

Leishmanioses

Actualités 2012

Professeur Pierre Aubry. Mise à jour le 11/10/2012

1. Généralités

Les leishmanioses sont des parasitoses dues à des protozoaires du genre *leishmania*, ayant en commun :

- l'épidémiologie : transmission par un diptère, le phlébotome,
- la physiopathologie : les leishmanies infectent les phagocytes mononucléaires (macrophages) de l'hôte,
- la thérapeutique : les mêmes médicaments sont actifs.

Il y a trois types de leishmanioses : les leishmanioses viscérales ou Kala-azar, mortelles en l'absence de traitement, les leishmanioses cutanées localisées, ou diffuses, et les leishmanioses cutanéomuqueuses.

Les leishmanioses sont présentes dans les zones tropicales et subtropicales de 88 pays, dont 72 pays en développement. 350 000 000 personnes sont exposées. Les zones d'endémie sont l'Europe du sud et de nombreux pays d'Afrique de l'est, d'Asie du sud, d'Amérique du sud. La prévalence mondiale est estimée à 12 millions de cas. L'incidence des leishmanioses est en augmentation dans le monde. Un million à 1 500 000 nouveaux cas par an pour la leishmaniose cutanée, 250 000 à 300 000 nouveaux cas pour la leishmaniose viscérale avec 50 000 décès par an dont 70% d'enfants. Six pays recensent 90% des cas de leishmaniose viscérale : Inde, Bangladesh, Népal, Soudan, Soudan du sud et Brésil. Cette situation alarmante résulte de l'augmentation de la transmission vectorielle et pour la leishmaniose viscérale de l'augmentation du réservoir humain lié à l'infection à VIH/Sida.

L'intérêt actuel de l'étude des leishmanioses est double :

- la co-infection leishmaniose/infection à VIH/Sida, essentiellement leishmaniose viscérale, maladie émergente en Europe du sud, en Asie du sud et dans la Corne de l'Afrique (association leishmaniose viscérale/dénutrition/infection à VIH/Sida).
- le changement du profil épidémiologique des leishmanioses viscérale et cutanée : augmentation du nombre de cas, extension géographique, émergence de nouveaux foyers, éclosion d'épidémies sont rapportées dans des pays où la co-infection leishmaniose/VIH est rare (Algérie, Tunisie).

Les leishmanioses sont des maladies émergentes chez les voyageurs.

2. Rappel épidémiologique

2.1. Les parasites : les leishmanies. Ce sont des protozoaires flagellés. Il y a différentes espèces de morphologie identique : la méthode de référence pour différencier les espèces (analyse des iso enzymes) nécessite un laboratoire très spécialisé. Deux stades évolutifs : stade promastigote dans le tube digestif du phlébotome, stade amastigote intracellulaire chez l'hôte vertébré.

2.2. L'agent vecteur : le phlébotome. C'est un petit diptère de 2 à 3 mm, capable de passer les mailles d'une moustiquaire. La femelle hématophage pique aussi bien l'homme que les animaux. Elle a besoin de sang pour le développement de ses œufs. Les phlébotomes se mettent le jour à l'abri de la lumière et du vent et deviennent actifs la nuit.

2.3. Le cycle

- chez l'humain et les animaux : le parasite est dans les cellules du SRH sous forme amastigote;
- chez le phlébotome femelle, le parasite est sous forme promastigote. La transmission homme malade à homme sain se fait par piqûre ou écrasement du phlébotome.

2.4. La géographie

- leishmaniose viscérale : cinq foyers ; indien, méditerranéen, chinois, américain (Brésil), africain (foyers est africain, avec quelques cas en dehors des foyers traditionnels (Cameroun),

- leishmaniose cutanée : trois foyers ; méditerranéen, américain, africain,
- leishmaniose cutanéomuqueuse : un seul foyer américain.

La leishmaniose cutanée se dissémine en Europe à partir de ses foyers méditerranéens. Les phlébotomes ont été trouvés très au nord de leurs territoires habituels (Allemagne).

3. La Leishmaniose Viscérale (LV) ou Kala-azar.

Elle s'observe après piqûre infestante du phlébotome ou transmission transplacentaire ou transmission par le sang (seringues). L'homme adulte développe rarement la maladie. Il élimine rapidement les parasites et les cas humains de LV ne concernent que les sujets aux défenses immunologiques amoindries et restent sporadiques.

