	VUL	<i>Vulpes</i> (CAR)
GLI	<i>Glironia</i> (MSP)	XER	<i>Xerus</i> (ROD)
HEM	<i>Hemiechinus</i> (INS)	ZAE	<i>Zaedyus</i> (EDE)
HET	<i>Heteromys</i> (ROD)	ZYG	<i>Zygodontomys</i> (ROD)
HOM	<i>Homo</i> (PMT)		

* CAR, Carnivores ; EDE, Édentés ; HRC, Hyracoïdes ; INS, Insectivores ; LGM, Lagomorphes ; MSP, Marsupiaux ; PER, Périssodactyles ; PMT, Primates ; ROD, Rongeurs.

B. Genres *Lutzomyia* et *Phlebotomus*

Genre <i>Lutzomyia</i>			
Groupe	<i>Migonei</i> (MIG)		
MIG	<i>L. migonei</i>		
Sous genre	<i>Nyssomiya</i> (NYS)	Sous genre	<i>Psychodopygus</i> (PSY)
AND	<i>L. anduzei</i>	AMA	<i>L. amazonensis</i>
ANT	<i>L. antunesi</i>	AYR	<i>L. ayrozai</i>
FLA	<i>L. flaviscutellata</i>	CAR	<i>L. carrerai carrerai</i>
INT	<i>L. ermedia</i>	DAV	<i>L. davisii</i>
OLB	<i>L. olmeca bicolor</i>	LLM	<i>L. llanos martinsi</i>
OLM	<i>L. olmeca olmeca</i>	PAN	<i>L. panamensis</i>
OLN	<i>L. olmeca nociva</i>	PAR	<i>L. paraensis</i>
SHW	<i>L. shawi</i>	SQU	<i>L. squamiventris</i>
TRA	<i>L. trapidoi</i>	WEL	<i>L. wellcomei</i>
UMB	<i>L. umbratilis</i>	YUC	<i>L. yucumensis</i>
WHI	<i>L. whitmani</i>		
YLE	<i>L. ylephiletor</i>	Group	<i>Verrucarum</i> (VER)
YUI	<i>L. yuilli</i>	AYA	<i>L. ayacuchensis</i>
Sous genre	<i>Pintomyia</i> (PIN)	CHR	<i>L. christopheii</i>
PES	<i>L. pessoai</i>	EVA	<i>L. evansi</i>
FIS	<i>L. fischeri</i>	NUN	<i>L. nuneztovari anglesi</i>
Sous genre	<i>Psathyromyia</i> (PSA)	OVA	<i>L. ovallesi</i>
ABO	<i>L. abonnenci</i>	SPI	<i>L. spinicrassa</i>
DEN	<i>L. dendrophylla</i>	VER	<i>L. verrucarum</i>
SCA	<i>L. scaffii</i>	YOU	<i>L. youngi</i>

SHA	<i>L. shannoni</i>		
<i>Sous genre</i>	<i>Lutzomyia</i> (LUT)	<i>Groupe</i>	<i>Vexator</i> (VEX)
CRU	<i>L. cruciata</i>	HAR	<i>L. hartmanni</i>
DIA	<i>L. diabolica</i>	PRN	<i>L. peruensis</i>
GOM	<i>L. gomezi</i>	SAN	<i>L. sanguinaria</i>
LON	<i>L. longipalpis</i>	<i>Sous genre</i>	<i>Viannamyia</i> (VIA)
REN	<i>L. renei</i>	TUB	<i>L. tuberculata</i>

Genre *Phlebotomus*

<i>Sous genre</i>	<i>Adlerius</i> (ADL)	<i>Sous genre</i>	LAR (<i>continued</i>)
ARA	<i>P. arabicus</i>	PRF	<i>P. perfiliewi perfiliewi</i>
BAL	<i>P. balcanicus</i>	PTR	<i>P. perfiliewi transcaucasicus</i>
CHI	<i>P. chinensis</i>	TOB	<i>P. tobbi</i>
HAL	<i>P. halepensis</i>	<i>Sous genre</i>	<i>Paraphlebotomus</i> (PAR)
LND	<i>P. longiductus</i>	ALE	<i>P. alexandri</i>
NAQ	<i>P. naqbenius</i>	ANJ	<i>P. andrejevi</i>
SIM	<i>P. simici</i>	CAU	<i>P. caucasicus</i>
<i>Sous genre</i>	<i>Euphlebotomus</i> (EUP)	CHA	<i>P. chabaudi</i>
ARG	<i>P. argentipes</i>	SAE	<i>P. saevus</i>
<i>Sous genre</i>	<i>Larrousius</i> (LAR)	SER	<i>P. sergenti</i>
ACU	<i>P. aculatus</i>	<i>Sous genre</i>	<i>Phlebotomus</i> (PHL)
ARI	<i>P. ariasi</i>	BER	<i>P. bergeroti</i>
KAN	<i>P. kandelakii</i>	DUB	<i>P. duboscqi</i>
LNG	<i>P. longicuspis</i>	PAP	<i>P. papatasi</i>
LNP	<i>P. longipes</i>	SAL	<i>P. salehi</i>
MJM	<i>P. major major</i>	<i>Sous genre</i>	<i>Synphlebotomus</i> (SYN)
MJN	<i>P. major neglectus</i>	ANS	<i>P. ansarii</i>
MJS	<i>P. major syriacus</i>	CEL	<i>P. celiae</i>
MJW	<i>P. major wui</i>	GRO	<i>P. grovei</i>
ORI	<i>P. orientalis</i>	MAR	<i>P. martini</i>
PED	<i>P. pedifer</i>	ROS	<i>P. rossi</i>
PER	<i>P. perniciosus</i>	VAN	<i>P. vansomerena</i>

Tableau A.1.2

Codes ISO à utiliser dans la désignation des isolements de leishmanies provenant de pays ou territoires où il existe des cas autochtones démontrés ou présumés de leishmaniose

Ancien Monde			
Afghanistan	AF	Georgia	GE
Afrique du sud	ZA	Ghana	GH
Albanie	AL	Grèce	GR
Algérie	DZ	Guinée	GN
Allemagne	DE	Inde	IN
Angola	AO	Indonésie	ID
Arabie saoudite	SA	Irak	IQ
Argentine	AR	Iran, République islamique d'	IR
Arménie	AM	Israël	IL
Australie	AU	Italie	IT
Azerbaïdjan	AZ	Jamahiriya arabe libyenne	LY
Bangladesh	BD	Jordanie	JO
Bénin	BJ	Kazakhstan	KZ
Bosnie-Herzégovine	BA	Kenya	KE
Botswana	BW	Kirghizstan	KG
Bulgarie	BG	Koweït	KW
Burkina-Faso	BF	Liban	LB
Cambodge	KH	Macédoine	MK
Cameroun	CM	Malawi	MW
Centrafricaine (République)	CF	Mali	ML
Chine	CN	Malte	MT
Chypre	CY	Maroc	MA
Côte-D'Ivoire	CI	Mauritanie	MR
Croatie	HR	Monténégro	ME
Djibouti	DJ	Namibie	NA
Égypte	EG	Népal	NP
Émirats arabes unis	AE	Niger	NE
Espagne	ES	Nigeria	NG
Éthiopie	ET	Oman	OM
Fédération de Russie	RU	Ouganda	UG
France	FR	Ouzbékistan	UZ
Gabon	GA	Pakistan	PK
Gambie	GM	Palestine	PS

