

Les leishmanioses

*Dr CHELGHAM IQBAL
Faculté de Médecine de Batna
CHU de Batna*

Introduction

- Anthropozoonoses provoquées par des protozoaires flagellés du genre *Leishmania*, transmise par la piqûre infestante d'un insecte vecteur le **phlébotome** femelle.
- Dans le monde on distingue 3 entités :
 1. L cutanées localisées ou diffuses (LCL, LCD)
 2. L cutanéo-muqueuses (LCM)
 3. L viscérale (LV)
- En Algérie, seule LCL et LV existent.

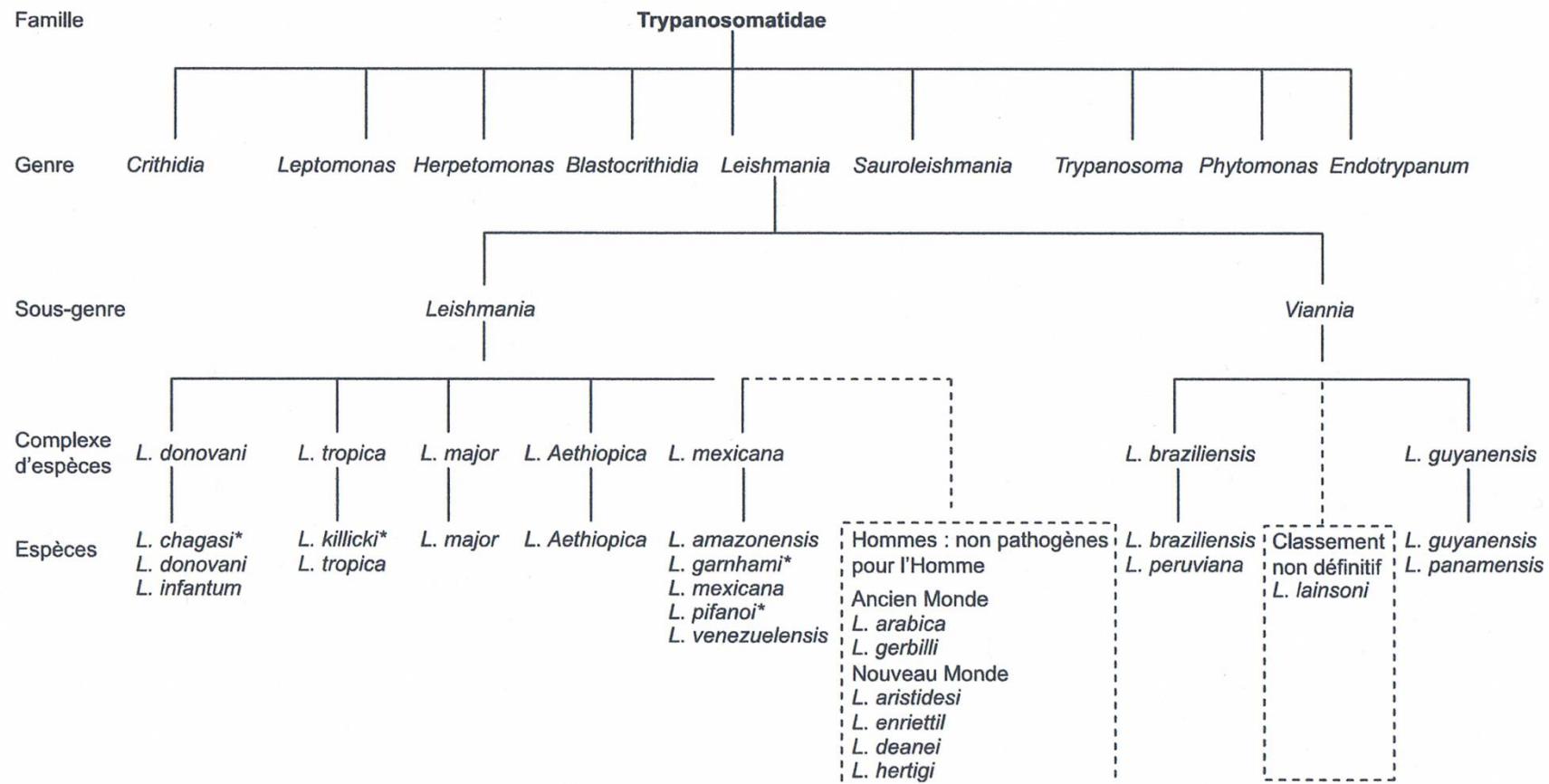
EPIDEMIOLOGIE

Epidémiologie classification

- R: Protista
- Sous-Règne: Protozoa
- E: Sarcomastigophora
- C: Zoomastigophorea(flagellés sanguicoles et tissulaires)
- O: kinetoplastida(fragment d'ADN extranucléaire et intramitochondriale)
- F: Trypanosomatidae
- G: *Leishmania*
- Sous-Genre: *Leishmania, Viannia*
- il existe plusieurs espèces morphologiquement identiques
- Notions de complexes et zymodèmes

(Dupouy-Camet; classification et mode de transmission des parasites, maladies infectieuses, 2008)

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

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

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. major</i>		
	<i>L. infantum</i>	<i>L. tropica</i>		
		<i>L. killicki^a</i>		
		<i>L. aethiopica</i>		
		<i>L. infantum</i>		
Nouveau Monde	<i>L. infantum</i>	<i>L. infantum</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. braziliensis</i>
		<i>L. mexicana</i>	<i>L. guyanensis</i>	<i>L. panamensis</i>
		<i>L. pifanoi^a</i>	<i>L. panamensis</i>	
		<i>L. venezuelensis</i>	<i>L. shawi</i>	
		<i>L. garnhami^a</i>	<i>L. naiffi</i>	
		<i>L. amazonensis</i>	<i>L. lainsoni</i>	
			<i>L. lindenberghi</i>	
			<i>L. peruviana</i>	
			<i>L. columbiensis^b</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

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

- Pour différencier les espèces La taxonomie moderne se base sur:
 - l'étude de la structure iso-enzymatique (zymodèmes).
 - l'analyse de la structure de l'ADN du kinétopaste et du noyau.
 - le comportement chez le vecteur.
 - les animaux réservoirs.
 - les diverses expressions de la pathologie.

En Algérie

L. infantum Leishmaniose viscérale (LV)

Leishmaniose cutanée du nord (LCN)

L. major Leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ)

L. killicki Leishmaniose cutanée (LC):nouvelle entité récemment introduite

Dans le monde: quelques exemples

L. donovani LV

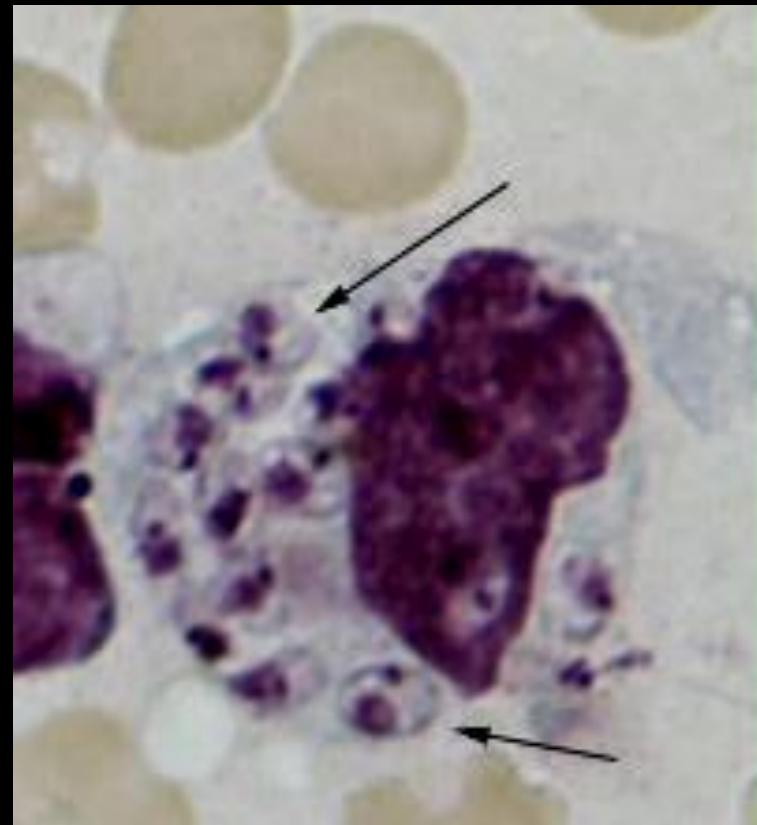
L. tropica LC

L. braziliensis LCM

Epidémiologie le parasite

Forme amastigote

- retrouvée en intracellulaire (cellules du SPM) chez l'hôte vertébré(mammifères et homme)
- 2 à 6 μ de diamètre, ronde ou ovalaire
- noyau rond + kinétoplaste en bâtonnet et juxtanucléaire



les leishmanies amastigotes colonisent les cellules du SPM:

- locaux dermiques dans les LC
- des muqueuses proximales (nasales++) dans les LCM
- de tous l'organisme (ganglions, rate, moelle osseuse...) dans la LV

Epidémiologie le parasite

La forme **Promastigote**

retrouvée chez le vecteur et dans les milieux de culture

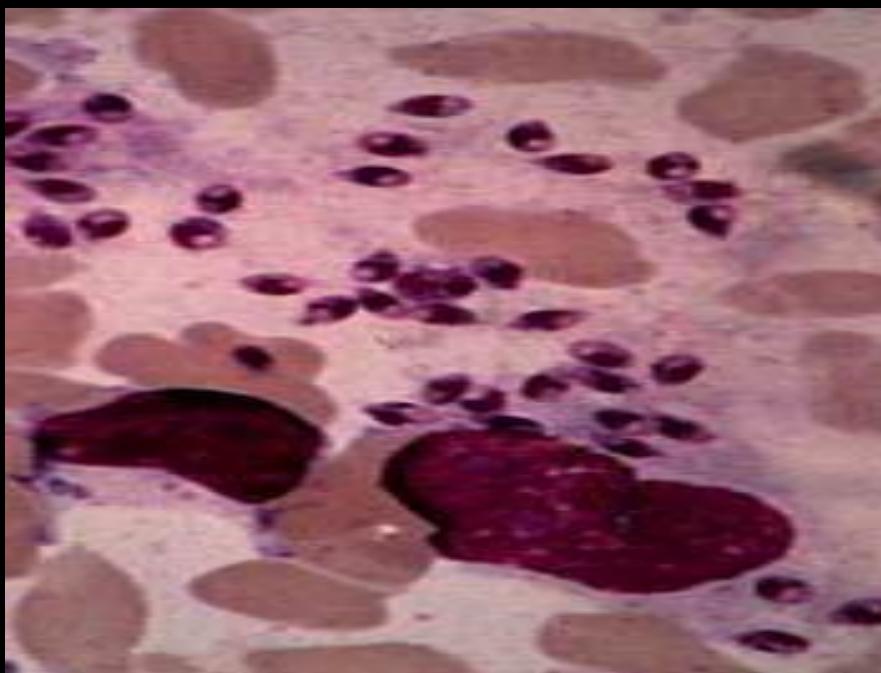
- mobile, 15 à 25 μ de long, noyau central, kinétoplaste antérieur et un flagelle libre

c'est la forme infestante

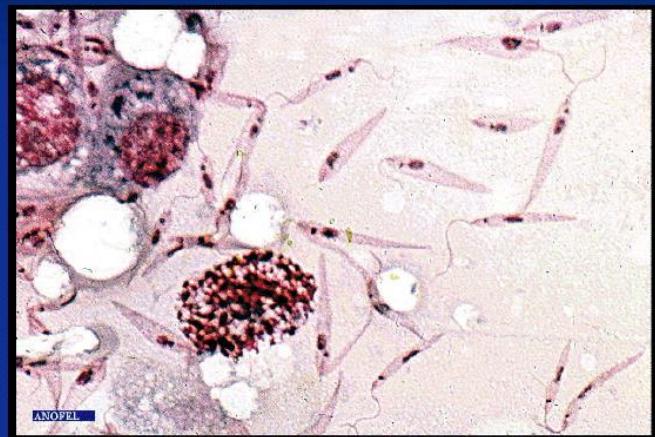


NB

- Kinétopaste: partie différenciée de la mitochondrie qui contient le $\frac{1}{4}$ de l'ADN cellulaire



Leishmanie: forme promastigote
(intestin du phlébotome ou culture)



Formes amastigotes de leishmanies



Coloration au Giemsa, X100

Formes promastigotes



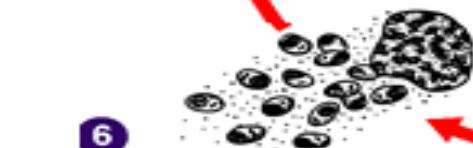
Epidémiologie cycle évolutif

Etape du phlébotome

Division dans l'intestin et migration vers les trompes.



