

■ Revues générales

Actualités dans les dermatoses tropicales

RÉSUMÉ : Parmi les 17 maladies dites tropicales négligées considérées par l'OMS, 9 d'entre elles ont une présentation cutanée prédominante. Malgré un effort et des avancées considérables, ces maladies restent des fléaux mondiaux.

Depuis des décennies, seuls deux moyens thérapeutiques peuvent être considérés comme des avancées thérapeutiques significatives pour la leishmaniose cutanée : la miltéfosine et la thermothérapie. Les dernières recommandations de l'OMS publiées en 2018 uniformisent le traitement de la lèpre. Le Programme mondial de l'OMS vient d'être révisé dans le but d'éliminer la filariose lymphatique en tant que problème de santé publique dans 80 % des pays et d'éradiquer la dracunculose et le pian en 2030. Enfin, la moxidectine et le fosravuconazole constituent de nouveaux espoirs thérapeutiques respectivement pour la gale et les mycétomes fongiques.



M. MOKNI

Service de Dermatologie, Hôpital La Rabta, Tunis (Tunisie),
Laboratoire de recherche LR18SP01
"Infection et santé publique".

Les maladies tropicales sont, pour la plupart, considérées comme des affections négligées. C'est ce qui a poussé l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à établir une liste de 17 maladies considérées comme "maladies tropicales négligées" (MTN) afin de promouvoir une lutte internationale contre ces maladies. Parmi ces 17 maladies, une grande majorité d'entre elles affectent la peau et sont actuellement groupées sous le vocable "maladies cutanées tropicales négligées". Elles peuvent regrouper 9 maladies qui sont : la leishmaniose cutanée, la lèpre, l'ulcère de Buruli, l'onchocercose, la dracunculose, le pian, la filariose lymphatique, les mycétomes et, plus récemment, la gale.

L'Assemblée mondiale de la santé vient également de ratifier une feuille de route 2021-2030 pour lutter contre ces maladies [1] avec, entre autres, des objectifs généraux :

- diminution de 90 % des personnes ayant besoin d'intervention contre ces MTN ;

- diminution de 75 % des DALYs (*disability-adjusted life years*, ou espérance de vie corrigée de l'incapacité) reliées à ces MTN ;
- élimination d'au moins une MTN dans 100 pays ;
- éradication de 2 MTN (dracunculose et pian).

Des objectifs spécifiques à chaque maladie ont été également établis (**tableau I**).

■ Leishmaniose cutanée

La leishmaniose cutanée (LC) se présente généralement sous la forme d'une papule qui s'élargit en un nodule ou une plaque, qui finit par s'ulcérer et se recouvrir d'une croûte (**fig. 1**). Les espèces de *Leishmania* (L) causant les leishmanioses cutanées sont diverses :

- *L. (v) braziliensis*, *L. (v) guyanensis*, *L. (v) panamensis*, *L. (v) peruviana*, *L. (l) mexicana*, *L. (l) amazonensis* et *L. infantum (chagasi)* dans le Nouveau Monde ;
- *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiopica* et *L. infantum* dans l'Ancien Monde.