Portugal	PT	Tchad	TD
République arabe syrienne	SY	Togo	TG
République démocratique de Corée	KP	Tunisie	TN
République unie de Tanzanie	TZ	Turkménistan	TM
Roumanie	RO	Turquie	TR
Rwanda	RW	URSS	SU*
Sénégal	SN	Viet Nam	VN
Serbie	RS	Yémen	YE
Slovénie	SI	Yougoslavie	YU
Somalie	SO	Zaïre	ZR
Soudan	SD	Zambie	ZM
Sri Lanka	LK	Zimbabwe	ZW
Tadjikistan	TJ		
Nouveau Monde			
Argentine	AR	Guyane française	GF
Belize	BZ	Honduras	HN
Bolivie	BO	Martinique	MQ
Brésil	BR	Mexique	MX
Colombie	CO	Nicaragua	NI
Costa Rica	CR	Panama	PA
El Salvador	SV	Paraguay	PY
Equateur	EC	Pérou	PE
États-Unis d'Amérique	US	République dominicaine	DO
Guadeloupe	GP	Suriname	SR
Guatemala	GT	Trinidad et Tobago	TT
Guyana	GY	Venezuela	VE

* Ex-URSS, **ex-Zaïre (actuellement République démocratique du Congo)

Le formulaire de dépôt d'une souche de leishmanie est reproduit à la figure A1.1

Figure A1.1

Formulaire de renseignements pour le dépôt d'une souche de leishmanie dans une collection à des fins scientifiques

Centre/Laboratoire/ Collection

Code local :

Code OMS :

Origine

Personne ou laboratoire qui a isolé la souche :

Personne qui demande un typage :

Code attribué par la personne qui fournit la souche (trois lettres au maximum suivies d'un chiffre).....

Pays : Lieu :

Hôte :

Année de contamination : Année d'isolement :

***Souche humaine (si la réponse est positive, cocher la case)**

Prénom du patient* : Nom de famille* :

*Seules les initiales sont prises en compte

Âge : Sexe : Origine ethnique :

VIH+ Greffe d'organe Nature de la greffe : Autre :

Type d'infestation humaine :

Viscérale	<input type="checkbox"/>	Cutanée diffuse	<input type="checkbox"/>
Cutanée	<input type="checkbox"/>	LDPKA	<input type="checkbox"/>
Muqueuse	<input type="checkbox"/>	Autre	<input type="checkbox"/>

Nombre de lésions cutanées : une seule multiples Nombre :

Échantillons tissulaires originaux utilisés pour l'isolement :

1. Souche animale

Nom commun de l'espèce :

Type de l'infestation chez l'animal :

Viscérale Cutanée Muqueuse.....

Figure A1.1

Formulaire de renseignements pour le dépôt d'une souche de leishmanie dans une collection à des fins scientifiques (contd.)

2. Souche isolée sur un phlébotome

Espèce :

Localisation de l'infestation : Intestin antérieur..... Intestin moyen Intestin postérieur.....

Autre localisation :

Méthode d'isolement de la souche

Culture : Milieu utilisé : Croissance : Facile : Difficile :

Inoculation à un animal : Espèce :

Point d'inoculation : Type de l'infestation :

Observations :

.....

La ou les souches de leishmanies déposées dans la collection ne peuvent être fournies à la communauté scientifique dans un but de recherche scientifique qu'après une période de 3 ans.

Centres d'identification

La liste des centres auxquels des isolements de leishmanies peuvent être envoyés pour identification figure au tableau A1.3.

Tableau A1.3

Centres équipés pour l'identification des isolements de leishmanies et susceptibles d'accepter du matériel biologique à identifier

Pays	Laboratoire	Technique	
		Isoenzymes	ADN
Algérie	Service d'Éco-épidémiologie Parasitaire, Institut Pasteur d'Algérie, Annexe de Sidi Fredj, Dely Ibrahim, 16000 Alger	+	
Belgique	Unité de Parasitologie Moléculaire, Institut Prince Léopold de Médecine Tropicale, Nationalestraat 155, 2000 Antwerp		+
Brésil	Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Avenida Brazil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, CEP 21040	+	+

Colombie	Centro Internacional de Investigaciones Médicas*, Colciencias, Apartado Aéreo 5390, Cali	+	+
	Programma de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, Universidad de Antioquia, Calle 62 52 59, Medellin		+
Espagne	Servicio de Parasitología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, 28220 Majadahonda, Madrid	+	+
États-Unis d'Amérique	Division of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta	+	+
	Infectious Diseases Division, Walter Reed Army Institute of Research, Washington, DC	●	+
France	Laboratoire de Parasitologie, Centre National de Référence des Leishmania, 39 avenue Charles Flahault, 34295 Montpellier Cedex 5	+	+
Inde	Institute of Parasitology, Safdarjung Hospital Campus, New Delhi 110029	●	+
Israël	Département de Protozoologie, École de Médecine Hadassah, Université Hébraïque, B.P. 1172 , Jérusalem		+
Italie	Reparto di Malattie trasmesse da Vettori e Sanità Internazionale, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome	+	+
Pérou	Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 5045, Lima 100		+
Tunisie	Institut Pasteur de Tunis	+	+
	Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Pharmacie, Monastir, Tunisie	+	

*Peut également effectuer un typage au moyen d'anticorps monoclonaux

Annexe 2

Méthodes d'isolement et de cryoconservation des leishmanies¹⁰

Isolement des leishmanies

L'isolement *in vitro* présente certains avantages par rapport aux autres méthodes *in vivo*. Les cultures se positivent plus rapidement, souvent en 5 à 7 jours seulement, alors qu'il faut parfois des semaines ou des mois pour qu'une lésion apparaisse sur un animal. Les produits nécessaires sont moins coûteux et il est possible d'utiliser la cryoconservation pour les micro-organismes en culture, d'où un gain de temps et des économies de personnel. D'un autre côté, l'isolement *in vitro* présente aussi des inconvénients, à savoir le fait que certaines espèces du genre *Leishmania* sont extrêmement difficiles à cultiver et qu'il peut être difficile de réaliser des conditions stériles sur le terrain. Cela étant, une bonne organisation et un peu d'ingéniosité permettent tout de même de réunir des conditions convenables pour que l'isolement *in vitro* soit possible sur le terrain : on peut par exemple travailler à la flamme d'un réchaud à gaz de camping, voire à celle d'un briquet. Les surfaces du corps, chez l'Homme ou l'animal, au niveau desquelles on va isoler les micro-organismes doivent être nettoyées à fond avec de l'alcool ou un autre antiseptique, et il faut se servir d'instruments stérilisés.

L'injection des isoléments dans le coussinet plantaire de hamsters ou de souris réceptifs, puis le prélèvement d'échantillons 7 à 10 jours plus tard, en vue de leur inoculation dans un milieu de culture, conjuguent les avantages des méthodes *in vivo* et *in vitro*.

Quand les conditions sont défavorables, il faut recourir aux deux méthodes d'isolement ; s'il est indispensable de choisir une seule méthode sur le terrain, la préférence doit aller à une méthode *in vivo*. Cette dernière a pour principal avantage de ne pas exiger une asepsie rigoureuse ; son principal

¹⁰ D'après Evans, D., ed. *Handbook on isolation, characterization and cryopreservation of Leishmania*. Programme spécial Banque mondiale/OMS/PNUD de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, Genève, Organisation mondiale de la Santé.

inconvéniént tient à ce que toutes les espèces de leishmanies ne sont pas capables d'infester n'importe quel animal de laboratoire.