7 Les amastigotes se transforment au stade promastigotes dans l'intestin.

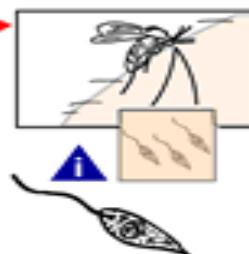


6 Ingestion d'une cellule parasitée

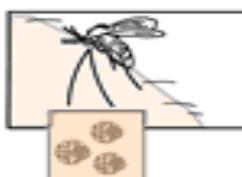
i = Infective Stage

d = Diagnostic Stage

1 Le phlébotome prend un repas de sang (injection de promastigotes dans la peau)



Le phlébotome prend un repas de sang.



5 Ingestion de macrophages infectés par des amastigotes

Leishmaniose

Etape humaine

2 Les promastigotes sont phagocytés par les macrophages.



3 Les promastigotes se transforment en amastigotes dans les macrophages.



4 Les amastigotes se multiplient dans les cellules (y compris les macrophages) de différents tissus.



<http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>

Epidémiologie cycle évolutif

Il se déroule chez deux hôtes

1/ le phlébotome:

- Ingestion des **amastigotes** lors du repas sanguin
- Transformation en **promastigotes** dans l'intestin moyen
- Multiplication puis migration vers les glandes salivaires où elles deviennent infestantes
- Régurgitation de ces formes lors d'un prochain repas sanguin

Epidémiologie cycle évolutif

2/ le vertébré (homme+mammifères)

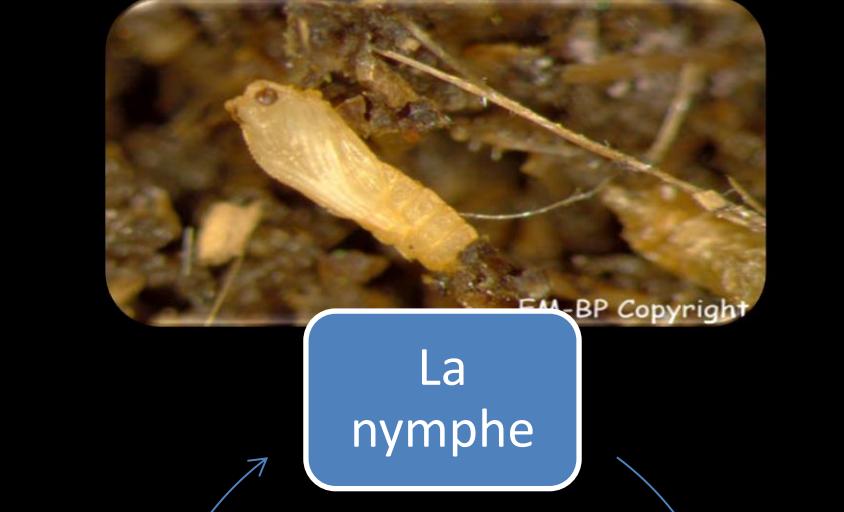
- Les promastigotes infestantes pénètrent dans les cellules du SPM notamment les macrophages et se transforment en amastigotes et s'y multiplient
- Éclatement du macrophage bourré avec libération d'amastigotes qui vont parasiter d'autres macrophages
- Selon leur tropisme elles se localisent à la peau ou diffusent dans les viscères (Rate, Moelle osseuse, Ganglions...)

Epidémiologie

Le vecteur

- C'est un arthropode appartenant à la classe des insectes à l'ordre des diptères, sous ordre des nématocères, famille des psychodidae du **genre Phlebotomus (ancien monde)** ou **Lutzomyia (nouveau monde)**
- C'est un petit moucheron (2 à 4 mm) dont le gîte larvaire est terricole
- Seule la femelle est hématophage; elle pique la nuit





Systématique

- Classe: **Insecta**
- Ordre: **Diptera**
- Sous ordre : **Nematocera**
- Famille: **Psychodidae**
- Sous famille: **Phlebotominae**

Morphologie

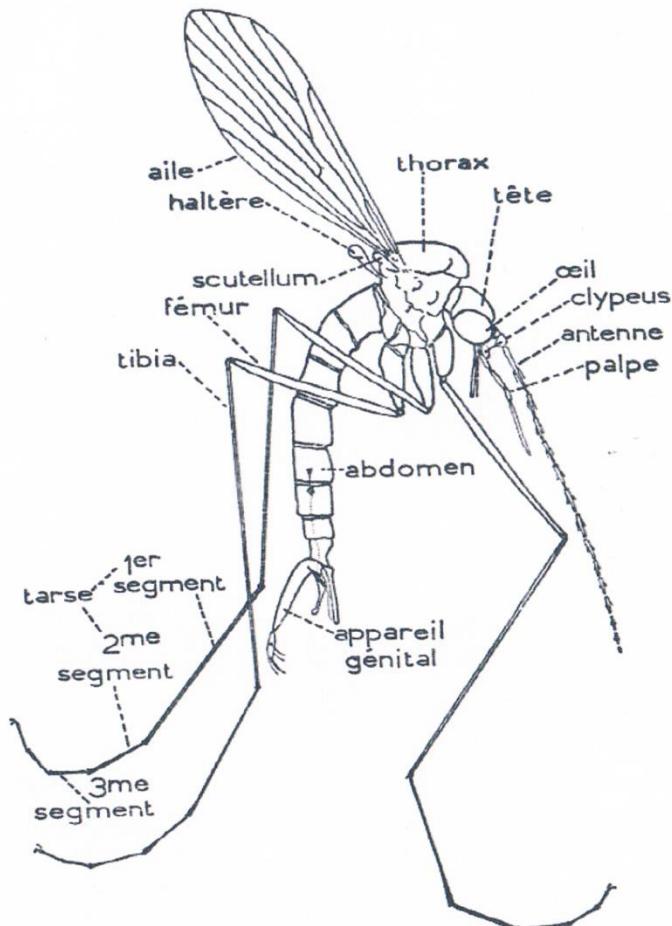
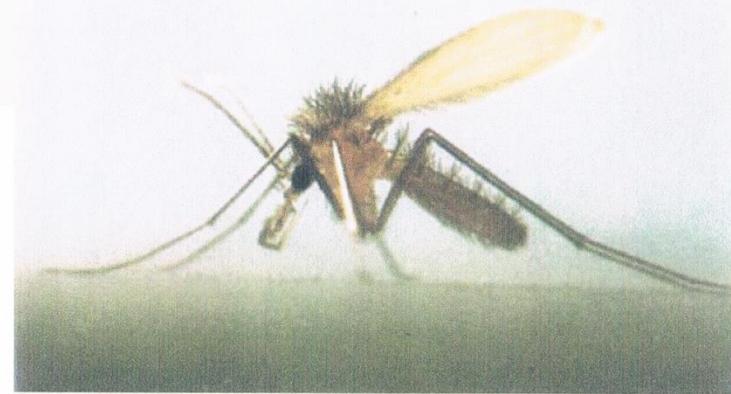


FIGURE 8
Phlébotome mâle.

Abon nec 1972



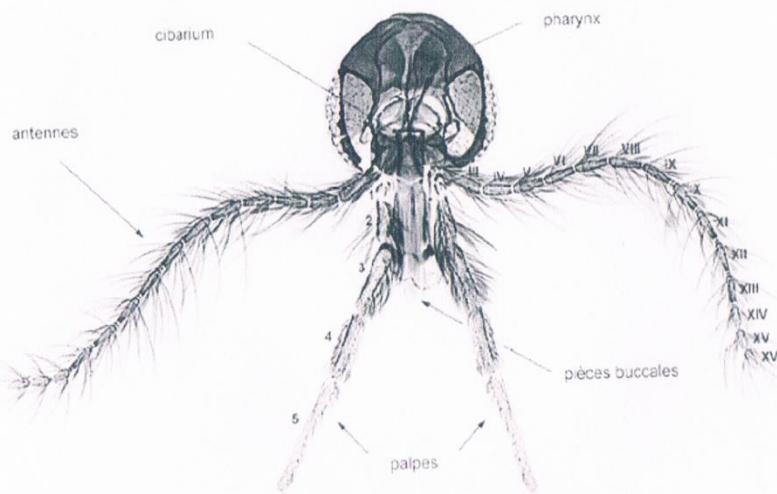
Petite taille (2 à 5mm)