Revue générale

Maladie	Indicateur	2020	2023	2025	2030
Objectif d'éradication					
Dracunculiasis	Nombre de pays certifiés sans transmission	187 (96 %)	189 (97 %)	191 (98 %)	194 (100 %)
Pian	Nombre de pays certifiés sans transmission	1 (1 %)	97 (50 %)	136 (70 %)	194 (100 %)
Objectif d'élimination (interruption de transmission)					
Lèpre	Nombre de pays avec 0 nouveau cas de lèpre autochtone	50 (26 %)	75 (39 %)	95 (49 %)	120 (62 %)
Onchocercose	Nombre de pays avec 0 nouveau cas de lèpre autochtone	4 (12 %)	5 (13 %)	8 (21 %)	12 (31 %)
Objectif d'élimination comme problème de santé publique					
Filaire lymphatique	Nombre de pays validés pour l'élimination en tant que problème de santé publique (défini comme une infection maintenue en dessous des seuils de l'enquête d'évaluation de la transmission pendant au moins 4 ans après l'arrêt de l'administration massive de médicaments ; disponibilité d'un ensemble de soins essentiels dans tous les domaines pour les patients connus)	17 (24 %)	23 (32 %)	34 (47 %)	58 (81 %)
Objectif de contrôle					
Ulcère de Buruli	Proportion de cas de catégorie III (stade tardif) au moment du diagnostic	30 %	< 22 %	< 18 %	< 10 %
Leishmaniose cutanée	Nombre de pays dans lesquels 85 % de tous les cas sont détectés et signalés, et 95 % des cas signalés sont traités	N/A	44 (51 %)	66 (76 %)	87 (100 %)
Mycétome et autres mycoses profondes	Nombre de pays dans lesquels le mycétome, la chromoblastomycose, la sporotrichose et/ou la paracoccidioïdomycose sont inclus dans les programmes de contrôle et les systèmes de surveillance nationaux	1	4	8	15
Gale	Nombre de pays ayant intégré la gestion de la gale dans le paquet des maladies couvertes par les programmes de soins	0	25 (13 %)	50 (26 %)	194 (100 %)

Tableau 1 : Impact des approches intégrées sur les objectifs spécifiques de maladies (traduction de l'anglais par l'auteur).



Fig. 1 : Leishmaniose cutanée.

Depuis une cinquantaine d'années, très peu de nouveaux moyens thérapeutiques ont été introduits dans la prise en charge de cette maladie malgré sa grande morbidité dans plusieurs pays à ressources limitées. Le traitement standard reste les sels d'antimoine qui présentent l'inconvénient d'une administration parentérale ou intralésionnelle et occasionnent des effets indésirables importants.

En plus de la cryothérapie, seuls deux moyens thérapeutiques importants peuvent être considérés comme des avancées significatives : la miltefosine et la thermothérapie. En tant que premier (et à ce jour le seul) agent oral reconnu comme ayant un indice thérapeutique favorable pour la LC, la miltefosine a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) américaine en 2014 [2]. L'approbation était basée sur des études montrant une efficacité du médicament de 82 % (vs 38 % pour le placebo) contre *L. panamensis*, de 48 % (vs 20 % pour le placebo) contre *L. braziliensis*, et de 85 % et 67 % pour le *L. braziliensis* brésilien et le *L. guyanensis*, respectivement [2]. Il y a un avertissement pour l'utilisation pendant la grossesse et d'autres avertissements concernant

les effets sur la reproduction masculine observés chez les animaux, sur les reins et sur le foie.

Des études de laboratoire ont montré que les parasites *Leishmania* ne se multiplient pas dans les macrophages à des températures > 39 °C *in vitro*. La thermothérapie favorise la destruction des parasites par la chaleur associée à une contraction immédiate du collagène avec un remodelage des tissus. La thermothérapie était aussi efficace que les méthodes conventionnelles dans le traitement des petites lésions causées par *L. tropica* en utilisant un appareil portable générateur de champ de courant radiofréquence (RF) localisé (ThermoMed 1-8, Thermosurgery Technologies, Phoenix, Arizona) en Afghanistan [3].

Revue générale

D'autres études ont confirmé l'efficacité de cette technique dans la LC. La thérapie est efficace, relativement sûre et a l'avantage d'être appliquée en une seule session. Cependant, elle est contre-indiquée chez les porteurs de pacemaker et de prothèses métalliques. Elle présente également l'inconvénient majeur d'être douloureuse et de nécessiter une anesthésie locale.