Jusqu'à la fin des années 1970, la LV dans le sud de l'Europe était majoritaire chez le petit enfant de 1 à 3 ans. Ceci est toujours vrai dans le Maghreb où 90% des cas sont pédiatriques, réalisant le classique Kala-azar méditerranéen infantile. Des cas de plus en plus nombreux sont observés depuis les années 1980 chez des sujets adultes immunodéprimés. En effet, la LV nécessite une parfaite coopération cellulaire entre le système monocytes - macrophages et les lymphocytes, particulièrement les lymphocytes CD4 +.

3.1. Réservoirs de parasites

Ce sont les animaux sauvages et domestiques (en particulier les chiens errants) ; les commensaux (rats) ; les hommes.

Il y a deux entités :

- la forme zoonotique, avec le chien comme principal réservoir de parasites (Bassin méditerranéen, Moyen Orient, Brésil). Leishmanie en cause : *L. infantum*,
- la forme anthroponotique, où l'homme est la seule source d'infection pour le vecteur (Inde, Soudan). Leishmanie en cause : *L. donovani*.

3.2. Clinique

Le tableau clinique de la leishmaniose viscérale est complet et de diagnostic facile chez l'enfant.

3.2.1. Incubation de durée variable : 3 à 6 mois (de 10 jours à 3 ans).

3.2.2. Invasion progressive : 2 à 3 semaines. C'est une fièvre irrégulière 37,8-38,5°C posant le diagnostic d'une fièvre.

3.2.3. Etat

Fièvre désarticulée avec splénomégalie volumineuse, dépassant l'ombilic chez l'enfant (signe précoce et fréquent), hépatomégalie, micropolyadénopathies, anémie (pâleur vieille cire), atteinte marquée de l'état général avec amaigrissement.

3.2.4. Evolution

- spontanée : chronique, mortelle en plusieurs mois, voire plusieurs années, avec le risque de surinfections bactériennes, broncho-pulmonaires et intestinales.
- traitée : favorable si traitement précoce et en l'absence d'immunodépression.

3.3. Formes cliniques de la LV

3.3.1. La LV de l'adulte.

La présentation est moins évocatrice : la fièvre et la splénomégalie peuvent manquer ou la splénomégalie être modérée. L'anémie est le signe le plus fréquent, mais est souvent discrète.

3.3.2. La forme cutanée post-kala-azar

C'est une complication immunologique qui se produit chez une minorité de patients atteints de LV, décrite en Inde, due à *L. donovani*. Il s'agit d'une éruption maculeuse, maculo-papuleuse ou nodulaire chez un patient guéri et qui, par ailleurs, se porte bien. Mais les parasites sont présents dans les lésions cutanées, nécessitant un traitement étiologique. Le diagnostic différentiel est la lèpre lépromateuse).

3.3.3. Les co-infections LV/ sida

Les co-infections à Leishmania/VIH sont apparues du fait de la superposition croissante des deux maladies, la pandémie de VIH/Sida atteignant les zones rurales et la leishmaniose viscérale devenant de plus en plus suburbaine. Des co-infections sont signalées dans 33 pays, en particulier dans le sud de l'Europe (Espagne, France, Italie et Portugal), les toxicomanes par voie IV représentant la principale population à risque. Mais, les cas de co-infections augmentent en Afrique de l'Est (Ethiopie) et dans le sous-continent indien où l'homme est la seule source d'infection pour le phlébotome vecteur, d'où le risque que représente les patients co-infectés comme réservoirs, en raison de la présence et de l'abondance des leishmanies dans leur sang périphérique. La co-infection LV/Sida est

observée chez des adultes entre 30 et 45 ans, avec une nette prédominance masculine. Elle comporte des localisations inhabituelles : digestive, pulmonaire, cutanée (lésions nodulaires ou ulcérées) traduisant la diffusion polyviscérale du parasite en l'absence de contrôle immunitaire de l'hôte.

Le dépistage du VIH doit être proposé à tous les patients atteints de LV.

3.3.4. La LV selon la géographie

La LV de l'Afrique de l'est survient par vagues épidémiques dont le développement est favorisé par la faiblesse des infrastructures sanitaires, les déplacements massifs de population non immune et l'épidémie de VIH/Sida.

La LV d'Asie du sud-est affecte un plus grand nombre de personnes, mais est relativement plus bénigne qu'en Afrique de l'est et est plus sensible aux médicaments (sauf aux antimonies).