Corps velu

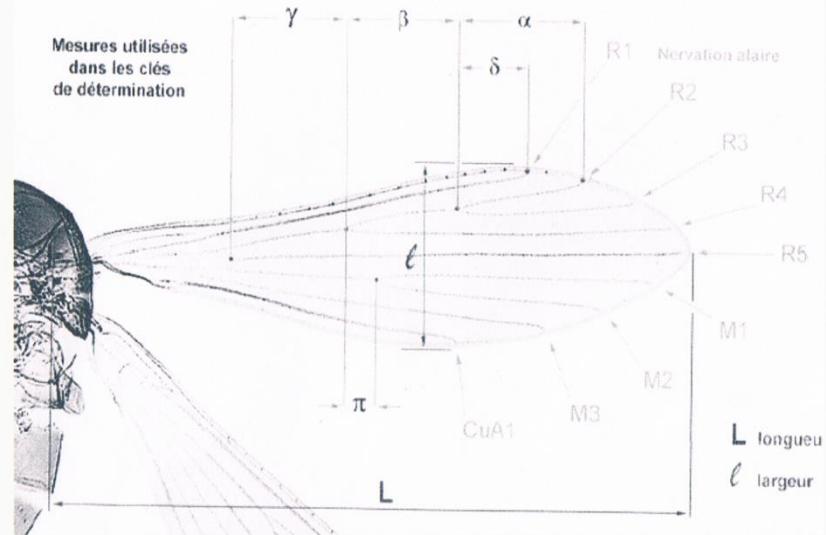
Longues pattes

Ailes lancéolées

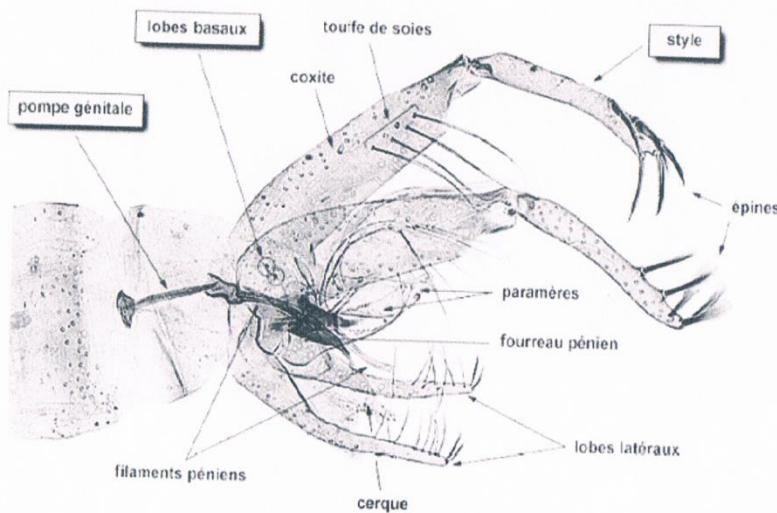
Tête



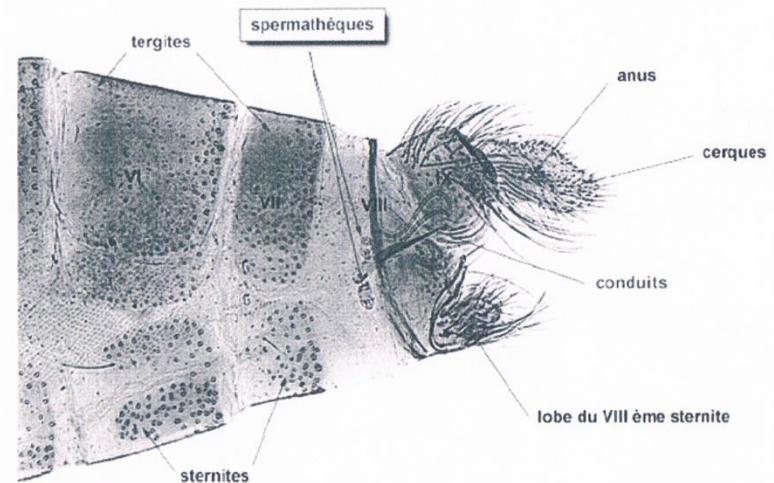
aile



Génitalia mâle



Génitalia femelle



Biologie

- **Alimentation**

- Adultes



Sucs végétaux



hématophage

- Larves

Saprophytes et phytophages

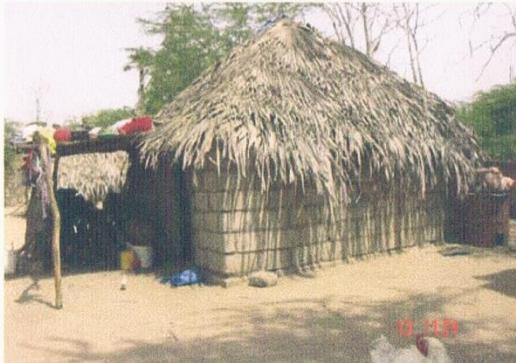
Milieux organiques



telmophage

Habitats

Biologie



Case



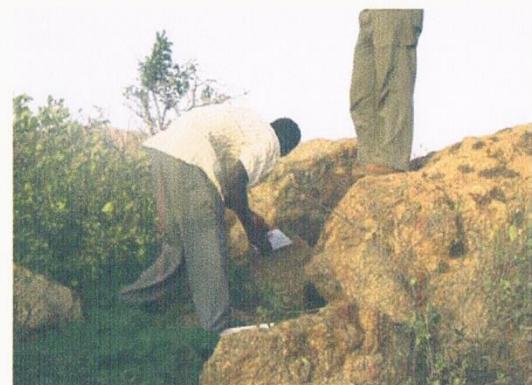
Termitière



Enclos de vaches



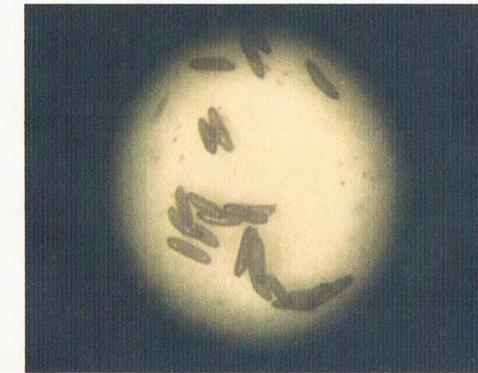
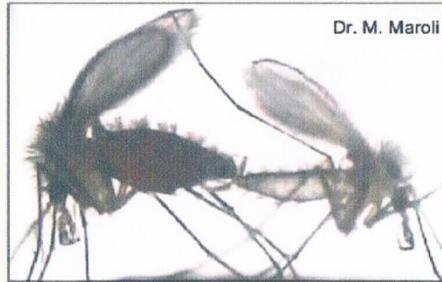
Terriers sous verger



Trou sous rocher

Biologie

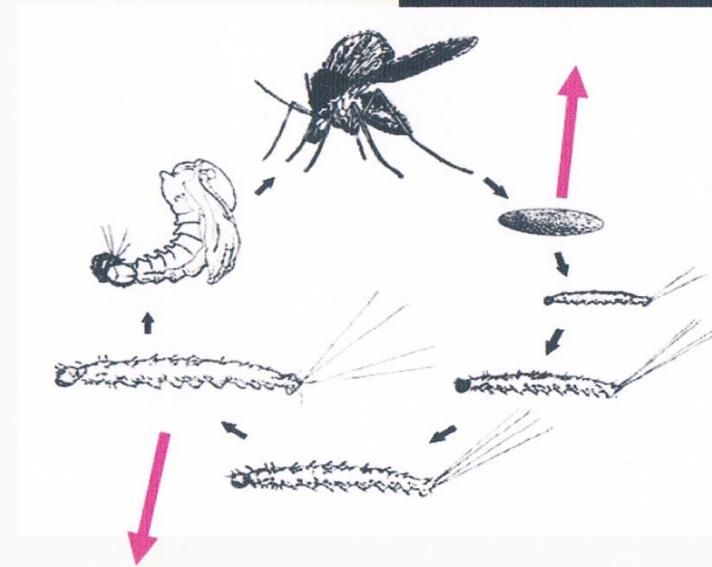
• Reproduction



- Larves 4 stades
Apodes

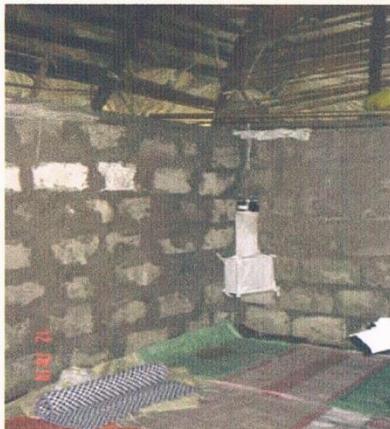
saprophyte phytopophage
milieux organiques

**Terricoles (obscurité ,
humidité calme)**



- Répartition cosmopolite
 - Mai à octobre en zone tempérée
 - Toute l'année en zone tropicale
- Comportement
 - Activité crépusculaire et nocturne
 - Température 25°C;
 - Humidité relative 70-90%
 - Vent faible
 - Dispersion de 200 m à 1 km environ

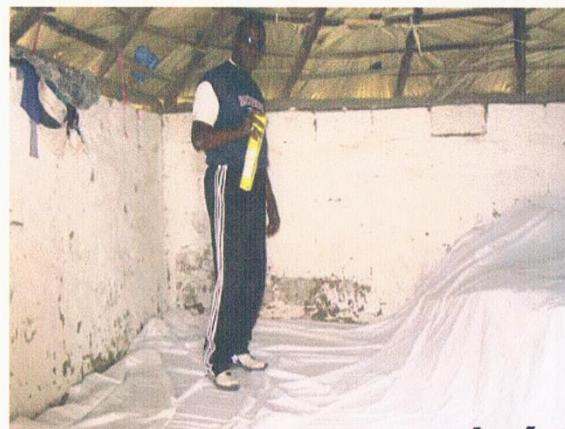
Méthodes de capture



Piège lumineux



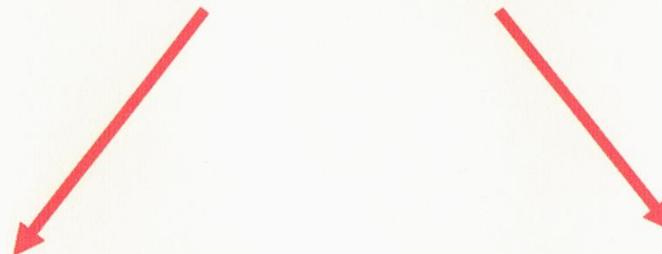
Piège adhésive



pulvérisation
intradomiciliaire



800 espèces (monde)

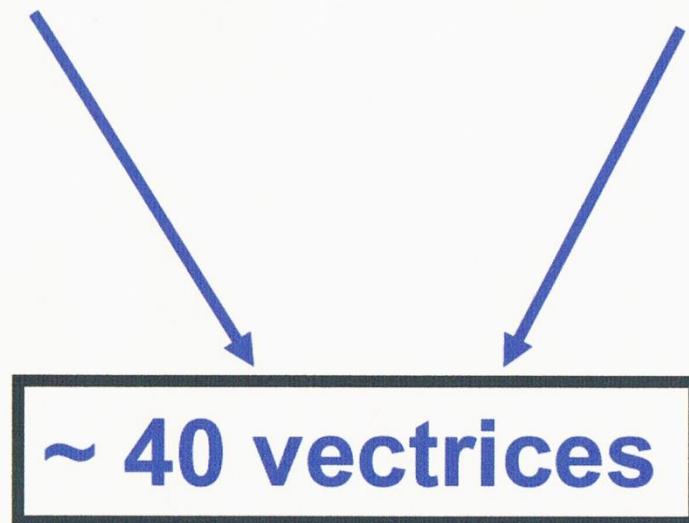


Genre Ancien monde

- *Sergentomyia*
- ***Phlebotomus***

Genre Nouveau monde

- *Brumtomyia*, - *Warileya*
- ***Lutzomyia***



~ 40 vectrices

Vecteur ancien monde

Genre	Sous genre	Espèces incriminées	Leishmanies
<i>Phlebotomus</i>	<i>Phlebotomus</i>	<i>Papatasi, duboscqi</i>	<i>major</i>
	<i>Paraphlebotomus</i>	<i>sergenti</i> <i>alexendri</i> <i>Caucasicus (alexandri)</i>	<i>tropica</i> <i>donovani</i> <i>major</i>
	<i>synphlebotomus</i>	<i>martini</i> <i>guggisbergi</i> <i>ansarii</i>	<i>donovani</i> <i>tropica</i> <i>(major)</i>
	<i>Larroissius</i>	<i>ariasis, rangeroni,</i> <i>necglectus, perfiliewi,</i> <i>perniciosus, tobbi</i> <i>longipes, pedifer</i>	<i>infantum</i> <i>aethiopica</i>
	<i>Alerius</i>	<i>chinensis</i>	<i>infantum</i>
	<i>Euphlebotomus</i>	<i>argentipes</i>	<i>donovani</i>

Vecteur nouveau monde

Genre	Sous genre	Espèces incriminées	Leishmanies
<i>Lutzomyia</i>	<i>Lutzomyia</i>	<i>longipalpis</i> <i>diabolica</i>	<i>Infantum</i> (= <i>chagasi</i>) <i>mexicana</i>
	<i>Nyssomyia</i>	<i>olmeca olmeca</i> <i>flaviscute//afa</i> <i>olmeca bicolor</i> <i>Intermedia</i> <i>umbratilis, anduzei, whitmani,</i> <i>trapidoi</i>	<i>mexicana</i> <i>amazonensis</i> <i>venezuelensis</i> <i>braziliensis</i> <i>guyanensis</i> <i>panamensis</i>
	<i>Psychodopygus</i>	<i>Wellcomei</i> <i>panamensis</i>	<i>braziliensis</i> (<i>panamensis</i>)
	<i>Helcocyrトomyia</i>	<i>peruensis</i>	<i>peruviana</i>
	<i>pintomyia</i>	<i>pessoai</i>	(<i>braziliensis</i>)

Capacité vectorielle

- **Fréquence des piqûres**
- **Indice d'infestation**
- **Espérance de vie** (2 semaines à 2 mois)
- **Durée du cycle gonotrophique** (1 à 2 semaines)
- **Comportement trophique:**
 - Exophile/ Endophile
 - Intradomiciliaire/ peridomiciliaire