Leishmaniose cutanée humaine

Il faut prélever les échantillons de tissus au niveau des zones lésionnelles qui ont le plus de chances de contenir des leishmanies sous la forme amastigote. En général, le meilleur endroit est la marge gonflée et rubéfiée d'une lésion cutanée. Il existe plusieurs méthodes pour effectuer un prélèvement. On peut faire une biopsie en bordure de la lésion ; c'est la technique dermatologique classique qui ne nécessite habituellement qu'une anesthésie locale. On procède à l'excision de l'échantillon au moyen d'un petit scalpel ou à une exérèse à l'aide d'un emporte-pièce dermatologique. D'autres méthodes ne nécessitent pas non plus, en général, d'anesthésie locale : le frottis cutané après incision, la biopsie à l'aide d'une fraise de dentiste et la ponction à la marge de la lésion.

On opère comme suit : placer le prélèvement dans le milieu de culture. Si l'on utilise un milieu biphasique, il faut placer le prélèvement dans la fraction liquide. Si le fragment de tissu est de grande dimension, le presser contre la paroi interne du récipient de culture avec une grande aiguille stérile ou un instrument similaire. On peut aussi broyer le tissu avec un petit broyeur tissulaire stérile et inoculer le milieu de culture avec le liquide obtenu.

Leishmaniose viscérale humaine

Les isoléments sont généralement effectués sur des ponctions de moelle osseuse ou de rate mais on peut utiliser aussi du sang veineux. Les ponctions de moelle ou de rate ne doivent être pratiquées que par un personnel expérimenté et médicalement qualifié (voir l'annexe 4). À partir de ces prélèvements, on prépare des frottis que l'on colore puis que l'on inocule au milieu de culture ou à un animal de laboratoire.

Il peut se révéler très difficile de cultiver les micro-organismes obtenus chez des sujets atteints de leishmaniose viscérale. Dans la mesure du possible, il faut s'efforcer d'effectuer également une inoculation à un animal de laboratoire. Lorsqu'on tente de cultiver les leishmanies, il faut utiliser un milieu à base de gélose au sang - de préférence le milieu Novy-MacNeal-Nicolle (NNN) ou, à défaut, le milieu de l'United States Army Medical Research Unit (USAMRU) ou encore le milieu modifié de Tobie. Quelquefois, même lorsque l'isolement initial a bien marché, le micro-organisme risque de mourir au moment du repiquage. Cela se produit souvent, semble-t-il, quand l'isolement initial est réalisé dans un milieu riche comme le milieu USAMRU ou le milieu modifié de Tobie. On peut souvent y remédier par repiquage dans des milieux contenant moins d'éléments nutritifs, comme le milieu NNN ou

l'un des milieux semi-solides tels que le « sloppy Evans » ou le milieu semi-solide de Locke à la gélose au sang.

Isolement sur d'autres mammifères que l'Homme

Chien domestique

Ponction des ganglions lymphatiques. Les ganglions poplités sont presque toujours tuméfiés et parasités en cas de leishmaniose viscérale canine ; c'est à ce niveau que la plupart des prélèvements sont effectués à des fins diagnostiques. Quelquefois, la ponction est effectuée dans un ganglion lymphatique préscapulaire. On procède comme indiqué ci-dessous, le chien étant assis.

- Museler l'animal avec un bandeau non élastique de 50 mm de large, par exemple une ceinture en tissu, un bandage, etc. Attacher solidement le bandeau sous la mâchoire, puis une deuxième fois, derrière les oreilles.
- Coucher le chien sur le côté ; un aide doit lui maintenir fermement la tête.
- Couper puis raser le poil pour dénuder la peau au-dessus du ganglion. Badigeonner la peau ainsi dénudée en utilisant plusieurs tampons d'ouate imbibés d'alcool, jusqu'à obtention d'un tampon propre.
- Infiltrer la région péri-ganglionnaire avec 3 à 4 ml de lidocaïne à 1,0 % (anesthésique local).
- Palper le ganglion et l'immobiliser en le saisissant entre le pouce et l'index.
- Ponctionner le ganglion au moyen d'une aiguille de 50 mm (calibre 19) fixée sur une seringue contenant 1 ml de soluté physiologique additionné d'un antibiotique.
- Tirer le piston de la seringue et, sans lâcher le ganglion, retirer l'aiguille. La plonger ensuite dans une autre direction de manière à explorer toutes les parties du ganglion. Retirer définitivement la seringue et l'aiguille.
- Utiliser le contenu de la seringue pour ensemercer le milieu de culture, inoculer un animal de laboratoire ou préparer un frottis coloré.

Biopsie cutanée. La peau doit être soigneusement rasée et désinfectée avant l'exécution de la biopsie au scalpel ou à l'emporte-pièce.

Rongeurs sauvages

Chez les rongeurs sauvages, on peut trouver des leishmanies au niveau de la peau, qu'elle soit lésée ou apparemment saine ; l'atteinte viscérale n'est pas systématique.

- Examiner la peau avec soin car les lésions sont souvent peu évidentes.
- La peau est en général fortement contaminée par des champignons et des bactéries. Si l'animal est mort, frotter la peau à l'eau savonneuse et rincer abondamment à l'eau courante avant de raser le territoire choisi et de le badigeonner avec des tampons d'alcool. Dans le cas d'un animal vivant (généralement anesthésié), nettoyer à fond aussi bien les lésions que la peau apparemment saine à l'alcool, de préférence à plusieurs reprises sur une durée de 2 à 3 jours avant d'effectuer la biopsie.
- Dans le cas de lésions ulcérées, faire une biopsie au niveau de la peau sèche, au scalpel ou à l'emporte-pièce ; pour les lésions au niveau de l'oreille et pour la peau apparemment saine, se servir de ciseaux et de pinces.
- Placer le prélèvement tissulaire dans une boîte de Pétri contenant une solution saline stérile ou une solution saline tamponnée additionnée de proline contenant de la pénicilline à forte concentration (100 000 UI/ml).
- Éliminer les restes éventuels de fourrure en utilisant des instruments stériles.
- Laver le tissu restant dans plusieurs bains successifs de solution saline tamponnée additionnée de proline et de pénicilline (100 000 UI/ml).
- Découper le tissu en tranches très fines ou préparer un broyat à l'aide de broyeur pour tissus.
- Ensemencer le milieu de culture, inoculer un animal de laboratoire ou préparer des frottis colorés.

Isolement sur des vecteurs sauvages

La méthode utilisée pour l'isolement du parasite chez les insectes dépend de la possibilité de transporter ou non ces derniers vivants jusqu'au laboratoire. L'inoculation directe d'intestins de phlébotomes à un milieu de culture comporte un risque important de contamination par des champignons, de sorte que la méthode est particulièrement hasardeuse sur le terrain.

Isolement au laboratoire

- Bien rincer les phlébotomes avec une solution saline ou une solution saline tamponnée additionnée de proline.
- Placer chaque phlébotome dans une goutte de solution saline stérile et sur une lame également stérile, retirer l'intestin par dissection et l'examiner au microscope.

- Lorsqu'on découvre la présence de promastigotes dans l'intestin, on peut soit exprimer le contenu dans la solution saline utilisée pour la dissection et l'injecter directement dans le milieu de culture, soit immerger la totalité de l'intestin dans le milieu.

Une méthode plus sûre consiste à inoculer à un animal de laboratoire, par exemple un hamster, le contenu de l'intestin du phlébotome parasité et à isoler à nouveau des leishmanies chez cet animal.

Isolement sur le terrain

Lorsqu'il faut procéder à la dissection des phlébotomes sur le terrain, il est en général extrêmement difficile de réaliser un isolement *in vitro* par suite de problèmes de contamination bactérienne ou fongique des cultures. Il est possible d'obtenir un isolement en culture, mais cela exige une grande compétence. En principe, les isollements *in vivo* ont beaucoup plus de chances de réussir sur le terrain. On inocule directement les intestins parasités à un hamster au niveau du museau, des pattes ou de la cavité péritonéale. On procède ensuite comme indiqué ci-dessous.