3.4. Diagnostic

La LV, surtout la LV de l'adulte, pose des problèmes de diagnostic clinique différentiel : tuberculose extra pulmonaire, brucellose, fièvre typhoïde, ...

Le diagnostic est biologique :

3.4.1. Non spécifique : tricytopenie avec anémie, leuconéutropénie, thrombopénie ; VSH très accélérée > 100 mm à la 1^{ère} heure; hyperprotidémie et hypergammaglobulinémie polyclonale.

3.4.3. Spécifique direct, parasitologique et moléculaire :

- mise en évidence des formes amastigotes au microscope, après coloration au MGG du frottis médullaire (prélèvement au niveau du sternum chez l'adulte, de la crête iliaque chez l'enfant), dans le sang périphérique après leuco centrifugation avec concentration ou à d'autres niveaux : biopsie cutanée, biopsies digestives, lavage bronchoalvéolaire chez le VIH positif,

- cultures sur milieux spécialisés (N.N.N [Novy, Mc Neal, Nicole], Schneider). Le parasite est en culture sous forme promastigote.

- RT-PCR : elle permet d'augmenter le nombre de patients détectés par rapport aux méthodes microscopiques. Elle permet un diagnostic précoce avant que le tableau clinique ne soit complet, elle a montré son efficacité dans la mise en évidence du portage asymptomatique du parasite chez le sujet infecté par le VIH, elle est utile dans le suivi thérapeutique par quantification de la charge parasitaire.

3.4.4. Spécifique indirect : tests immunologiques

- mise en évidence des anticorps circulants par les tests sérologiques classiques comme l'immunofluorescence indirecte, l'ELISA, le Western-Blot qui sont très rarement en défaut, sauf chez les patients très immunodéprimés. La positivité de ces tests associés aux signes cliniques de LV conduit à la recherche des parasites.

- le test de diagnostic rapide utilisant l'antigène rK39. Ce test est proposé en première ligne devant des tableaux cliniques évocateurs en zones d'endémie d'Asie du sud-est et d'Afrique de l'est. Sa sensibilité est limitée en Afrique de l'est (80 à 90%), où un test plus sensible est nécessaire.

4. Leishmanioses cutanées (LC)

Elles sont caractérisées par des lésions d'aspect polymorphe et d'évolution lente, chronique, indolore, classiquement sans signes généraux, sans lésion muqueuse ni viscérale.

4.1. Clinique

- incubation : longue > 1 à 4 mois (de quelques jours à 1 an et plus),

- invasion : à l'endroit de la piqûre, papule indurée, indolore, non prurigineuse, arrondie ou ovalaire, le plus souvent déjà croûteuse;

- état : deux aspects cliniques sont décrits :

4.1.1. Leishmanioses cutanées localisées

Elles se manifestent le plus souvent par une lésion ulcérée ou ulcéro-croûteuse, dite humide, parfois les lésions sont squameuses, sèches.

4.1.1.1. Les LC de l'Ancien Monde sont le plus souvent causées par *L. major*, plus rarement par *L. tropica*, mais aussi par les espèces couramment viscérotropes comme *L. infantum*.

Il existe ainsi en Tunisie trois formes de leishmaniose cutanée :

- la leishmaniose cutanée sporadique (LCS) due à *L. infantum* qui sévit dans le nord du pays,

- la leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ) à *L. major*, qui sévit dans le centre et le sud. C'est un problème de santé publique avec 3 000 à 4 000 cas par an,

- la leishmaniose cutanée chronique (LCC) due à *L. tropica* taxon *killicki*, cantonnée au sud-est, récemment identifiée au centre et au sud-ouest dans de foyers de LCZ.

L'identification précise des espèces parasitaires impliquées, en plus des données épidémiocliniques qu'elle procure, permet de préciser la distribution géographique des trois formes de LC et d'orienter les conduites thérapeutiques. Le zymodème *L. infantum* MON-24 est le plus fréquent dans la LCS, le zymodème *L. major* MON-25 est le plus fréquent dans la LCZ, le zymodème *L. tropica* MON-8 est le plus fréquent dans la LCC.

L. major (bouton d'Orient, clou de Biskra, bouton de Gafsa,...) a pour réservoir de parasites des rongeurs sauvages et évolue spontanément vers la guérison en 2 à 4 mois, alors que *L. tropica* donne des formes uniquement anthroponotiques (réservoir humain) évoluant lentement. Ces espèces infectent particulièrement les enfants.