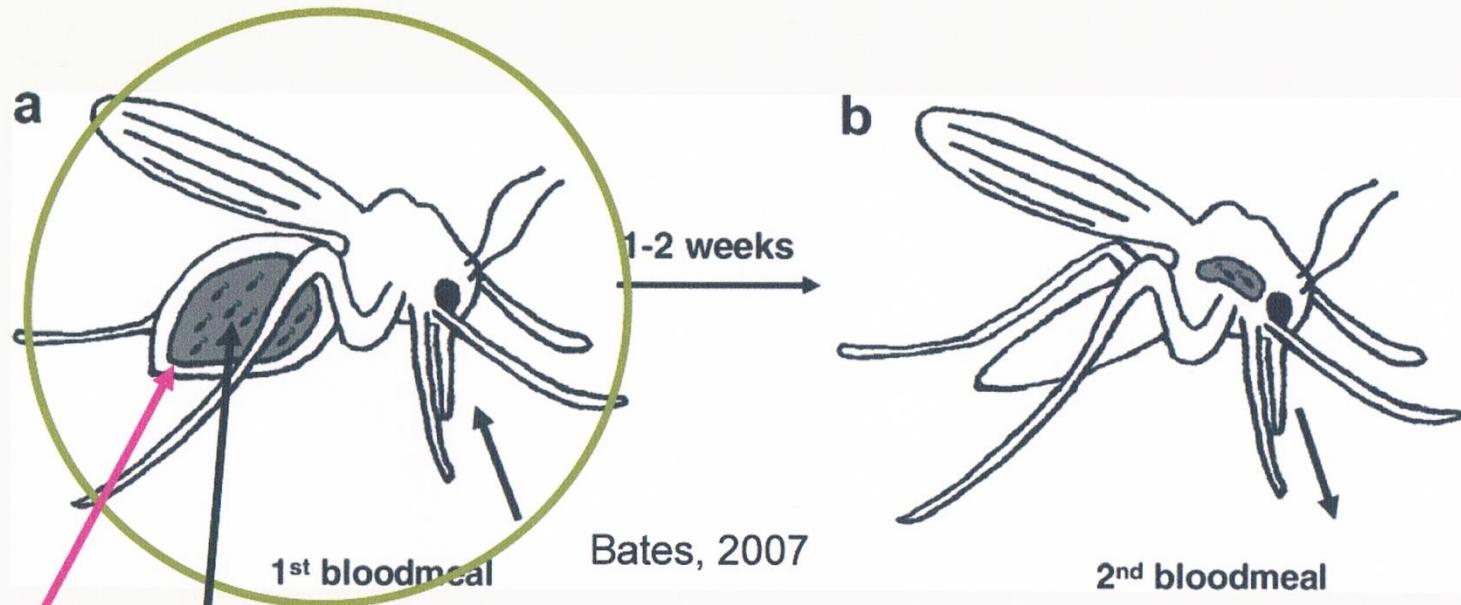
Transmission

Infection du phlébotome

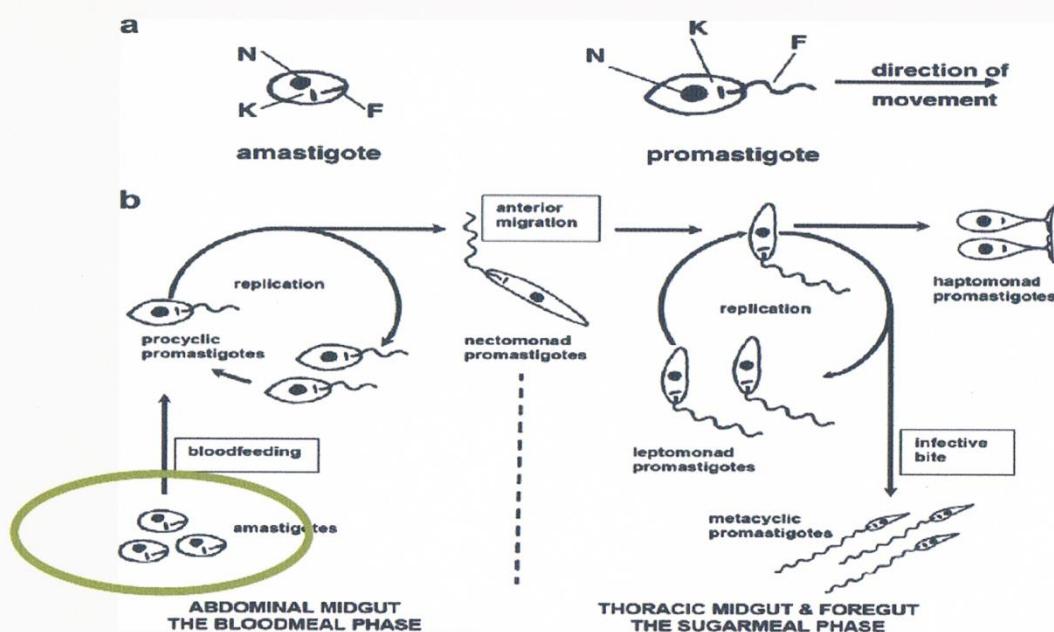


- Femelles hématophages
- Se gorgent toutes les 1 à 2 semaines (pour la maturation de ces œufs)
- Acquisition des leishmanies lors d'un repas sur un hôte infecté

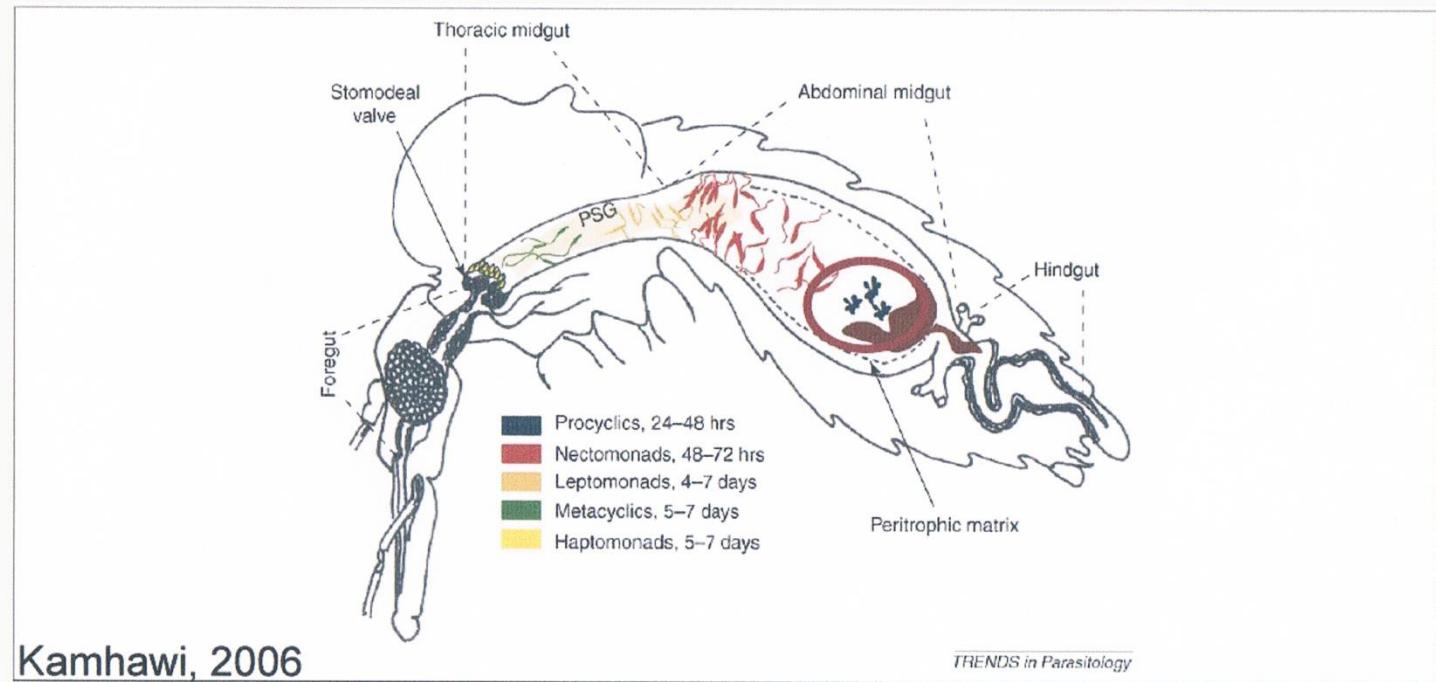
Transmission Développement chez le vecteur



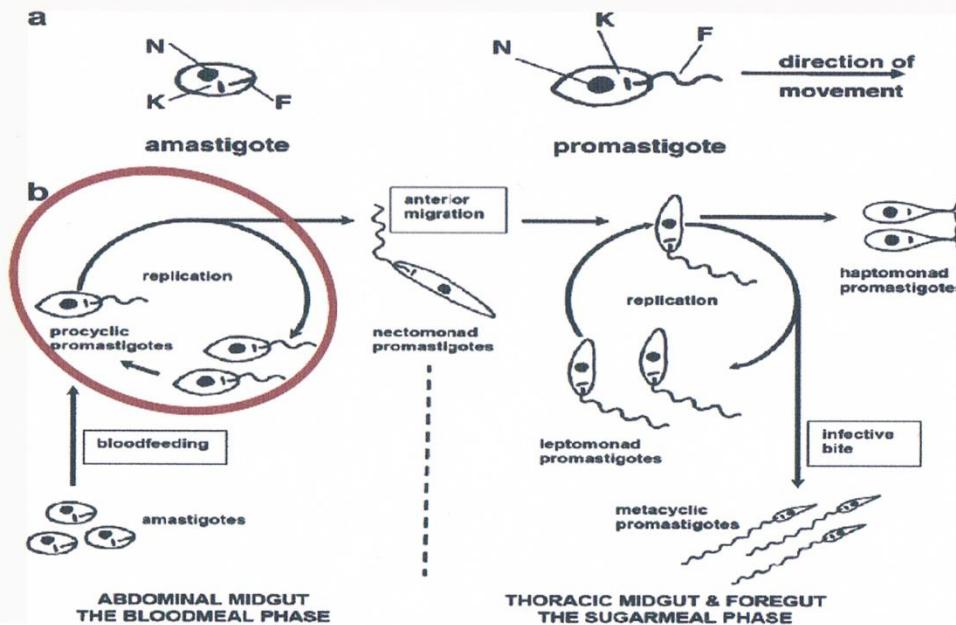
- membrane péritrophique
- Repas de sang
- Ingestion amastigotes