Isolement in vivo

L'isolement *in vivo* consiste à inoculer le matériel biologique contenant des leishmanies à des animaux de laboratoire réceptifs, celui qui convient le mieux étant le hamster doré. On peut parfois se servir d'autres animaux, par exemple de diverses souches de souris de lignée pure (notamment des souris BALB/c) ou non, mais leur réceptivité aux différentes espèces de leishmanies n'est pas aussi uniforme que celle du hamster.

L'inoculation du hamster se fait par voie intradermique, au niveau du nez ou des faces dorsales des pattes arrières dans le cas des leishmanies dermatotropes ou par voie intrapéritonéale dans le cas des parasites responsables de la forme viscérale. Les leishmanies recueillies chez le hamster sont ensuite isolées en culture, par l'une des méthodes suivantes :

- Attendre qu'une lésion apparaisse (leishmaniose cutanée) au point d'inoculation et procéder ensuite à la mise en culture.
- Repérer exactement le point d'inoculation chez le hamster ; attendre 7 à 14 jours, puis sacrifier l'animal. Exciser les tissus au niveau du point d'inoculation et procéder à une culture tissulaire de la manière habituelle. Cette méthode a le net avantage de ne pas obliger à attendre l'apparition d'une lésion qui, dans le cas de certaines souches de *L. braziliensis*, peut prendre un an.
- Sacrifier l'animal et préparer des frottis colorés à partir du foie et de la rate. Si ces frottis se révèlent parasités, prélever aseptiquement des

fractions de tissus parasités et les utiliser pour ensemercer le milieu de culture.

Entretien des parasites aux laboratoires

Le bon choix du milieu de culture est particulièrement important lorsqu'on se propose d'entretenir une culture de leishmanies. Malheureusement, il est difficile de prévoir quelles sont les espèces qui se développent facilement dans un milieu donné. En cas de doute, choisir un ou plusieurs des milieux à base de gélose au sang qui sont décrits ci-dessous ; ils sont très utilisés aussi bien pour les espèces de leishmanies de l'Ancien que du Nouveau Monde.

Milieux biphasiques à base de gélose au sang

Milieu NNN : la gélose est préparée en faisant chauffer simultanément les ingrédients suivants dans un flacon : 1,4 g de gélose simple non nutritive, 0,6 g de NaCl et 90 ml d'eau distillée. Chauffer le contenu du flacon jusqu'à fusion de la gélose ; mélanger constamment, sinon la gélose attache au fond du flacon. Transvaser la quantité voulue de gélose fondue directement dans les récipients de culture. Stériliser la gélose en passant les tubes à l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes. Laisser la température de la gélose retomber à environ 50°C et ajouter du sang de lapin défibriné, prélevé aseptiquement, jusqu'à obtenir une concentration finale d'environ 15 %. Mélanger la gélose et le sang en maintenant les tubes et en les faisant rouler entre les deux mains. Placer les tubes en position inclinée jusqu'à ce que la gélose prenne, puis les redresser en position verticale et les mettre au réfrigérateur ou dans un mélange d'eau et de glace. La phase liquide est constituée par l'eau qui se condense au fond des tubes inclinés et il n'y a pas à en ajouter davantage. La quantité d'eau de condensation obtenue est beaucoup plus importante lorsqu'on met rapidement au réfrigérateur ou dans l'eau glacée les tubes de gélose inclinés qui viennent d'être préparés.

Milieu USAMRU (milieu à la gélose au sang « Difco ») : Il s'agit d'un milieu beaucoup plus riche que le NNN, qui est particulièrement utile pour isoler les leishmanies, par exemple *L. braziliensis*, qui ont de plus grandes exigences nutritionnelles. Pour préparer la phase solide, ajouter 4 g de base de gélose au sang « Bacto » (Difco) à 100 ml d'eau. La méthode est la même que pour le milieu NNN. Pour préparer la phase liquide, on procède également comme pour le milieu NNN. Si l'on a besoin de liquide supplémentaire, on peut ajouter quelques gouttes d'eau distillée stérile.

Milieu d'Evans/Tobie : Ce milieu biphasique enrichi est utilisé pour isoler toutes sortes d'espèces de leishmanies de l'Ancien et du Nouveau Monde. La phase solide est constituée de 0,3 g d'extrait de bœuf, de 0,5 g de peptone bactériologique, de 0,8 g de NaCl, de 2,0 g de gélose et on ajoute encore

100 ml d'eau distillée. Mélanger et chauffer les ingrédients dans un flacon comme pour le milieu NNN. Transvaser la gélose fondue dans des tubes à culture et passer à l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes. Laisser refroidir la gélose stérilisée jusqu'à environ 55°C, puis ajouter du sang de cheval défibriné (inactivé par chauffage à 56°C pendant 30 minutes) jusqu'à obtenir une concentration finale d'environ 15 %. Mélanger et préparer les tubes de gélose inclinés comme pour le milieu NNN. La phase liquide est une solution saline tamponnée additionnée de proline. Ajouter 0,2 à 0,3 ml de la phase liquide dans le tube de gélose incliné, immédiatement avant l'inoculation.

Remarque sur l'utilisation de sang autre que du sang de lapin dans un milieu biphasique : Il est assez fréquent que l'on ne dispose pas du sang de lapin nécessaire pour la préparation d'un milieu biphasique, par exemple le milieu NNN ou le milieu USAMRU. En pareil cas, on peut utiliser le sang d'un autre mammifère. On s'est déjà servi de sang de mouton, de cheval ou de sang humain, mais il serait intéressant d'essayer d'utiliser n'importe quel sang facile à se procurer. Lorsqu'on emploie du sang autre que le sang de lapin, il faut le défibriner ou le traiter par un anticoagulant, mais toujours l'inactiver systématiquement par la chaleur (56°C, 30 minutes) et augmenter la concentration de gélose dans le milieu en la portant à 2 %.

Contrôle de la stérilité de la gélose au sang: Incuber le milieu à la gélose au sang préparé extemporanément à 37°C pendant 24 h et en examiner la surface à la recherche de signes de croissance bactérienne. Éliminer immédiatement tout milieu qui serait contaminé.

Conservation : Conserver à 4°C ; lorsqu'on a besoin d'une phase liquide séparée, il faut l'ajouter immédiatement avant l'utilisation du milieu. Ce genre de milieu doit de préférence être utilisé dans la semaine. Il faut le rejeter après trois semaines de conservation à 4°C.

Milieu Drosophila de Schneider : Il s'agit d'un milieu liquide pour cultures de tissus d'insectes qu'on trouve dans le commerce et qui est très utilisé, moyennant l'addition de 100, 200 ou même 300 ml/litre de sérum de veau fœtal, pour l'isolement et la culture de leishmanies en grandes quantités. C'est un milieu très onéreux et qui donne parfois des résultats inégaux. Ajouter 10, 20 ou 30 ml de sérum de veau fœtal inactivé par la chaleur (56°C pendant 30 min) à 100 ml de milieu *Drosophila* de Schneider (modifié) additionné de L-glutamine.