La LC à *L. major*, de loin la plus fréquente, se caractérise par un grand polymorphisme clinique, mais la forme classique ulcéro-croûteuse est prédominante.

4.1.1.2. Les LC du Nouveau Monde sont dues à *L. guyanensis*, *L. amazonensis* et *L. braziliensis*.

La LC à *L. guyanensis*, de la forêt amazonienne, a comme réservoir de parasites des paresseux, mais aussi des rongeurs et des marsupiaux. Elle réalise le Pian bois, avec survenue secondaire d'autres lésions après l'apparition de la première lésion (15 à 30 jours), maman pian et petits pians.

La LC à *L. mexicana* réalise l'ulcère des «gommiers» (Chicleros' ulcer) dans les forêts d'Amérique Centrale avec atteinte du pavillon des oreilles.

En Guyane française, les LC sont dues à *L. guyanensis*, à *L. amazonensis* et à *L. braziliensis* (en émergence), d'où l'intérêt pour le traitement de l'identification parasitaire.

4.1.2. Leishmanioses cutanées diffuses

La leishmaniose cutanée diffuse à *L. aethiopica* d'Afrique de l'est, nodulaire, non ulcérée, pseudo-lépromateuse, anergique, se rencontre dans les hauts plateaux du Kenya à l'Ethiopie, là où vit le réservoir de parasite : le daman, petit mammifère ongulé. Il faut en rapprocher, la forme cutanée diffuse due à *L. amazonensis* des forêts tropicales d'Amérique du Sud.

4.1.3. Formes cliniques

La forme pseudo spirotrichosique est une leishmaniose cutanée de dissémination lymphatique, décrite dans le Nouveau Monde, due à *L. braziliensis*, à différencier de la sporotrichose. Elle est caractérisée par l'association aux lésions primitives d'inoculation de nodules dermo-hypodermiques secondaires mesurant entre 0,5 et 1 cm de diamètre, étagés linéairement.

La leishmaniose cutanée chez les patients infectés par le VIH est caractérisée par son polymorphisme clinique : formes cutanées diffuses, formes papuleuses en nappes diffuses ou disséminées, formes ulcérées, formes pseudo lépromateuses.

4.2. Diagnostic

4.2.1. La certitude est apportée par la **parasitologie** : mise en évidence du parasite par microscopie (examen direct du frottis après coloration au MGG) et cultures sur milieux spéciaux (NNN, Schneider) avec antibiotiques (cultures difficiles si lésions surinfectées). Il faut pratiquer un prélèvement au niveau de la bordure inflammatoire de la lésion (grattage au vaccinostyle, à la curette, biopsie).

4.2.2. La sérologie (IFI, ELISA) est classiquement négative et donc non contributive.

Les TDR auraient l'intérêt d'exclure rapidement une atteinte leishmanienne devant une lésion cutanée suspecte. Il en est de même pour le Western blot. Ceci permet d'éviter des prélèvements inutiles, notamment chez les enfants.

4.2.3. L'examen histopathologique par biopsie cutanée est parfois nécessaire en cas de négativité de l'examen direct ou de doute diagnostique (examen anatomopathologique et culture).

4.2.4. La PCR est pratiquée en cas de négativité de la microscopie.

5. Leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM).

Limitée géographiquement au continent sud-américain la LCM, appelée Espundia, est due à *L. braziliensis*. C'est une atteinte cutanée initiale classique, puis 1 à 40 ans plus tard, apparaissent des métastases muqueuses de la sphère ORL (nez, bouche), entraînant une perforation de la cloison nasale. Un à trois pour cent des patients ayant contracté une leishmaniose cutanée feront une leishmaniose cutanéomuqueuse. Le diagnostic repose sur l'examen d'une lésion muqueuse prélevée à la pince à biopsie.

Tableau - Formes cliniques des leishmanioses tégumentaires (LC et LCM) du Nouveau Monde.

Parasites	Espèces	Formes cliniques
<i>L. braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i>	Espundia Pian bois LC localisée, parfois muqueuse
<i>L. mexicana</i>	<i>L. mexicana</i> <i>L. pifanoi</i> <i>L. amazonensis</i>	Ulcère des Chicleros LC diffuse LC diffuse

Il a été décrit une forme cutanéomuqueuse due à *L. guyanensis* en Guyane française chez un sujet infecté par le VIH.