Transmission Développement chez le vecteur

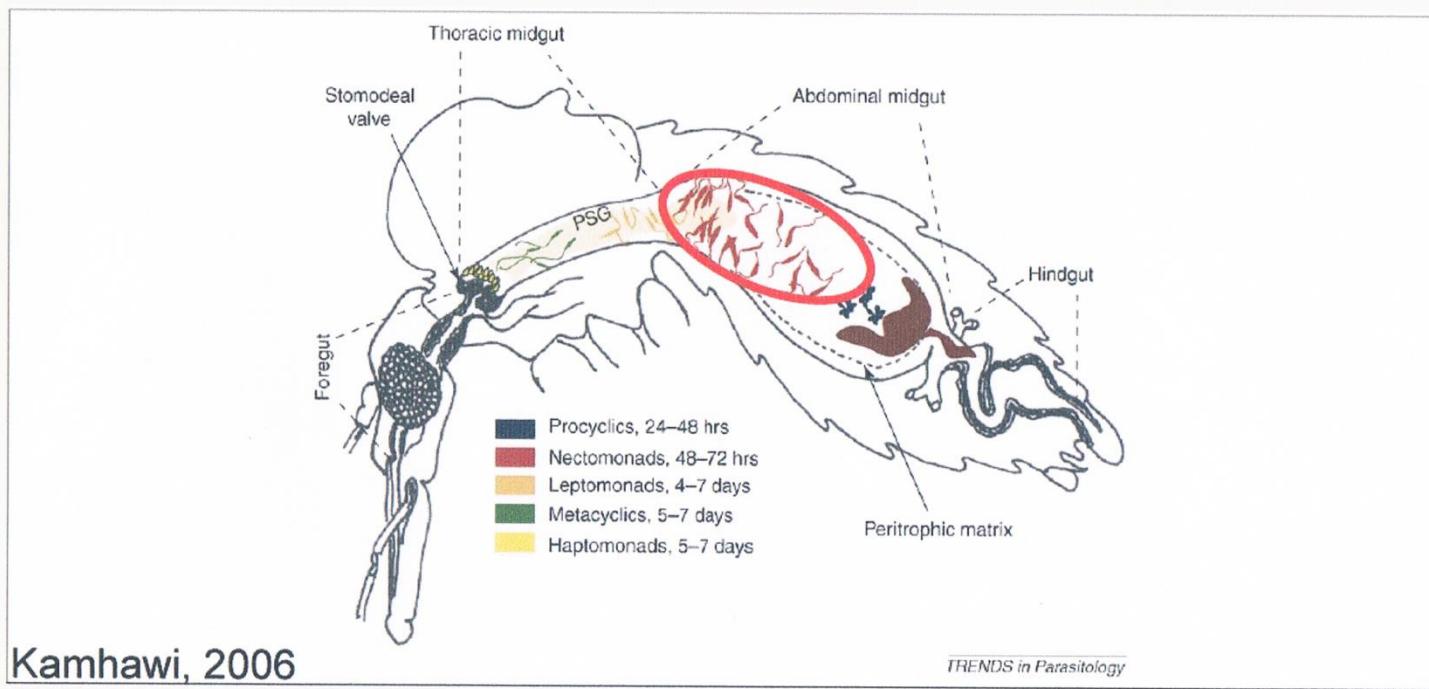


Promastigotes Procycliques



Transmission

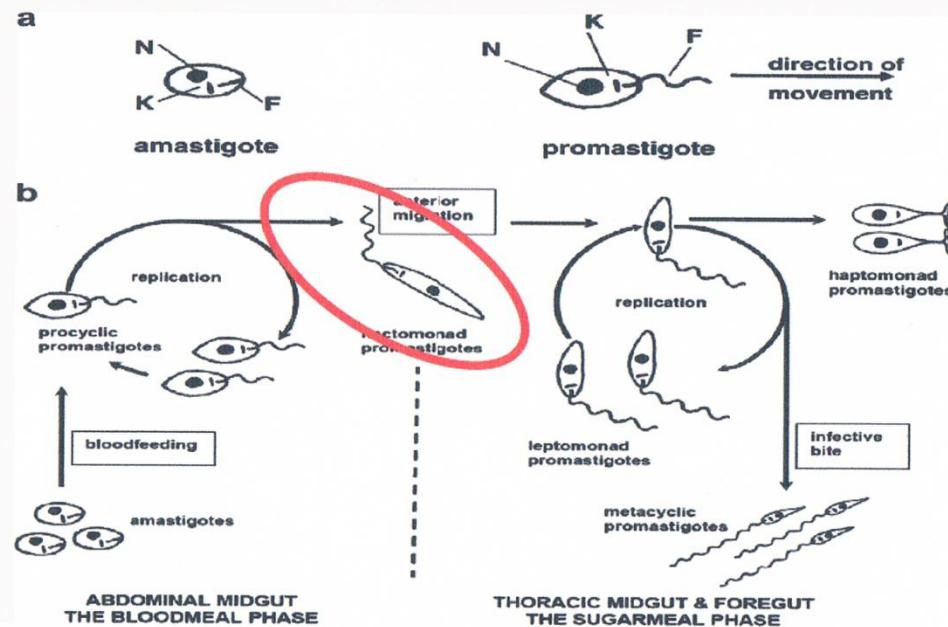
Développement chez le vecteur



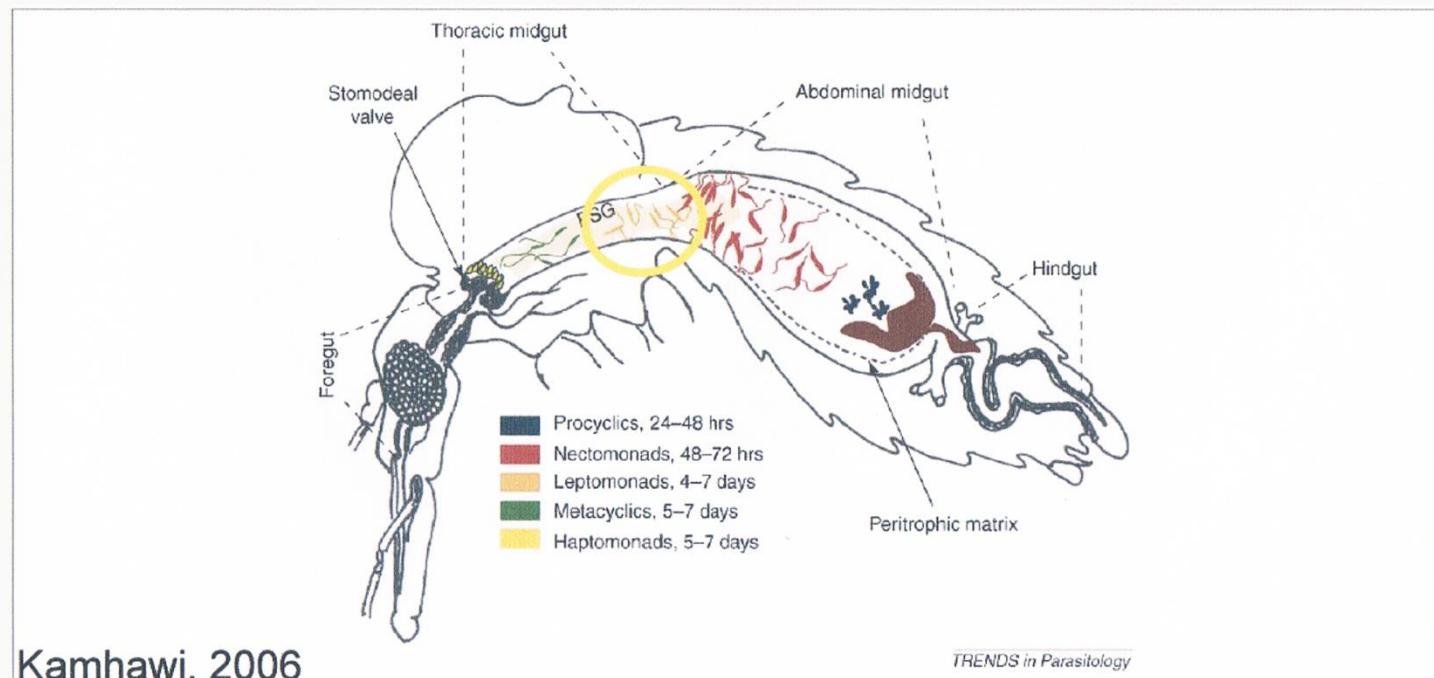
Action de la GP63

Rupture de la membrane péritrophique

Promastigotes nectomonads

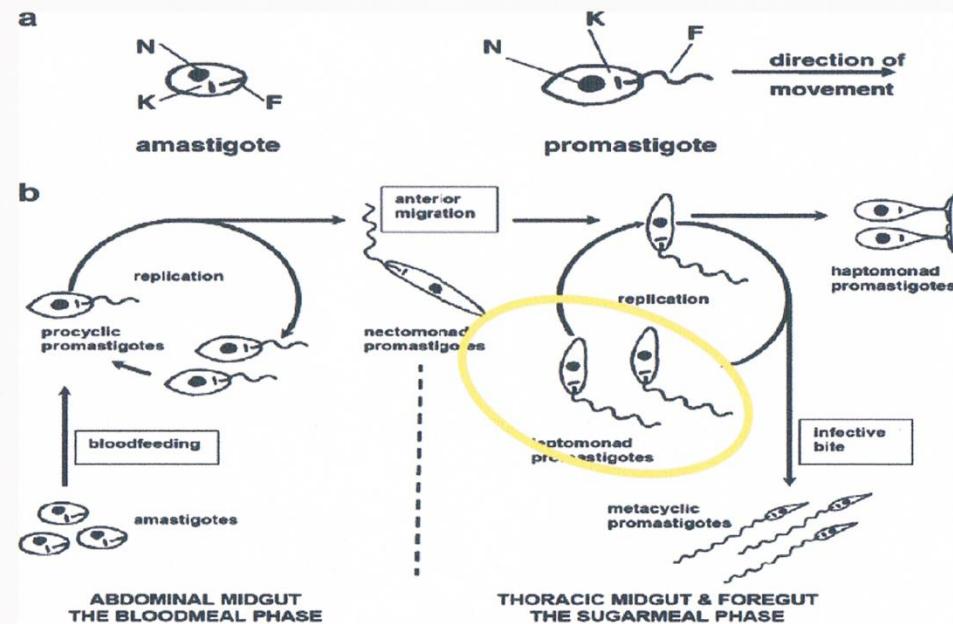


Transmission Développement chez le vecteur



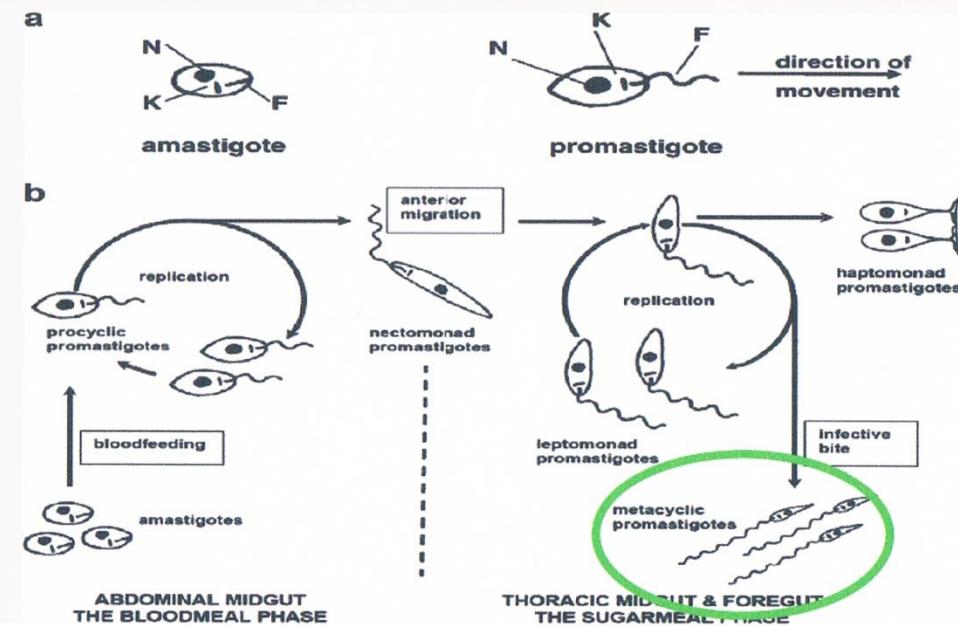
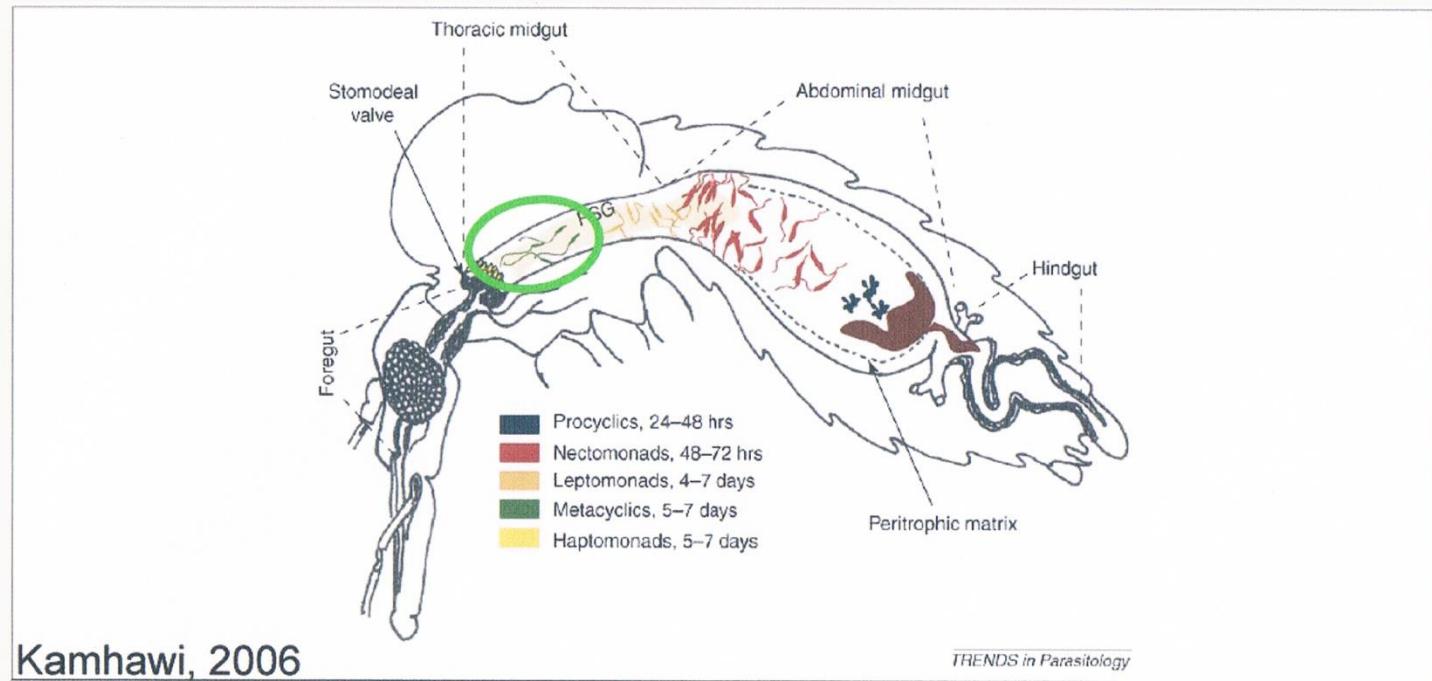
Promastigotes haptomonads

Fixation sur l'intestin
du phlébotome (LPG)