Milieus pour l'entretien et la culture en grande quantité : Les milieux liquides conviennent mieux que les milieux biphasiques pour la culture de volumes importants. Le milieu MEM:FCS:EBLB est un milieu liquide riche en nutriments qui convient pour le développement (mais non pour l'isolement)

de pratiquement toute espèce de leishmanie. Il est constitué de 100 ml de milieu minimal essentiel d'Earle (modifié, autoclavable), de 3 ml de solution de bicarbonate de sodium à 75 g/l, de 5 ml de bouillon au lysat sanguin d'Evans et de 10 ml de sérum de veau fœtal inactivé par la chaleur. Les ingrédients du bouillon au lysat sanguin d'Evans sont les suivants : 1,5 g de tryptose, 1,0 g d'hydrolysate de caséine, 1,0 g d'infusion de foie, 0,15 g de L-proline, 0,68 g de KH_2PO_4 , 0,17 g de NaOH et 100 ml d'eau distillée. Ajouter, s'il y a lieu un peu de HCl ou de NaOH à 1 mol/l pour amener à un pH final de 7,3 à 7,4. Dissoudre les ingrédients solides dans l'eau distillée et stériliser par passage à l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes. Laisser refroidir puis ajouter 15 ml de lysat de sang préparé aseptiquement (le sang humain ou le sang d'équidés, d'ovins, de caprins ou de lapin donnent apparemment toute satisfaction) et défibriner ou conserver sous anticoagulant. Centrifuger à environ 3000 g pendant 10 minutes et éliminer la fraction liquide (sérum ou plasma). Laver le culot deux fois en le reprenant dans un volume égal de soluté isotonique stérile ou de solution saline tamponnée additionnée de proline et recentrifuger à 3000 g pendant 10 minutes. Lysér les érythrocytes lavés par addition d'un volume égal d'eau distillée stérile. Après avoir bien mélangé l'eau et les érythrocytes, se servir de ce mélange comme lysat de sang à ajouter au milieu. À ce stade, le milieu présente un aspect opalescent par suite de la présence, dans le lysat sanguin, de débris cellulaires ; clarifier par centrifugation dans des conditions d'asepsie à 15 000 g pendant au moins 30 minutes. Recueillir le surnageant limpide en veillant à ne pas perturber le culot. Après répartition en flacons, conserver à 4°C.

Les milieux semi-solides sont précieux comme milieux de transport et pour revivifier une culture défaillante.

Le milieu « *sloppy Evans* » a la composition suivante : 80 ml de solution saline tamponnée additionnée de proline, 0,1 g de peptone bactériologique, 0,03 g d'extrait de bœuf, 10 ml de culot d'érythrocytes de cheval lavés, 10 ml de sérum de veau fœtal inactivé par la chaleur et 0,3 g de gélose (simple, non nutritive). Mélanger tous les ingrédients (à l'exception du culot érythrocytaire et du sérum de veau fœtal) dans une fiole ou un flacon à bouchon fileté. Stériliser à l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes, laisser refroidir jusqu'à environ 50°C et ajouter le culot érythrocytaire et le sérum de veau fœtal ; mélanger soigneusement et répartir, pendant que la gélose est encore molle, dans des tubes stériles pour culture d'un modèle convenable.

Milieu semi-solide de Locke, à base de gélose au sang : la composition de la solution de Locke est la suivante : 9,2 g de NaCl, 0,24 g de CaCl_2 , 0,15 g de NaHCO_3 , 0,42 g de KCl, 1,0 g de D-glucose et 1000 ml d'eau distillée. La base de gélose au sang est constituée de 2,5 g de gélose (simple, non

nutritive) ,1,0 g de peptone bactériologique, 0,5 g de NaCl, et 100 ml d'eau distillée. Mélanger sept parties de solution de Locke et une partie de gélose au sang fondue ; amener le pH à 7,4 et passer à l'autoclave à 121°C pendant 15 minutes. Laisser refroidir jusqu'à environ 50°C et ajouter du sang de lapin défibriné jusqu'à obtenir une concentration d'environ 10 %. Mélanger soigneusement puis répartir dans des récipients stériles pour culture.

Cryoconservation des leishmanies

Dès que possible après leur isolement initial, il faut assurer la conservation des parasites. L'échantillon congelé est connu sous le nom de stabilat. Les leishmanies peuvent être conservées dans des congélateurs mécaniques (-70°C), dans des récipients contenant de la carboglace (dioxyde de carbone solide, à -76°C) ou dans de l'azote liquide (-196 °C). Chaque méthode a ses inconvénients : les congélateurs mécaniques peuvent tomber en panne et la source de courant électrique n'est pas toujours fiable ; l'utilisation d'azote liquide ou de carboglace implique un approvisionnement régulier et toujours disponible.

Les plus grandes précautions sont nécessaires pour éviter les brûlures cryogéniques et les accidents consécutifs à l'explosion des récipients, lorsqu'on congèle, entrepose ou décongèle les échantillons. Il faut porter en permanence des gants protecteurs et un masque recouvrant toute la face ou des lunettes de sécurité. Les tubes et ampoules congelés doivent être manipulés à l'aide de pinces à bout mousse.

Tenue des dossiers

La tenue des dossiers est d'une importance capitale. Il faut disposer d'un livre ou d'un tableau sur lequel on note tout ce qui a trait à la cryoconservation, avec des précisions sur les échantillons, leur emplacement dans la banque et un bref historique de chaque stabilat accompagné de son numéro de code international. Tous les tubes, ampoules et capillaires détenus par la banque doivent être étiquetés de façon claire ; il faut éliminer tout produit dont l'étiquette a disparu.

Il faut prendre note avec soin de tout ce qui sort de la banque. L'accès à la banque ne doit pas être libre. Une personne nommément désignée doit avoir la responsabilité générale de tout ce qui entre ou sort et du registre correspondant. Elle doit être la seule personne qui, avec l'aide d'un ou éventuellement de deux assistants, soit autorisée à avoir directement accès à la banque. Tous doivent être au courant du système utilisé pour tenir les dossiers.

Congélation

La congélation est un processus simple dans le cas des leishmanies et elle n'exige pas d'appareillage complexe. Elle s'opère lentement en présence d'un produit cryoprotecteur.

En procédant de manière aseptique, transvaser un volume déterminé de culture dans un tube en verre ou un autre récipient stérile, placé sur un lit de glace. Apparemment, les promastigotes qui se reproduisent activement par division vers le milieu de la phase de croissance logarithmique survivent mieux à la congélation et à la décongélation que les cellules qui ne sont pas en cours de division. L'idéal serait que les cultures soient congelées au moment où elles contiennent au moins 1 million de promastigotes par ml. Les stabilats où les promastigotes sont moins concentrés mettent plus longtemps à redonner une culture active. Ajouter un cryoprotecteur stérile : soit de la glycérine (stérilisée à l'autoclave) jusqu'à obtention d'une concentration de 7,5 - 10 % dans le volume final, soit du diméthylsulfoxyde filtré et stérilisé jusqu'à obtention d'une concentration finale de 0,5 - 7,5 %. Bien mélanger. Transvaser les échantillons additionnés de cryoprotecteur dans les récipients stériles où ils doivent être congelés. Il peut s'agir de tubes à congélation en plastique de 2 ml (38,0 x 12,5 mm) munis d'un bouchon fileté étanche, d'ampoules en verre dur scellées à la chaleur ou de capillaires en verre ou en plastique. Veiller à ne pas trop remplir les récipients en s'arrêtant aux deux tiers. Étiqueter les récipients et les fermer hermétiquement. Veiller à ce que les récipients de verre soient correctement scellés à la chaleur : à défaut, on risque une explosion violente au moment où ils seront décongelés après stockage dans l'azote liquide. Il est plus sûr d'entreposer les récipients de verre dans la phase vapeur, au-dessus de la surface de l'azote liquide mais il faut pour cela des enceintes réfrigérantes spéciales. Abaisser lentement la température des stabilats, à raison d'environ 1°C par minute. Plusieurs procédés sont possibles :

- Placer les récipients dans un gros récipient isolé, par exemple un tube en verre ou en métal entouré d'une chemise en polystyrène expansé ou en autre matériau isolant du même genre, d'environ 3 cm d'épaisseur. Laisser séjourner au congélateur à -70°C jusqu'au lendemain.
- Ramener la température des échantillons à 4°C et les maintenir à cette température pendant au moins 1 heure ; on peut les laisser jusqu'au lendemain si c'est nécessaire. Mettre ensuite les échantillons au congélateur à -20°C pendant 24 h puis dans un autre congélateur à -70°C pendant au moins 24 heures. Ils peuvent être conservés en permanence à cette température ou bien être soit immergés dans l'azote liquide (-196°C), soit placés sur carboglace (-76°C).