Quelques rares cas de leishmaniose cutanéomuqueuse ont été décrits dans la bassin méditerranéen, en particulier en Tunisie.

6. Traitement des leishmanioses

6.1. Médicaments

6.1.1. Dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA) ou sels d'antimoine pentavalents (SbV)

- à usage parentéral,
- teneur en antimoine différente : antimoniate de N-méthyl glucamine ou Glucantime® : 85 mg/mL, stibiogluconate de sodium ou Pentostam® : 100 mg/mL
- effets secondaires de l'antimoine :
 - stibio-intolérance de type anaphylactique : frissons, fièvre, arthromyalgies, éruption cutanée, toux coqueluchoïde, tachycardie, lipothymie, hémorragies;
 - stibio-intoxication par surdosage en fin de cure : fièvre, myalgies, arthralgies, névralgies, avec troubles de la conduction cardiaque, cytolysé hépatique et pancréatique, atteinte hématologique, insuffisance rénale aiguë accident le plus redoutable.
- résistances au traitement antimonié dans les LV rapportées en particulier chez l'adulte VIH positif, (dans les foyers indien et méditerranéen),
- intérêt : produits de faible coût,
- mais dangereux pour les patients co-infectés VIH / LV avec une mortalité 5 à 10 fois plus élevée que chez les patients non infectés par le VIH.

6.1.2. Sels de pentamidine : Iséthionate de pentamidine : Pentacarinat®

- à usage parentéral,
- réactions immédiates de type allergique
- effets toxiques dépendants des doses cumulées : atteinte rénale, pancréatique (diabète induit) ou hématologique, rhabdomyolyse.

6.1.3. Amphotéricine B désoxycholate ou liposomiale

- à usage parentéral :
- Ampho B désoxycholate (Fungizone®) : traitement lourd, tolérance immédiate médiocre (frissons, fièvre et toxicité rénale),
- Ampho B liposomiale (AmBisome®), seul facteur limitatif à son emploi : son prix élevé.

6.1.4. Miltéfosine : Impavido®

- se présente en capsules de 10 mg et de 50 mg par voie orale
- effets secondaires : vomissements, diarrhée dans 25% des cas,
- contre-indication : médicament tératogène, nécessitant un traitement contraceptif pendant 4 mois chez la femme en âge de procréer,
- à associer, dans l'idéal, avec un autre médicament afin d'éviter le développement d'une résistance.

6.1.5. Paramomycine

- à usage parentéral à toujours associer avec un autre médicament.

6.1.6. Traitements « alternatifs »

- Paramomycine par voie locale,
- Antifongiques imidazolés par voie orale : kétoconazole, itraconazole, fluconazole,
- Moyens physiques : laser, cryothérapie, thermothérapie.

6.2. Indications

6.2.1. Traitement de la leishmaniose viscérale :

Plusieurs schémas thérapeutiques sont proposés

- antimoniés (Glucantime® ou Pentostam®) la dose de 20 mg/kg/j pendant 30 jours par voie IM;
- (ou) Ampho B désoxycholate, 1 mg/kg/j, un jour sur 2, pendant 30 jours (15 doses) en perfusion,
- (ou) Ampho B liposomiale, 2 mg/kg/j, 1 jour sur 2, pendant 10 jours en perfusion.
- (ou) Ampho B liposomiale en traitement de courte durée à la dose totale de 20 mg/kg selon le schéma suivant : 10 mg/kg deux jours consécutifs. C'est le traitement de première intention en Europe, en Inde et en Amérique latine
- (ou) Ampho B liposomiale) en perfusion unique de 10 mg/kg. Ce schéma a été comparée à 15 perfusions de 1mg/kg d'Ampho B désoxycholate administrée 1 jour sur 2 : il est efficace, mieux tolérée, les coûts induits inférieurs à ceux du traitement classique (hospitalisation une nuit *versus* 30 jours
- (ou) miltefosine (Impavido®) par voie orale : 2,5 mg/kg/j pendant 28 jours, soit 100 mg/j si poids > 50 kg ou 50 mg/j si poids < 50 kg.
- (ou) paramomycine : 12 mg/kg/j IM en association aux antimoniés IM pendant 17 jours chez des patients non infectés par le VIH.