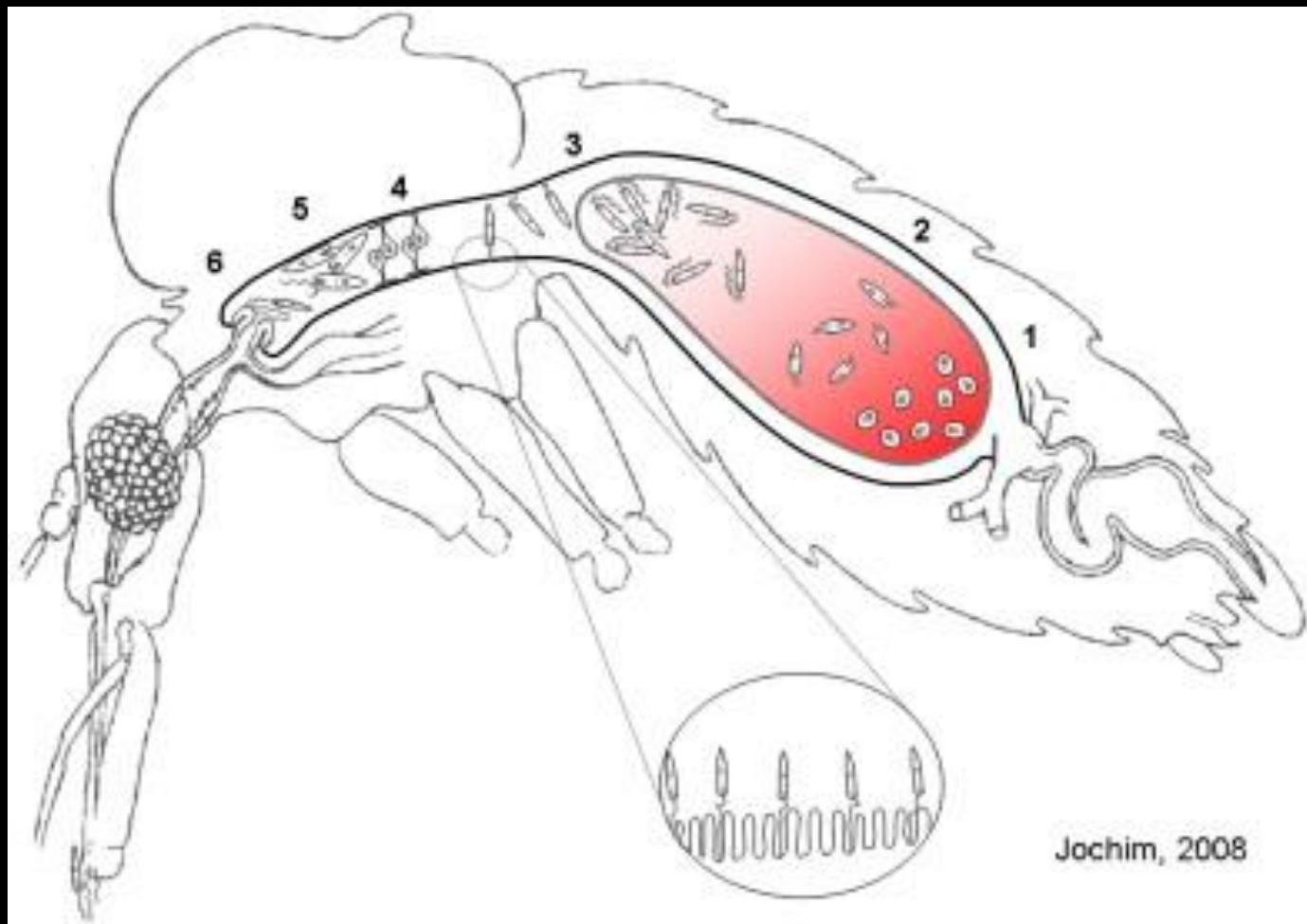
Transmission

Développement chez le vecteur



Promastigotes métacycliques

Forme infectante



Jochim, 2008

Formes promastigotes: 1, 2, amastigotes; procycliques, 3, 4, nectomonad; haptomonad, 5, 6, leptomonad; métacycliques. (Adapté de Schlein Y., Leishmania et phlébotomes lès: interactions du cycle de vie et de la transmission Aujourd'hui Parasitol 1993; 9:255-8 ..).

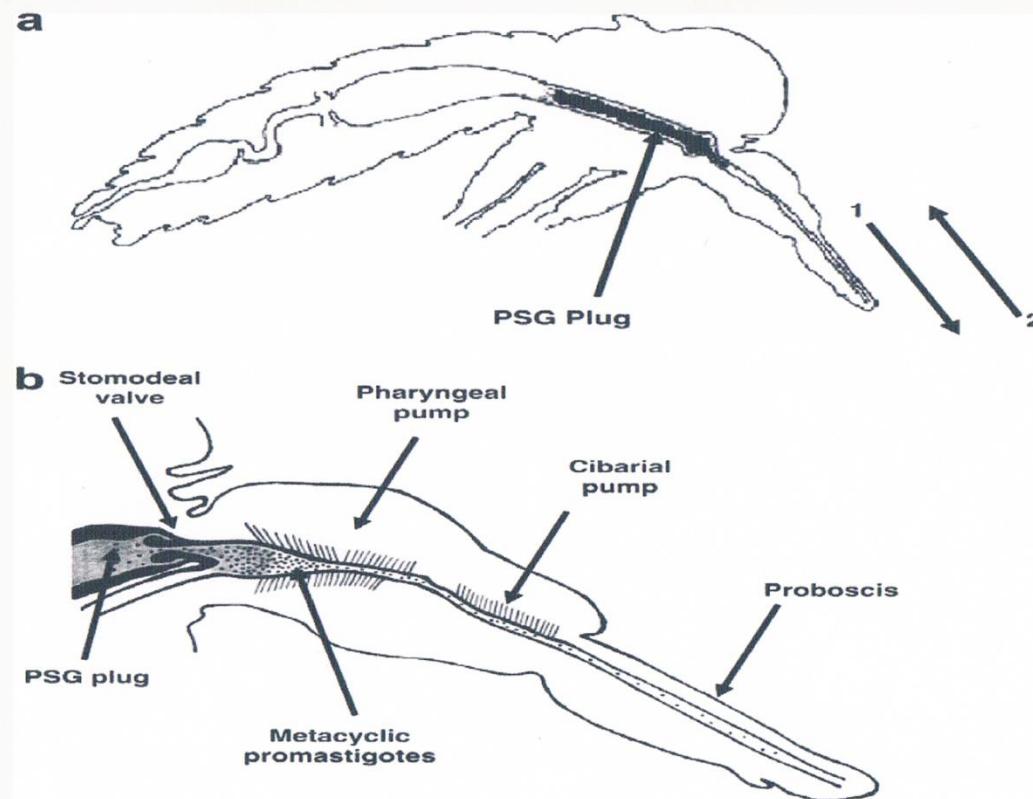
Transmission

- Inoculation du parasite

- Par piqûre (après un repas sanguin infestant)

- régurgitation (effort du phlébotome pendant la piqûre)

- Dommage valve stomodeal (action des PSG)



Transmission

Installation cher l'hôte

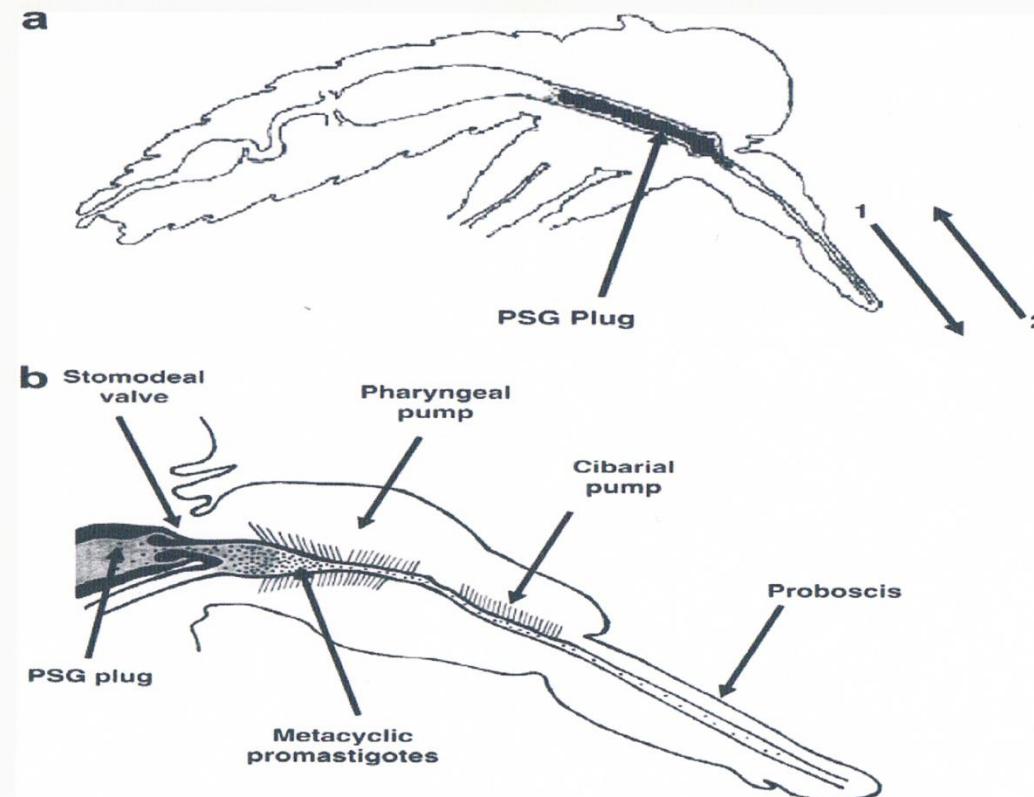
- Action de la salive du phlébotome

- Nombreuses substances protéiques

- Vasodilatation

- Anti agrégation plaquettaire

- immunodépression locale



Critères d'incrimination d'une espèce comme vecteur

- **Cohabitation**

- vecteur, parasite, hôte (réservoir)

- **Contact**

- Le phlébotome se gorge sur l'hôte réservoir

- Isolation du même parasite chez le phlébotome que chez l'hôte

- **Se supporter**

- Le phlébotome doit supporter le développement du parasite après la digestion du sang

- **Transmission**

- Le phlébotome doit être capable de transmettre le parasite par piqûre

- Réalisation de cycle expérimental (élevage de phlébotomes au laboratoire)

Elevage de phlébotome

- Collection d'œufs

- Recherche de femelles gorgées



Capture CDC

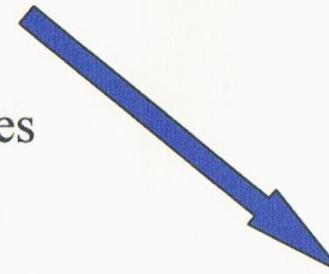


VOLAILLES

-Isolation des femelles gorgées



Gorgées dans pots de ponte
25, 26 °c, 4 à 9 jours



Récupération des gorgées

Elevage de phlébotome

Méthode de colonisation



Œufs 24x



Pots d'élevage



Incubation à 28, 29°C
4 - 7 jours

Elevage de phlébotome

Méthode de colonisation



œufs

Incubation à 28, 29°C
4 -7 jours

Cycle biologique

nymphes
5-8 jours

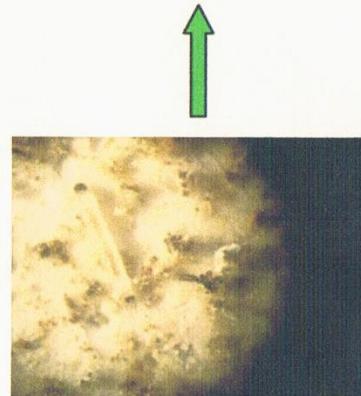


Adultes
24, 25°C



Éclosion, larve stade I
3-4 jours

↑
nymphes
5-8 jours



Larve stade IV
5-7 jours

stade III
4-6 jours

stade II
4-6 jours

Lutte contre les phlébotomes

•Lutte anti larvaire

Destruction des gites larvaires (domestiques péridomestiques et sauvages)

- **Labourage profond**
- **Education des populations**

•Lutte anti adultes

- **Vêtements couvrants**
- **Répulsifs**
- **Moustiquaires imprégnées**
- **Epandage d'insecticides**
- **Ceintures de déforestation autour des villages (au moins 300m)**

Epidémiologie réservoir

Dans le monde

mammifères domestiques ou sauvages :
carnivores, rongeurs, primates...

homme peut être l'unique réservoir dans
certains foyers (kala azar indien)

Epidémiologie réservoir

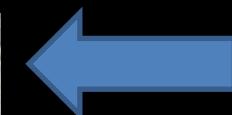
En Algérie

LV+ LCN



chien

LCZ



Rongeurs sauvages
(*Psammomys, Meriones*)