Lèpre

La polychimiothérapie (PCT) est le pilier du traitement de la lèpre. Elle empêche la résistance à la dapsone, induit un déclin rapide de l'infectiosité et diminue le taux de récurrence [4]. Dans le cadre des stratégies centralisées de lutte contre la lèpre



Fig. 2 : Lèpre lépromateuse.

mises en place par l'OMS, les recommandations de 2018 comprennent une PCT uniforme pour les deux types de lèpre : la lèpre multibacillaire (MB) (fig. 2) et la lèpre paucibacillaire (PB) [5]. Les lignes directrices de l'OMS pour 2018 recommandent un traitement avec de la rifampicine, de la dapsone et de la clofazimine pour la lèpre paucibacillaire et la lèpre

multibacillaire pour une durée de 6 et 12 mois, respectivement (**tableau II**). Ce traitement reste valable en cas de grossesse, mais la dapsone n'est pas indiquée en cas d'allaitement. En cas de résistance à la rifampicine seule ou associée à la dapsone, un traitement de deuxième ligne doit être institué (**tableau III**).

L'OMS recommande également une chimioprophylaxie sous forme de dose unique de rifampicine pour les sujets contacts étroits adultes et les enfants > 2 ans [6].

Ulcère de Buruli

Avant 2005, la chirurgie était le pilier du traitement de l'ulcère de Buruli, nécessitant souvent une excision avec une marge cutanée saine de 1 à 2 cm de peau saine, suivie d'une greffe de peau. Une étude de preuve de principe au Ghana a montré l'efficacité de la combinaison de rifampicine orale 10 mg/kg plus streptomycine 15 mg/kg (par voie intramusculaire) pendant 8 semaines (RS8) pour traiter les ulcères de petite taille au stade précoce [7]. L'OMS a ensuite publié des directives provisoires pour ce RS8 comme traitement standard dans les pays à forte endémicité en Afrique.

Un traitement antimicrobien précoce donne d'excellents résultats, mais lorsque le traitement est retardé ou si la maladie est diagnostiquée tardivement la morbidité est grave avec un handicap permanent, une stigmatisation sociale, une perte de la productivité et des abandons scolaires.

Le RS8 s'est révélé efficace dans la guérison de toutes les formes de l'ulcère de Buruli et a conduit à une réduction du taux de récurrence. Cependant, les injections quotidiennes de streptomycine sont douloureuses, potentiellement toxiques et posent un problème d'observance. Des essais d'association de rifampicine et clarithromycine sont prometteurs [8].

Diagnostic	Population	Médicaments	Dose	Durée
Lèpre paucibacillaire	Adulte	Rifampicine Clofazimine Dapsone	600 mg/mois 300 mg/mois+150 mg/j 100 mg/j	6 mois
	Enfant	Rifampicine Clofazimine Dapsone	450 mg/mois 150 mg/mois+50 mg/j 50 mg/j	
Lèpre multibacillaire	Adulte	Rifampicine Clofazimine Dapsone	600 mg/mois 300 mg/mois+150 mg/j 100 mg/j	12 mois
	Enfant	Rifampicine Clofazimine Dapsone	450 mg/mois 150 mg/mois+50 mg/j 50 mg/j	

Tableau II : Régimes de traitement recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé.

Type de résistance	Traitement des 6 premiers mois	Dose	Traitement des 18 mois ultérieurs	Dose
Rifampicine	Ofloxacin Minocycline Clofazimine	400 mg/j 100 mg/j 50 mg/j	Ofloxacin ou Minocycline + clofazimine	400 mg/j 100 mg/j 50 mg/j
	Ofloxacin Clarithromycine Clofazimine	400 mg/j 500 mg/j 50 mg/j	Ofloxacin Clofazimine	400 mg/j 50 mg/j
Rifampicine et ofloxacin	Clarithromycine Minocycline Clofazimine	500 mg/j 100 mg/j 50 mg/j	Clarithromycine ou Minocycline + clofazimine	500 mg/j 100 mg/j 50 mg/j

Tableau III : Régimes de traitement recommandés pour la lèpre résistante aux médicaments par l'Organisation mondiale de la Santé.

■ Filariose lymphatique

La filariose lymphatique est causée par des vers parasites qui sont propagés par des moustiques vecteurs. Trois types de nématodes filaires causent la maladie, à savoir *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* et *Brugia timori*. Parmi ceux-ci, *W. bancrofti* est l'infection filarienne la plus répandue dans le monde, responsable d'environ 90 % des cas signalés. Elle est endémique dans une grande partie de l'Afrique subsaharienne, de l'Asie, de l'Amérique du Sud et de l'Amérique centrale, avec plus de 893 millions de personnes dans 49 pays considérés comme à risque.