Des associations thérapeutiques ont été développées pour lutter contre l'apparition de résistances : stibiogluconate de sodium/paramomycine en Afrique de l'est ; miltefosine / amphotéricine B liposomiale, paramomycine / miltefosine en Asie du sud-est.

Les meilleurs schémas thérapeutiques actuellement disponibles sont :

- en Asie du sud et en Amérique : un traitement à dose unique ou de courte durée d'amphotéricine B liposomiale, ou des traitements combinés de courte durée (excluant les antimoniés), mais le plan d'élimination de la LV lancé en 2005 par l'Inde, le Népal et le Bangladesh repose toujours sur l'utilisation de la miltefosine seule,
- en Afrique de l'est : un traitement combiné associant paramomycine et antimoniés, sauf en cas de co-infection au VIH, les femmes enceintes et les personnes âgées (< 45 ans) qui devraient être traités par l'amphotéricine B liposomiale.

6.2.2. Traitement de la leishmaniose cutanée post kala-azar

Ce traitement est basé actuellement sur les antimoniés. Il devrait être modifié.

6.2.3. Traitement de la leishmaniose cutanée

- injections d'antimoniés intra-lésionnelles ou par voie parentérale dans les LC de l'Ancien Monde
- injections parentérales d'antimoniés ou de sels de pentamidine dans les LC du Nouveau Monde,
- paramomycine locale ou imidazolés oraux dans la LC à *L. major*.

En pratique :

- LC à *L. major* : aucun traitement ou traitement local par paramomycine ou fluconazole oral
- LC. à *L. guyanensis* : traitement par sels de pentamidine IV, 4 mg/kg/injection de pentamidine - base (7 mg de Pentacarinat®) à J1, J3 et J5.

6.2.4. Traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse :

L. cutanéomuqueuse à *L. braziliensis* : dérivés antimoniés pentavalents (Glucantime®) 20 mg SbV/kg/j IM pendant 20 jours ou alternative : AmBisome® 18 mg/kg en 6 perfusions (J1-5, et J10).

En Bolivie, le traitement par miltefosine par voie orale pendant 6 semaines a été efficace dans 70% des cas (*versus* antimoniés seul [Pentostam® injectable] pendant 4 semaines, efficacité : 75%).

6.2.5. Traitement de la co-infection leishmaniose - infection à VIH/SIDA

Le traitement de la leishmaniose par l'amphotéricine B liposomiale doit toujours précéder le traitement antirétroviral.

7. Prophylaxie

- animale : vaccin dans la leishmaniose canine, bons résultats

- humaine : vaccin contre la leishmaniose humaine, premier essai clinique en février 2012

Lutte contre les phlébotomes par répulsifs, moustiquaires imprégnées, port de vêtements recouvrant le maximum de surface corporelle ou mieux tenues imprégnées, horaires adaptés si vie en forêt. Le respect des règles de prophylaxie anti phlébotomes réduit considérablement les risques.

- lutte contre les phlébotomes : destruction des réservoirs de parasites

- prophylaxie secondaire de la LV chez les immunodéprimés par amphotéricine B liposomiale ou isothionate de pentamidine.