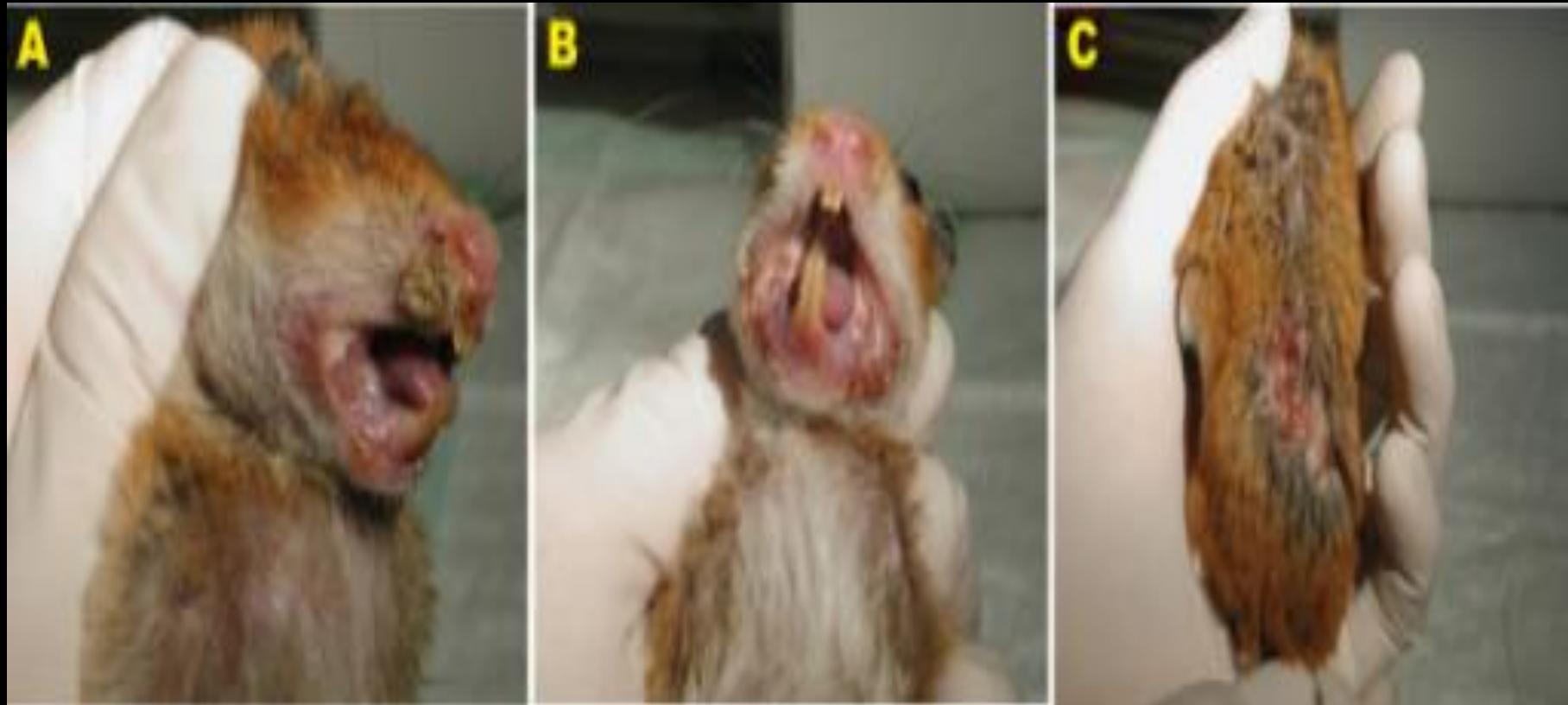


Figure 3: lésions externes observées chez les hamsters syriens infectées avec 107 L. infantum promastigotes moins sept mois pi.

(AB) des lésions cutanéo-muqueuses localisées dans le museau.

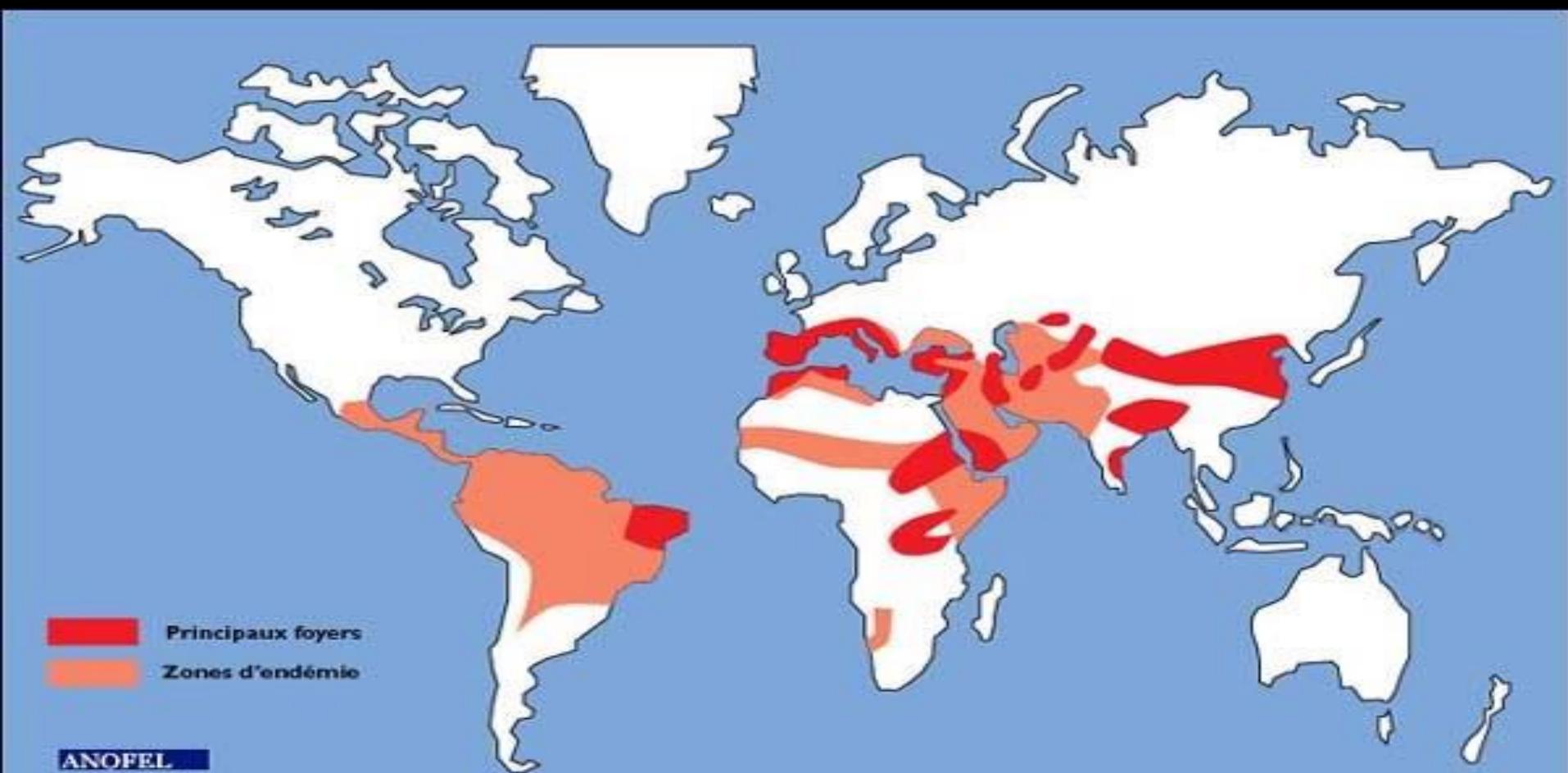
(C) Les ulcères sur le dos des hamsters.

Isoler le M/CAN/ES/96/BCN150 (zymodème MON-1) de L. infantum a été utilisée pour des expériences d'infection. Cette souche a été maintenue dans notre laboratoire par le passage chez les hamsters syriens.

Epidémiologie

Répartition géographique

- Dans le monde

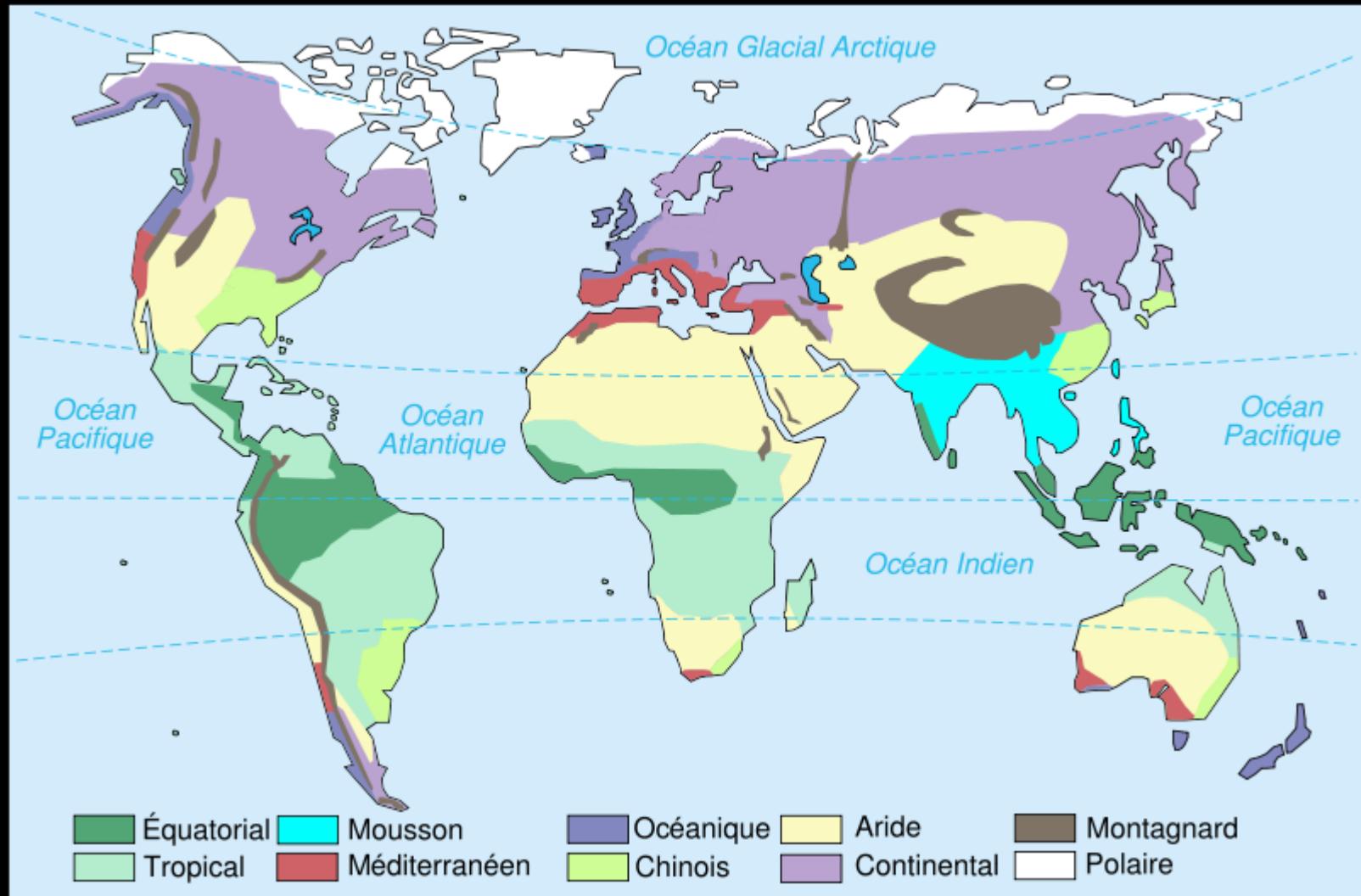


Epidémiologie

Répartition géographique

Dans le monde

- C'est une parasitose des zones tropicales (hormis l'Océanie) et tempérées chaudes,
- signalée dans 88 pays répartis en 5 foyers: Méditerranéen, chinois, indien (Kala-azar indien), africain et (centre et sud) américain



Carte des climats mondiaux

Epidémiologie

Répartition géographique

En Algérie

Elles sévissent à un état endémo-épidémique

Schématiquement, on retrouve:

- Au nord, coexistent la LV et la LCN (étages bioclimatiques humides et subhumides)
- Au sud la LCZ (étages bioclimatiques arides et semi-arides)

Actuellement, elles s'étendent à toutes les aires
(plus de notion de foyers)