Le Programme mondial pour l'élimination de la filariose lymphatique vient d'être révisé par l'OMS dans le but d'éliminer la maladie en tant que problème de santé publique dans 80 % des pays en 2030 (**tableau I**) [1]. La stratégie de contrôle recommandée consiste à administrer annuellement des vermifuges à la population à risque, en utilisant une combinaison d'albendazole et d'ivermectine dans les zones co-endémiques avec l'onchocercose, et l'albendazole et la diéthylcarbamazine (DEC) ailleurs, et ce jusqu'à ce que les critères d'arrêt basés sur la prévalence de la maladie soient remplis [9]. Ensuite, la prévalence de la maladie est mesurée périodiquement pour déterminer si la transmission est interrompue.

■ Onchocercose

L'onchocercose est une infection parasitaire causée par le nématode filarien *Onchocerca volvulus* et transmise par les piqûres de mouches noires du genre *Simulium*, qui se reproduisent dans les rivières et les ruisseaux. L'impact du traitement de masse à l'ivermectine, complété par le contrôle des vecteurs dans certains pays, a changé la scène mondiale de l'onchocercose [10]. Des progrès ont été signalés dans l'élimination de l'onchocercose dans les pays d'Amé-

rique centrale et du Sud et dans certaines localités d'Afrique. L'objectif d'élimination dans les Amériques a été fixé à 2022, tandis que pour 12 pays d'Afrique il est prévu pour 2030.

Le fardeau mondial de l'onchocercose diminue progressivement et ne constitue plus un problème de santé publique dans certaines régions. Cependant, les programmes sont confrontés à toute une série de problèmes : transmission transfrontalière, outils de diagnostic, co-endémicité de la loa loa, personnel de santé limité en entomologie et maintien de l'enthousiasme chez les distributeurs de médicaments communautaires [10].

■ Dracunculose

La dracunculose, ou ver de guinée (VG), est causée par le nématode parasite *Dracunculus medinensis*. L'infection est acquise par la boisson de l'eau contaminée avec des cyclops contenant des larves de VG infectieuses. Environ 1 an après l'infection, le ver émerge à travers la peau des membres inférieurs, provoquant une grande douleur et des handicaps fonctionnels. Afin de soulager la douleur, les personnes malades plongent leurs membres dans les plans d'eau. Pendant ce temps, des milliers de larves mobiles sont relâchées dans l'eau, où elles sont consommées par des cyclops et se développent en larves infectieuses. Boire cette eau contaminée contenant ces larves perpétue le cycle de transmission.

Bien qu'il n'existe pas de médicament ou de vaccin efficace contre la maladie, la chaîne de transmission peut être efficacement prévenue par des mesures simples et rentables d'éducation sanitaire, et de traitement et filtration de l'eau [11]. Les décès dus à la dracunculose sont très rares, cependant elle entraîne un large éventail de problèmes physiques, sociaux et économiques. La maladie est généralement courante dans les zones rurales et isolées des pays

d'Afrique subsaharienne parmi les sociétés marginalisées.

Aujourd'hui, les derniers foyers de dracunculose se trouvent en Angola, en Éthiopie, au Mali, au Tchad et en République du Sud-Soudan. En outre, le Soudan et la République démocratique du Congo doivent encore être certifiés exempts de dracunculose. Le Programme mondial d'éradication du ver de Guinée a été lancé en 1980. Depuis, il a obtenu un succès considérable en réduisant la charge mondiale et le nombre de cas de maladie de VG de plus de 3,5 millions à seulement 19 cas humains en juin 2020 [11]. La feuille de route de l'OMS 2021-2030 vise à éradiquer la dracunculose d'ici 2030 [1].