- Placer les récipients dans un vase spécial qui s'adapte à l'ouverture d'un vase Dewar à azote liquide ; la congélation s'effectue lentement, en 24 h, dans la phase vapeur surmontant l'azote liquide.
- On peut aussi se servir d'un congélateur programmable lorsqu'on en dispose. Dans ce cas, la vitesse de refroidissement est de 1°C par minute de 25 à 2°C, puis de 5°C par minute de 2 à -18°C et de 10°C par minute de -18 à -70°C et au-dessous.

Transporter rapidement les récipients avec le stabilat qu'ils contiennent jusqu'à l'endroit d'entreposage définitif, en veillant à ce qu'ils ne se réchauffent pas pendant le transport.

Avant d'éliminer les cultures à partir desquelles on a préparé les stabilats, prélever un récipient par isolement et le faire décongeler. La mise en culture du contenu permet de contrôler la viabilité du stabilat. Si l'on ne constate aucune croissance, refaire un stabilat à partir de la culture originale.

Annexe 3

Définitions des cas recommandées par l'OMS

Leishmaniose viscérale

Description clinique

Maladie dont les principaux symptômes consistent en une fièvre prolongée et irrégulière, une splénomégalie et une perte de poids. Dans les zones d'endémie palustre, il faut suspecter une leishmaniose viscérale lorsque la fièvre se prolonge pendant plus de 2 semaines et que le malade ne réagit pas aux antipaludéens (compte tenu de la possibilité d'un paludisme pharmacorésistant).

Critères biologiques de diagnostic

- examen parasitologique positif (frottis colorés de moelle osseuse, de rate, de foie, de ganglions lymphatiques, de sang ou encore culture du parasite à partir d'un prélèvement par biopsie ou ponction) ; et
- examen sérologique positif (immunofluorescence, test immunoenzymatique ELISA, antigène rK39, agglutination directe) ;
- résultat positif à la PCR ou techniques du même genre.

Classification du cas selon la définition opérationnelle de l'OMS

On considère comme un cas de leishmaniose viscérale un sujet qui présente un certain nombre de signes cliniques (principalement une fièvre prolongée et irrégulière, une splénomégalie et une perte de poids) et dont la maladie est confirmée par des examens parasitologiques et/ou sérologiques.¹¹

¹¹ OMS. *Normes recommandées par l'OMS pour la surveillance*, deuxième édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999.

Leishmaniose dermique post-kala-azar (LDPKA)

Un effort particulier doit être fait pour dépister la LDPKA car les sujets qui en sont atteints ne présentent que des manifestations cutanées et ne se rendent généralement pas dans un dispensaire ou bien se contentent de consulter un dermatologue. On peut confondre une LDPKA avec une lèpre paucieu multibacillaire. Les lésions cutanées peuvent également faire penser à d'autres affections de la peau.

*Classification du cas*¹²

LDPKA probable : malade originaire d'une zone où le kala-azar est endémique et qui présente des macules, papules, plaques ou nodules hypopigmentés multiples sans perte de sensibilité.

LDPKA confirmée : malade originaire d'une zone où le kala-azar est endémique, qui présente des macules, papules, plaques ou nodules hypopigmentés multiples et dont l'examen d'un frottis après incision ou d'une biopsie a montré la présence de parasites ou a donné un test PCR positif.

Leishmaniose cutanée

Description clinique

Présence d'une ou de plusieurs lésions, habituellement sur les parties découvertes du corps : elles sont le plus souvent localisées au niveau de la face, du cou, des bras et des jambes. Il apparaît au point d'inoculation un nodule qui peut grossir et évoluer vers une ulcération indolore. La lésion reste à ce stade pendant un temps plus ou moins long avant de guérir en laissant ordinairement derrière elle une cicatrice déprimée. Il existe d'autres formes atypiques. Chez quelques malades, certaines souches peuvent se disséminer et provoquer des lésions au niveau des muqueuses. Ces séquelles concernent les tissus rhinopharyngés et peuvent être défigurantes.

Critères biologiques de diagnostic

- examen parasitologique positif (frottis coloré ou culture à partir de la lésion)
- uniquement dans le cas d'une leishmaniose cutanéomuqueuse : examen sérologique positif (immunofluorescence ou test ELISA)

¹² OMS/SEARO. *Indicator toolkit for the visceral leishmaniasis elimination initiative*. New Delhi, 2010.

Classification du cas selon la définition opérationnelle de l'OMS¹³

On considère comme un cas de leishmaniose cutanée un sujet qui présente un certain nombre de signes cliniques (lésions cutanées ou au niveau des muqueuses) et dont le diagnostic est confirmé par un examen parasitologique (frottis ou culture positifs) et/ou, uniquement dans le cas d'une leishmaniose cutanéomuqueuse, par un examen sérologique.

¹³ OMS. *Normes recommandées par l'OMS pour la surveillance*, deuxième édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1999, WHO/CDS/CSR/ISR/99.2.

Annexe 4

Ponction de rate et cotation des parasites : mode opératoire

Une ponction splénique ne doit être effectuée que si les conditions suivantes sont réunies :

- Absence de contre-indications cliniques :
 - signes d'hémorragie active (par ex. épistaxis, rectorragie, ecchymoses)
 - ictère (marqueur potentiel d'un dysfonctionnement hépatique)
 - grossesse
 - rate à peine palpable
 - mauvais état général (par ex. choc cardiovasculaire, altération de la conscience)
- Absence de contre-indications biologiques :
 - anémie sévère (taux d'hémoglobine $\leq 5\text{g/l}$)
 - écart du temps de Quick par rapport à la valeur témoin $> 5\text{ s}$
 - taux de plaquettes $< 40\ 000/\text{ml}$
- Possibilité d'effectuer rapidement une transfusion sanguine en cas d'hémorragie

Deux facteurs conditionnent la sécurité de l'opération : la rapidité, l'aiguille restant en place à l'intérieur de la rate pendant moins de 1 seconde et la précision, c'est-à-dire que les axes d'entrée et de sortie de l'aiguille de ponction doivent être identiques pour éviter de déchirer la capsule splénique. La marche à suivre est la suivante :

1. Nettoyer trois lames de verre et y apposer une étiquette portant le nom du malade, la date et la mention « ponction de rate ». Tenir les milieux de culture prêts (s'ils sont disponibles) et y porter les mêmes indications que sur les lames. Fixer à une seringue de 5 ml une aiguille de

32 x 0,8 mm (*calibre 21*). Disposer tout ce matériel sur une table au lit du malade.