Références

- Dedet J.P. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses*, 8-506-A-10, 2001, 11 p.
- Desjeux P., Piot B., O'Neill K., Meert J.P. Co-infections à *Leishmania* /VIH dans le sud de l'Europe. *Med. Trop.*, 2001, 61, 187-193.
- Piarroux R., Minodier P. Les leishmanioses tégumentaires : quoi de neuf en 2000 ? *Med. Trop.*, 2000, 60, 19-24.
- Belhadj S., Toumi N.H., Dakhli H et coll. La culture du sang périphérique comme moyen diagnostique de la leishmaniose viscérale : à propos de 61 cas. *Med. Trop.*, 2002, 62, 155-157.
- Lightburn E., Morand J.J., Garnotel E. et coll. Panorama clinique des leishmanioses tégumentaires du Nouveau Monde. *Med. Trop.*, 2002, 62, 637-656.
- Syndar S., Jha T.K., Thakur C.P. and coll. Oral miltefosine for indian visceral leishmaniasis. *New Engl. J. Med.*, 2002, 347, 1739-1746.
- Lightburn E., Morand J.J., Meynard JB et coll. Thérapeutique des leishmanioses tégumentaires du Nouveau Monde. Expérience à propos de 326 cas traités par isethionate de pentamidine à fortes doses. *Med. Trop.*, 2003, 63, 35-44.
- Buffet P.A., Mouzot G. La leishmaniose cutanée en France : vers la fin des traitements injectables. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2003, 96, 383-388.
- Aoun K., Kaaroud H., Hamzaoui S et coll. Particularités de la leishmaniose viscérale de l'adulte non infecté par le VIH en Tunisie. *Med. Trop.*, 2004, 64, 160-162.
- Soto J., Arana B.A., Toledo J. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clinical Infection Diseases*, 2004, 38, 1266-1272.
- Minodier P., Noël G., Blanc P. et coll. Traitement des leishmanioses cutanées de l'adulte et de l'enfant. *Med. Trop.*, 2005, 65, 487-495.
- Izri A., Depaquet J., Parola P. Phlébotomes et transmission d'agents pathogènes autour du bassin méditerranéen. *Med. Trop.*, 2006, 66, 429-435.
- Fenniche S., Souissi A., Benmonsly R et coll. La leishmaniose cutanée de l'enfant en Tunisie: étude rétrospective de 60 cas. *Med. Trop.*, 2006, 66, 456-460.
- Minodier P., Noël G., Blanc B. et coll. Le traitement de la leishmaniose viscérale infantile. *Med. Trop.*, 2007, 67, 73-78.
- Marty P., Delaunay P., Fissore C., Le Fichoux Y. La leishmaniose méditerranéenne due à *L. infantum*. Mise au point. Intérêt des tests de diagnostic rapide : IT-Leish® et ID-PaGA-Leishmaniasis®. *Med. Trop.*, 2007, 67, 79-85.
- Janvier F., Morillon M., Olliaro P. Leishmaniose viscérale : efficacité clinique et résistances aux différentes molécules. *Med. Trop.*, 2008, 68, 89-101.
- Fourcade S., Huber F., Blanchet D. et coll. Leishmaniose cutanéomuqueuse à *Leishmania guyanensis* : une observation chez un patient infecté par la VIH. *Méd. Trop.*, 2008, 68, 533-636.
- El Fékih N., Sliiti N., Kharti M., Trabelsi S., Khaled S., Fazza B., Kamoun M.R. Leishmaniose muqueuse par contiguïté d'une localisation cutanée : à propos d'une nouvelle observation tunisienne. *Méd. Trop.*, 2008, 68, 634-636.
- Aoun K., Amri F., Chouih E. et coll. Epidémiologie de *Leishmania (L) infantum*; *L. major* et *L. killicki* en Tunisie : résultats et analyse de l'identification de 226 isolats humains et canins et revue de la littérature. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2008, 101, 323-328.
- Ensemble d'auteurs. Séance de la SPE.: thérapeutique des leishmanioses, Institut Pasteur, Paris, 19 novembre 2008. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2009, 102, 123-129.
- Rosenthal E., Delaunay P., Jeandel P.Y., Haas H., Pomares-Estran C., Marty P. Le traitement de la leishmaniose viscérale en Europe en 2009. Place de l'amphotéricine liposomiale. *Méd. Mal. Inf.*, 2009, 39, 741-749.
- Soto J., Rea J., Valderrama M., Toledo J., Valda L., Ardiles J., Berman J. Short report : efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2009, 81, 387-389.
- Sundar S., Chakravarty J., Agarwal D., Rai M., Murray H.W. Single dose liposomal amphotéricine B for visceral leishmaniasis in India. *New Engl. J. Med.*, 2010, 362, 504-512.
- Marty P. Leishmaniose viscérale : épidémiologie, diagnostic et traitement. *La lettre de l'infectiologue*, 2010, 25, 186-190.
- Pavli A., Maldezou H.C. Leishmaniasis : an emerging infection in travelers. *Int. J. Infect. Dis.*, 2010, Dec14(12): e 1032-9 Epub 2010 oct16. Review.
- Mihoibi L., de Montbrison F., Frathia K., Picot S., Gassem N. Contribution de la PCR en temps réel au diagnostic de la leishmaniose viscérale infantile en Algérie. *Med.Sante Trop.*, 2012, 22, 61-64.

- Freitas-Junior L.H., Chatelain E., Andrade Kim H., Siqueira-Neto L. Visceral leishmaniasis treatment: what do we have, what do we need and how deliver it? *International Journal for Parasitology : Drugs and drugs resistance*, 2012, 2, 11-19.