■ Pian

Le pian, causé par le *Treponema pallidum subsp. pertenue*, est l'une des deux MTN actuellement ciblées pour une éradication mondiale par la feuille de route de l'OMS 2021-2030. Le pian est étroitement lié à la syphilis, mais il touche principalement les enfants vivant dans les communautés tropicales éloignées. Si elle n'est pas traitée, la maladie peut causer des lésions destructrices et défigurantes de la peau, des os et des tissus mous.

Entre 1952 et 1962, l'OMS et les Nations Unies ont mené une campagne mondiale conjointe pour éradiquer le pian. Plus de 300 millions de personnes ont été évaluées dans le cadre de la campagne et plus de 50 millions de personnes traitées en masse (MDA, *mass drug administration*) dans un effort monumental à l'époque. Cependant, ces efforts n'ont finalement pas été couronnés de succès. Après une réduction de la prévalence mondiale de 98 %, l'incidence de la maladie a rebondi dans un certain nombre de pays dans les années 1970. L'intérêt pour l'éradication du pian a ensuite décliné et la maladie a été retirée de l'agenda mondial de la santé.

Revue générale

L'intérêt pour l'éradication du pian a été relancé par une étude en Papouasie-Nouvelle-Guinée, qui a démontré qu'une dose orale unique d'azithromycine n'était pas inférieure à la dose intramusculaire de benzathine benzylpénicilline. L'OMS a élaboré une stratégie d'éradication du pian (stratégie de Morges) utilisant en MDA l'azithromycine dans les zones endémiques. Les premières évaluations de l'efficacité de l'azithromycine en MDA ont été menées dans le Pacifique et en Afrique de l'Ouest, et ont démontré l'impact considérable de la MDA sur la prévalence du pian. Cependant, malgré ces premiers succès, l'interruption de la transmission n'a pas été obtenue [12]. En outre, des résistances à l'azithromycine sont apparues dans l'étude pilote en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Bien qu'un traitement ultérieur à la benzathine benzylpénicilline ait été utilisé pour réussir à circonscrire cette épidémie, ces données mettent en évidence le risque d'apparition d'une résistance à l'azithromycine menaçant les efforts d'éradication du pian [13].

Enfin, il est également prouvé que les primates non humains sont aussi infectés par *Treponema pallidum subsp. pertenue*. Alors qu'il existe actuellement des preuves de transmission zoonotique, l'existence d'un éventuel réservoir animal met en évidence les défis qui peuvent émerger au cours d'une campagne d'éradication.

Mycétomes (fig. 3)

Les traitements actuels des mycétomes fongiques reposent essentiellement sur l'itraconazole, qui nécessite un traitement long et pas toujours efficace. Il requiert souvent l'association d'un traitement chirurgical mutilant. Le développement de nouvelles molécules étant très faible, l'espoir viendrait de la reconversion de molécules déjà existantes. Parmi les exemples de réorientation de médicaments pour l'eumycétome, le fosravuconazole fait actuellement l'objet d'une étude contrô-



Fig. 3 : Mycétome.

lée au Soudan [14]. Le fosravuconazole est un promédicament du ravuconazole qui a montré une bonne action *in vitro* contre *Madurella mycetomatis*.

Gale (fig. 4)

Le traitement de la gale commune repose sur l'application locale d'un acaricide ou un traitement oral à l'ivermectine. La plupart des patients se rétablissent avec une intervention médicale appropriée, cependant ils ont souvent besoin

POINTS FORTS

- La miltéfosine et la thermothérapie sont les seules nouvelles alternatives thérapeutiques de la leishmaniose cutanée.
- Les lignes directrices de l'OMS pour 2018 recommandent un traitement avec de la rifampicine, de la dapsone et de la clofazimine pour la lèpre paucibacillaire et la lèpre multibacillaire pour 6 et 12 mois, respectivement.
- L'association de rifampicine et clarithromycine dans le traitement de l'ulcère de Buruli est un espoir thérapeutique pour remplacer l'association rifampicine-streptomycine.
- La stratégie de contrôle recommandée consiste à administrer annuellement une combinaison d'albendazole et d'ivermectine dans les zones co-endémiques avec l'onchocercose, et l'albendazole et la diéthylcarbamazine (DEC) ailleurs.
- La feuille de route de l'OMS 2021-2030 vise à éradiquer la dracunculose et le pian d'ici 2030.
- La moxidectine et le fosravuconazole constituent de nouveaux espoirs thérapeutiques respectivement pour la gale et les mycétomes fongiques.