2. Expliquer au malade le déroulement de l'opération. Vérifier à nouveau l'ensemble des contre-indications cliniques et biologiques. Palper la rate et en dessiner les contours sur l'abdomen du malade. Pour des raisons de sécurité, la rate doit être palpable à au moins 3 cm au-dessous du rebord costal à l'expiration. Utiliser un tampon imbibé d'alcool pour nettoyer la peau au point de ponction et laisser sécher la peau.
3. Prendre l'aiguille de 0,8 mm de calibre, fixée à la seringue de 5 ml, et l'enfoncer légèrement de façon à seulement franchir le revêtement cutané à égale distance des bords de la rate, 2 à 4 cm au-dessous du rebord costal. Orienter l'aiguille à 45° par rapport à la paroi abdominale, dans le sens crânien. La ponction proprement dite s'effectue comme suit : actionner le piston de la seringue en l'amenant à peu près au niveau du trait de 1 ml de façon à exercer une aspiration et, sans marquer d'arrêt, enfoncer l'aiguille dans la rate sur toute sa longueur puis la retirer entièrement en maintenant constamment l'aspiration.
4. Dans le cas d'un jeune enfant qui n'arrête pas de bouger, on le fera immobiliser par deux aides (en lui faisant mettre les bras croisés, en relevant sa chemise de manière à l'empêcher de voir et en lui maintenant solidement le bassin). Effectuer la ponction en utilisant les mêmes repères, angles et mode d'aspiration que sous 3. ci-dessus, en un seul mouvement rapide. L'insertion de l'aiguille doit être synchronisée avec la respiration du petit malade de façon à intervenir à un instant où le diaphragme est immobile : si l'enfant pleure, on opérera à un moment où la respiration est bloquée en fin d'expiration. En procédant ainsi, on recueille seulement une quantité infime de matériel splénique mais cela suffit pour la culture et les frottis.
5. Si l'on dispose d'une culture : *tirer lentement* le piston de manière à le ramener au trait des 2 ou 3 ml et, en veillant à la stérilité des opérations, *pousser rapidement* le piston de façon à expulser le contenu de la seringue sur les parois latérales du tube. Si nécessaire, répéter une ou deux fois l'opération jusqu'à ce que du matériel splénique soit visible dans le tube. Reboucher le tube et le retourner pour entraîner le matériel splénique qui était déposé sur la paroi. Recommencer l'opération pour le deuxième tube de milieu de culture. Il est essentiel de travailler dans des conditions d'asepsie d'un bout à l'autre de l'opération.
6. Chasser doucement sur les lames de verre le reste du matériel biologique, en plaçant l'extrémité de l'aiguille au contact de la lame. Répartir immédiatement de façon uniforme avec l'aiguille, en effectuant un mouvement rectiligne et non circulaire. Le frottis doit être

légèrement plus mince que dans la technique de la goutte épaisse utilisée pour la recherche des plasmodies. Retirer l'aiguille et se servir de son extrémité pour recueillir un supplément de matériel biologique à la pointe de la seringue et l'étaler sur les lames. Si du matériel biologique reste fixé à l'extrémité du piston, on le fera tomber directement sur la lame en tapotant avant de l'étaler. Laisser les lames sécher.

7. Incrire l'heure de la ponction sur la fiche du malade ainsi que l'instruction suivante : « Enregistrer le pouls et la tension artérielle toutes les demi-heures pendant 4 h, puis toutes les heures pendant les 6 h suivantes. Le malade doit rester alité pendant 12 h ». S'assurer que le malade a bien compris les instructions. Indiquer la mode opératoire suivi dans le dossier et signer.
8. Apporter les lames (et le milieu) au laboratoire. Les lames sont colorées au Giemsa comme pour un étalement mince pratiqué pour une recherche du paludisme, et examinées avec un microscope muni d'un objectif à immersion. La densité parasitaire est notée conformément au système de cotation ci-dessous :¹⁴
 - 6+ : > 100 parasites par champ (avec un oculaire de 10x et un objectif à immersion de 100x)
 - 5+ : 10 -100 parasites par champ
 - 4+ : 1-10 parasites par champ
 - 3+ : 1-10 parasites pour 10 champs
 - 2+ : 1-10 parasites pour 100 champs
 - 1+ : 1-10 parasites pour 1000 champs
 - 0 : 0 parasite pour 1000 champs

La cotation de la densité parasitaire est intéressante à plusieurs égards. Elle accroît la sensibilité de la recherche du parasite, fournit une mesure objective de la rapidité de réaction au traitement, permet de distinguer rapidement les sujets qui répondent lentement ou pas du tout au traitement et donne une idée de la charge parasitaire, ce qui est utile pour les travaux de recherche.

¹⁴ D'après Chulay JD, Bryceson AD. Quantitation of amastigotes of *Leishmania donovani* in smears of splenic aspirates from patients with visceral leishmaniasis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1983 ; 32 :475-9.

Annexe 5

Exécution du test de diagnostic rapide rK39¹⁵

L'intérêt d'un test de diagnostic rapide de la leishmaniose viscérale tient à sa simplicité. Un test de ce genre utilisant l'antigène rK39 est commercialisé sous plusieurs marques. Les utilisateurs doivent toujours lire attentivement la notice d'emballage et se conformer aux instructions du fabricant. C'est particulièrement important eu égard à la nature de l'échantillon utilisé : sérum ou sang complet. En effet, certaines marques de ce test ne sont utilisables que sur du sérum alors que d'autres ne le sont que sur du sang complet prélevé par ponction digitale.

Marche à suivre

Toujours s'en tenir aux spécifications indiquées par le fabricant.

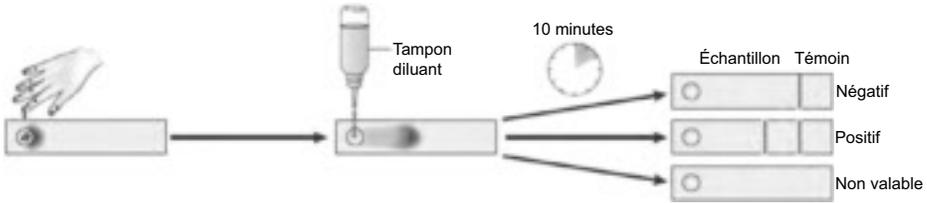
En règle générale, la marche à suivre est la suivante (figure A5.1) :

1. Extraire la bandelette réactive de son sachet et la placer sur une surface plane
2. Déposer la quantité indiquée d'échantillon (sérum ou sang prélevé par ponction digitale) sur le tampon absorbant qui se trouve au bas de la bandelette
3. Ajouter le volume indiqué du tampon qui est joint à l'emballage
4. Lire le résultat au bout de 10 à 20 minutes, selon les instructions du fabricant

¹⁵ Programme spécial Banque mondiale/OMS/PNUD/UNICEF de recherche et de formation concernant les maladies tropicales. *The use of visceral leishmaniasis rapid diagnostic tests*. Deuxième édition. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2008.

Figure A5.1

Marche à suivre pour l'exécution du test rapide rK39



Avec certaines marques, la marche à suivre est un peu différente, par exemple :

1. Prendre un tube à essai ou une plaque microtitre avec cupules à fond en U
2. Verser le volume indiqué de tampon dans le tube ou la cupule
3. Introduire le volume indiqué d'échantillon (sang ou sérum) dans le tube ou la cupule
4. Plonger la bandelette réactive dans le mélange tampon/échantillon
5. Lire le résultat au bout de 10 à 20 minutes, selon les instructions du fabricant

Précautions à prendre pour un usage optimal des tests de diagnostic rapide :

- Il faut disposer d'un plan de prise en charge bien établi en vue de la conduite à tenir selon que le résultat est positif ou négatif
- Manipuler le sang et autres liquides biologiques en respectant les règles et précautions habituelles en matière de sécurité biologique
- Veiller à ce que les conditions de stockage soient correctes
- Ne pas utiliser un nécessaire de test endommagé ou ayant dépassé la date de péremption
- Respecter rigoureusement les instructions du fabricant
- Exécuter le test dans l'heure qui suit son extraction du sachet
- Lire les résultats dans le délai indiqué par le fabricant
- Ne pas réutiliser un test

Interprétation du test

Résultat positif : Si l'on voit apparaître à la fois la ligne du témoin et la ligne de l'échantillon, cela signifie que l'échantillon examiné contient des

anticorps dirigés contre l'antigène leishmanien recombinant rK39. On considérera que le résultat est positif même si la ligne est peu marquée.

Résultat négatif : Si l'on ne voit apparaître que la ligne du témoin, il n'y a pas d'anticorps dirigés contre l'antigène leishmanien recombinant rK39 dans l'échantillon.

Résultat non valable : Si la ligne du témoin n'apparaît pas, il faut refaire le test avec une nouvelle bandelette sur un autre échantillon fraîchement prélevé sur le malade.

Avantages et inconvénients du test rK39

Avantages

- Facile à exécuter avec un minimum de formation.
- Il n'est pas nécessaire de disposer d'un laboratoire.
- Peut être exécuté sur du sang complet obtenu par ponction digitale, sur du sérum ou du plasma.
- Les nécessaires peuvent être transportés et stockés à la température ambiante (jusqu'à 30°C)
- Le résultat est obtenu en 10 à 20 minutes.

Inconvénients

- Ne permet pas de distinguer une maladie évolutive d'une rechute chez un cas qui a déjà été traité. L'interprétation du test doit donc toujours s'accompagner de la définition du cas clinique.
- Chez les malades présentant une infection par le VIH à un stade avancé, un résultat négatif ne permet pas d'exclure une leishmaniose viscérale.

Annexe 6

Coût des médicaments actuellement utilisés pour le traitement de la leishmaniose

Tableau A6.1
Liste de prix (janvier 2010)

Composé	Nom commercial et fabricant	Remarques sur les prix ^a
Amphotéricine B (désoxycholate d')	Noms variables selon les pays	Variables mais le prix médian est de 7,5 US \$ pour un flacon de 50 mg ^b
Amphotéricine B liposomique	AmBisome®, Gilead, USA un seul fournisseur	Prix négocié par l'OMS US \$ 18 par flacon de 50 mg ^c
Miltéfosine	Impavido®, Paladin, Canada un seul fournisseur	Prix négociés par l'OMS : ^d Adultes : € 45,28-54,92 pour 56 (50 mg) gélules Enfants : € 34,36-39,3 pour 56 (10 mg) gélules
Paromomycine	Paromomycine, Gland Pharma, Inde, un seul fournisseur	Prix approximatif, US \$ 15 pour une cure de 21 jours (adulte)
Stibogluconate de sodium (SSG)	Pentostam®, GSK	66,43 GBP par flacon de 100 ml, 100 mg/ml ^e
Stibogluconate de sodium (générique)	SSG, Albert David, Inde un seul fournisseur	€ 5,65 par flacon de 30 ml à 100 mg/ml ^f
Méglumine (antimoniote de)	Glucantime®, Aventis un seul fournisseur	Prix négocié par l'OMS : US \$ 1,2 par flacon de 5 ml à 81 mg/ml

^a Prix indiqué par les fabricants dans la monnaie mentionnée initialement.

^b UNICEF. *Sources et prix d'une sélection de médicaments pour les enfants*, deuxième édition, 2010.

^c Prix valables jusqu'à décembre 2010. Le prix sera revu chaque année, avec un maximum de US \$ 20 par flacon.

^d Le prix dépend de l'importance de la commande.

^e Prix indiqué dans le British Formulary 59

^f Valable pour les gouvernements, les organisations des Nations Unies et les organisations non gouvernementales. Des informations sur l'accessibilité des médicaments aux prix négociés par l'OMS sont disponibles sur le site www.who.int.

NB : Les prix donnés par les fabricants dans les monnaies indiquées sont maintenus pour éviter tout risque de variation.

Tableau A6.2

Prix du traitement contre la leishmaniose viscérale (janvier 2010)

Composé	Schéma thérapeutique	Coût du médicament en US \$ ^a
L-Amb 10 mg/kg	1 jour	126
L-Amb 20 mg/kg	2-4 jours	252
Amphotéricine B (désoxycholate) 1 mg/kg (un jour sur deux)	30 jours	20
MF 100 mg/jour	28 jours	65-150
PM 15 mg/kg/jour	21 jours	15
SSG 20 mg/kg/jour	30 jours	55,8
MA 20 mg/kg/jour	30 jours	59,3
L-Amb 5 mg/kg + MF 100 mg/jour	8 jours	88,2 – 109,5
L-Amb 5 mg/kg + PM 15 mg/kg/jour	11 jours	79
MF 100 mg/jour + PM 15 mg/kg/jour	10 jours	30,2 – 60,7
(SSG 20 mg + PM 15 mg)/kg/jour	17 jours	44

^a Pour un malade de 35 kg. Les calculs relatifs au SSG et à la MF sont basés sur un taux de change de 1 € pour 1,41 US \$ (28 janvier 2010). La fourchette de prix de la miltéfosine dépend de l'importance de la commande. Le prix est calculé pour le SSG générique.

L-Amb = amphotéricine B liposomique ; MF = miltéfosine, PM = paromomycine, SSG = stibogluconate de sodium, MA = antimoniante de méglumine.

Tableau A6.3

Prix du traitement contre la leishmaniose cutanée (janvier 2010)

Composé	Schéma thérapeutique	Coût du médicament en US \$ ^a
SSG par voie générale, 20 mg/kg/jour	20 jours	37,2
SSG par voie intralésionnelle ^b	jusqu'à guérison de la lésion	12
MA par voie générale, 20 mg/kg/jour	20 jours	39,5
MA par voie intralésionnelle ^b	jusqu'à guérison de la lésion	13,2
Pentamidine	jusqu'à 4 mois	Gratuit (programme de dons)

^a Pour un malade de 35 kg. Les calculs relatifs au stibogluconate de sodium sont basés sur un taux de change de 1 € pour 1,41 US \$ (28 janvier 2010). Le prix est calculé pour le SSG générique.

^b On estime que le coût du traitement intralésionnel est habituellement égal au tiers du traitement par voie générale. SSG = stibogluconate de sodium, MA = antimoniante de méglumine.

Le rapport fait des recommandations concernant de nouveaux schémas thérapeutiques contre les leishmanioses viscérale et cutanée, l'utilisation de tests de diagnostic rapide, la prise en charge détaillée de la co-infection leishmaniose-VIH et la prise en considération de facteurs sociaux et liés aux changements climatiques en tant que facteurs de risque de propagation accrue.

Au nombre des recommandations relatives à la recherche figurent l'approfondissement des connaissances épidémiologiques et des études cliniques pour remédier au manque de schéma thérapeutique reposant sur des données probantes pour les formes cutanée et muco-cutanée de leishmaniose et la leishmaniose cutanée post kala-azar (LCPKA).

Ce rapport contient des indications claires sur la mise en oeuvre des recommandations et devrait également sensibiliser davantage à la charge mondiale de la leishmaniose et au fait que la maladie est trop souvent oubliée. Il énonce des orientations pour la formulation de programmes de lutte contre la maladie et élabore des approches stratégiques à cet égard. Les travaux du Comité tiennent compte des données scientifiques les plus récentes et des autres faits nouveaux pertinents dans le domaine de la leishmaniose, que les états membres pourront prendre en considération lors de la définition de programmes nationaux et de la prise de décisions de santé publique.

ISBN 978 92 4 220949 5