Fig. 4 : Gale.

de traitements multiples et/ou d'une combinaison de médicaments topiques et systémiques. Les principales limites des thérapies actuelles sont : le manque d'observance, les traitements répétés, une activité limitée contre les œufs et des demi-vies trop courtes pour couvrir la totalité des 14 jours du cycle de vie de l'acarien. De nouveaux espoirs thérapeutiques sont en cours d'évaluation.

La moxidectine est membre de la famille de l'ivermectine, qui a été récemment développée et approuvée par la FDA pour le traitement de l'onchocercose. La moxidectine a un profil pharmacologique très intéressant : une absorption rapide, une grande distribution et une demi-vie beaucoup plus longue dans le plasma (et surtout dans la peau) que l'ivermectine, couvrant potentiellement tout le cycle de vie de l'acarien. Une étude clinique multicentrique de phase II est en cours en Australie et en France dans le but de développer la moxidectine comme un nouveau traitement à dose unique contre la gale [15].

BIBLIOGRAPHIE

1. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: A road map for neglected tropical diseases 2021–2030 WHO 2020. https://www.who.int/neglected_diseases/resources/who-ucn-ntd-2020.01/en/FDA
2. Impavido Label # 204684. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204684s000lbl.pdf
3. REITHINGER R, MOHSEN M, WAHID M *et al.* Efficacy of thermotherapy to treat cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Kabul, Afghanistan: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2005;40:1148-1155.
4. EICHELMANN K, GONZÁLEZ GONZÁLEZ SE, SALAS-ALANIS JC *et al.* Leprosy. An update: definition, pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment. *Actas Dermosifiliogr*, 2013;104:554-563.
5. World Health Organization. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of leprosy. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290226383-eng.pdf>
6. Leprosy/Hansen disease: Contact tracing and post-exposure prophylaxis. Technical guidance. WHO 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789290228073>
7. ETUAFUL S, CARBONNELLE B, GROSSET J *et al.* Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005;49:3182-3186.
8. PHILLIPS RO, ROBERT J, ABASS KM *et al.*; study team. Rifampicin and clarithromycin (extended release) *versus* rifampicin and streptomycin for limited Buruli ulcer lesions: a randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet*, 2020;395:1259-1267.
9. COLLYER BS, IRVINE MA, HOLLINGSWORTH TD *et al.* Defining a prevalence level to describe the elimination of Lymphatic Filariasis (LF) transmission and designing monitoring & evaluating (M&E) programmes post the cessation of mass drug administration (MDA). *PLoS Negl Trop Dis*, 2020;14:e0008644.
10. LAKWO T, OGUTTU D, UKETY T *et al.* Onchocerciasis Elimination: Progress and Challenges. *Res Rep Trop Med*, 2020;11:81-95.
11. HOPKINS DR, WEISS AJ, ROY SL *et al.* Progress Toward Global Eradication of Dracunculiasis, January 2019-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2020;69:1563-1568.
12. MITJÀ O, HOUINEI W, MOSES P *et al.* Mass treatment with single-dose azithromycin for yaws. *N Engl J Med*, 2015;372:703-710.
13. MITJÀ O, GODORNES C, HOUINEI W *et al.* Re-emergence of yaws after single mass azithromycin treatment followed by targeted treatment: a longitudinal study. *Lancet*, 2018;391:1599-1607.
14. ZIJLSTRA EE, VANDE SANDE WWJ, FAHALAH. Mycetoma: A Long Journey from Neglect. Reynolds T, editor. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016;10:e0004244.
15. BERNIGAUD C, FISCHER K, CHOSIDOW O. The Management of Scabies in the 21st Century: Past, Advances and Potentials. *Acta Derm Venereol*, 2020;100:adv00112.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.