LV

LCN

LCZ

LC

L.infantum

L.infantum

variant
enzymatique

L.major

L.killicki

Nord

Nord

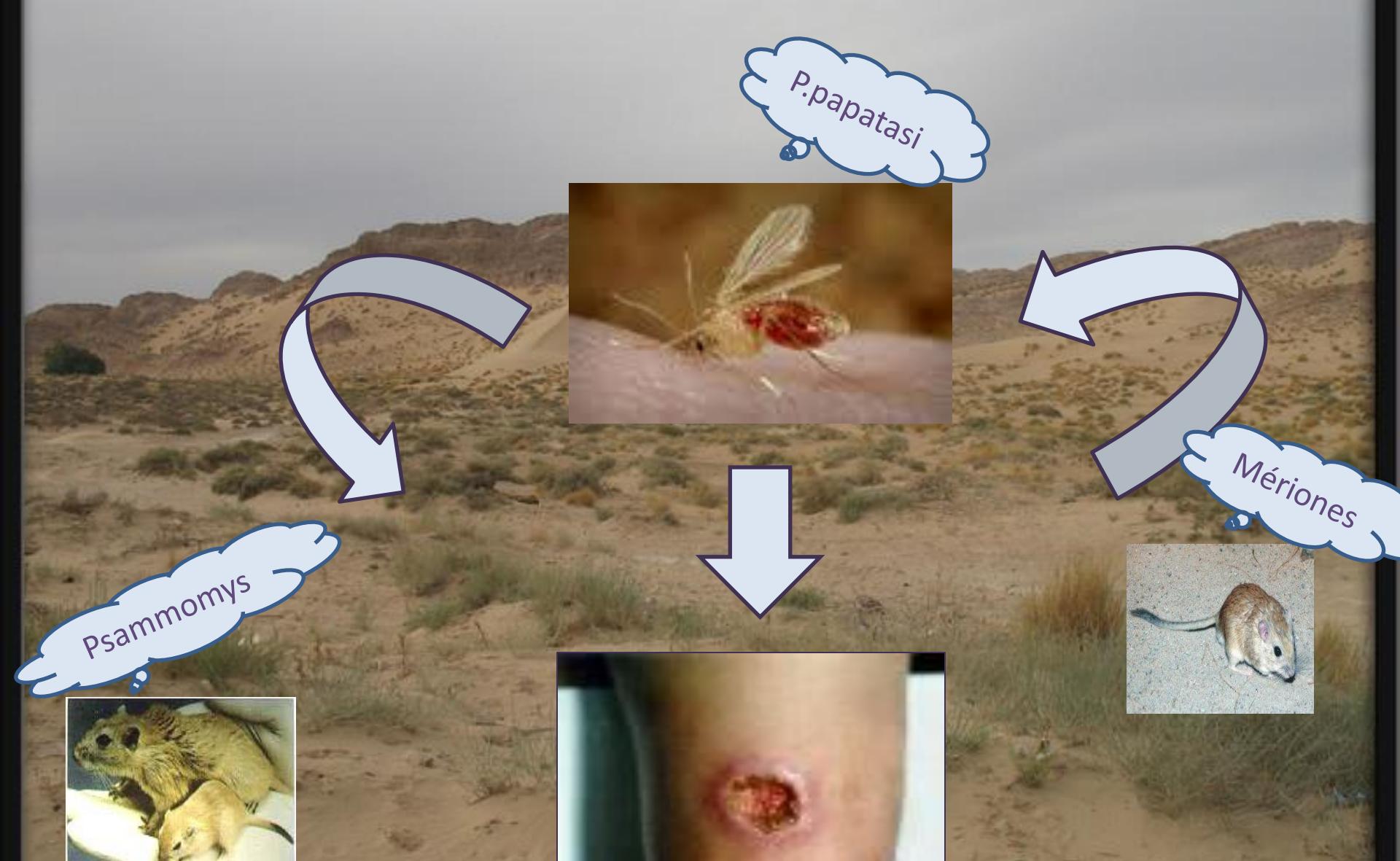
Sud

Nord/Sud



L.C localisée zoonotique à L. major

(Yakimoff et Schokhor, 1914)



L.C Localisée du Nord à L.infantum

(Nicolle, 1908)



L.C localisée à L.killicki

(Rioux, Lanotte et pratlong, 1986)



L.V à L.infantum

(Nicolle, 1908)



CLINIQUE

Clinique Leishmaniose viscérale

Maladie à déclaration obligatoire

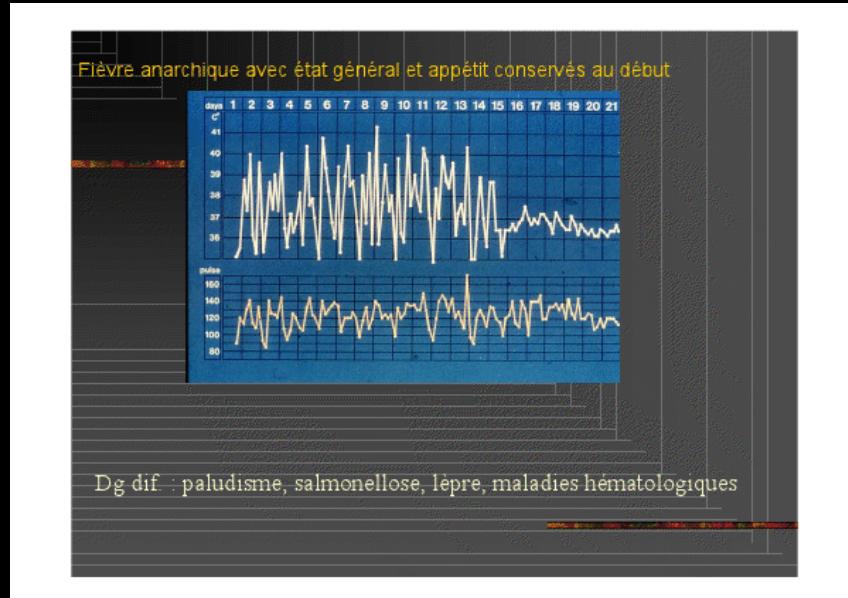
En Algérie elle réalise la leishmaniose méditerranéenne infantile touchant préférentiellement le nourrisson et le jeune enfant

Incubation quelques mois

Phase d'état: triade caractéristique

- fièvre anarchique « folle »
- pâleur qui traduit l'anémie
- Splénomégalie +++

L'hépatomégalie est moins fréquente et les adénopathies sont rares.



CLINIQUE

LV

- Autres tableaux : Ils sont dissociés, pauci-symptomatiques chez l'adulte, avec des localisations inhabituelles chez le sidéen
- Diagnostic différentiel : Il se pose principalement avec les hémopathies
- Evolution : Sans traitement elle est **fatale** (cachexie terme d'un amaigrissement de plus en plus marqué, infections intercurrentes)

CLINIQUE

Leishmaniose cutannée

- Touchent tous les âges
- Il s'agit de lésions cutanées localisées uniques ou multiples, siégeant sur les parties découvertes du corps au site d'inoculation
- Ces lésions sont chroniques évoluant après plusieurs mois vers la guérison spontanée au prix d'une cicatrice indélébile
- Clou de Biskra : lésion typiquement ulcéro-crouteuse dite humide à *L.major*

Clou de Biskra - aspect ulcéro-crouteux



Leishmaniose cutanée - lupoïde



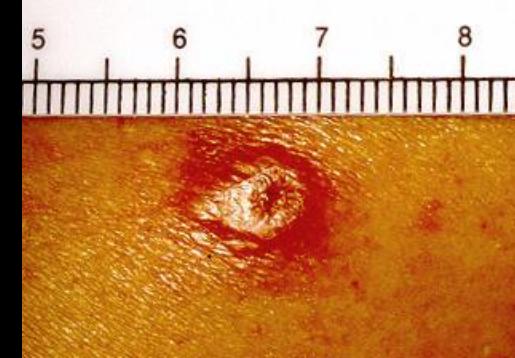
Leishmaniose cutanée, formes sèche et humide



adam.com



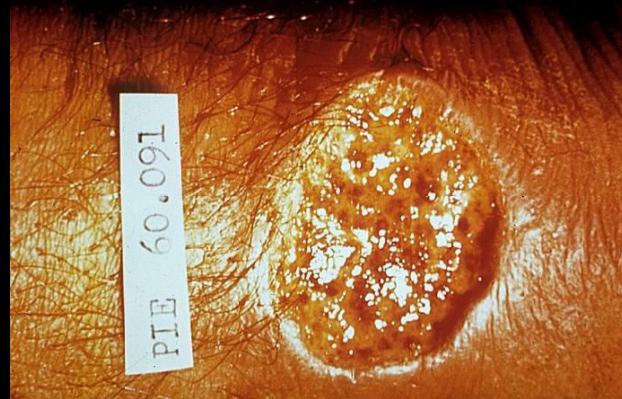
adam.com



ADAM.



ADAM.



Leishmaniose cutanée, forme diffuse Nouveau Monde



Leishmaniose cutanéo-muqueuse mutilante Nouveau Monde



Leishmaniose cutanée - nodulo- papuleux



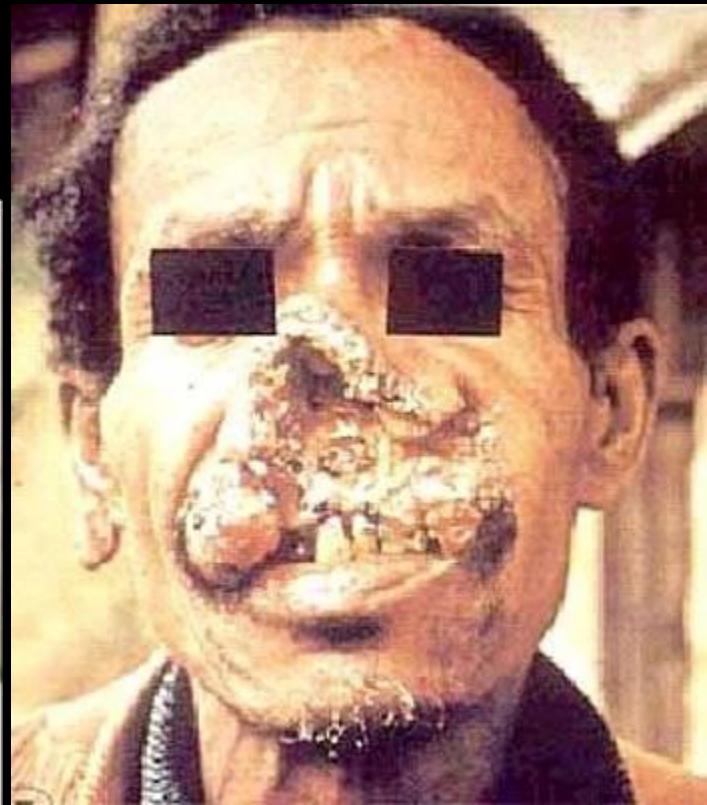
LCL



LCD

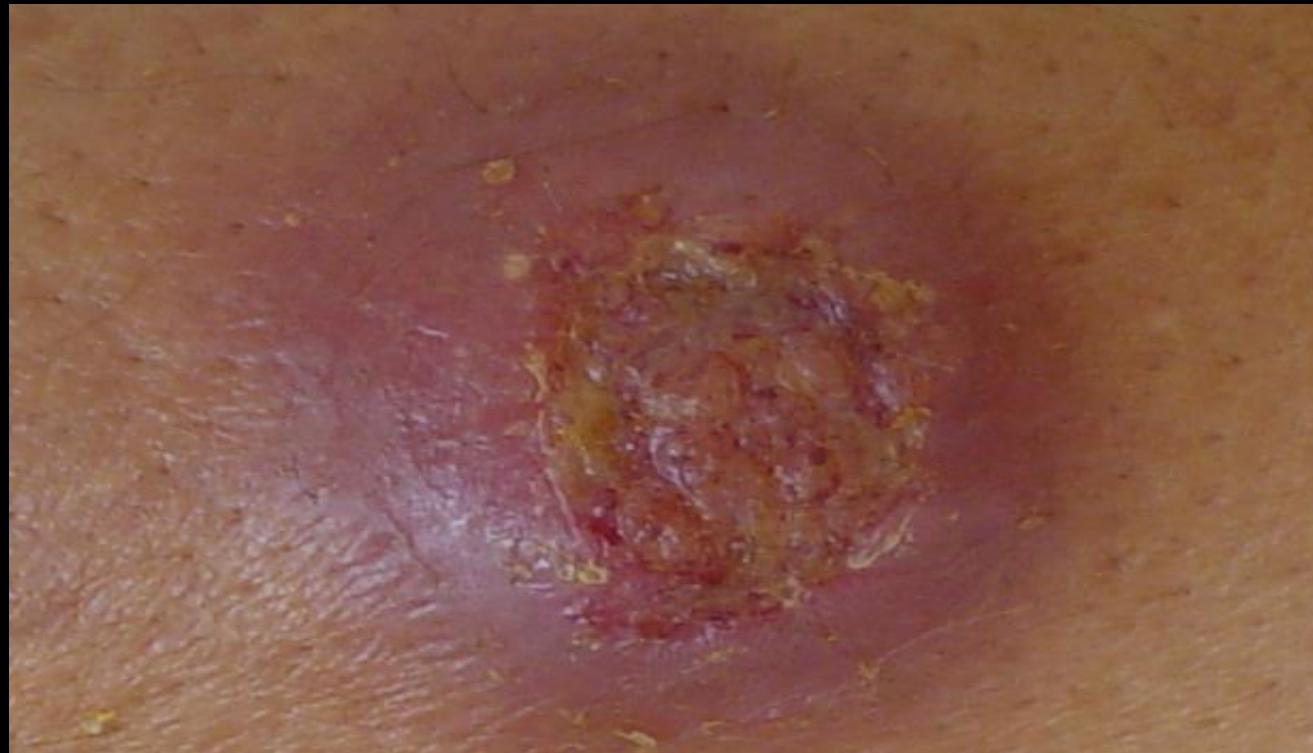


LCM



Flagellés tissulaires

Leishmaniose cutanée



Lésions

Flagellés tissulaires

Leishmaniose cutanée



Lésions

Flagellés tissulaires

Leishmaniose cutanée



Lésions

Flagellés tissulaires

Leishmaniose cutanée



Lésions

Flagellés tissulaires

Leishmaniose cutanée



Lésions

DIAGNOSTIC

Diagnostic

LV

Diagnostic d'orientation

- F.N.S montre une anémie normochrome normocytaire avec parfois une bi ou pancytopénie
- VS accélérée
- Protidogramme : \nearrow alb
 \swarrow gamma globulines

Diagnostic

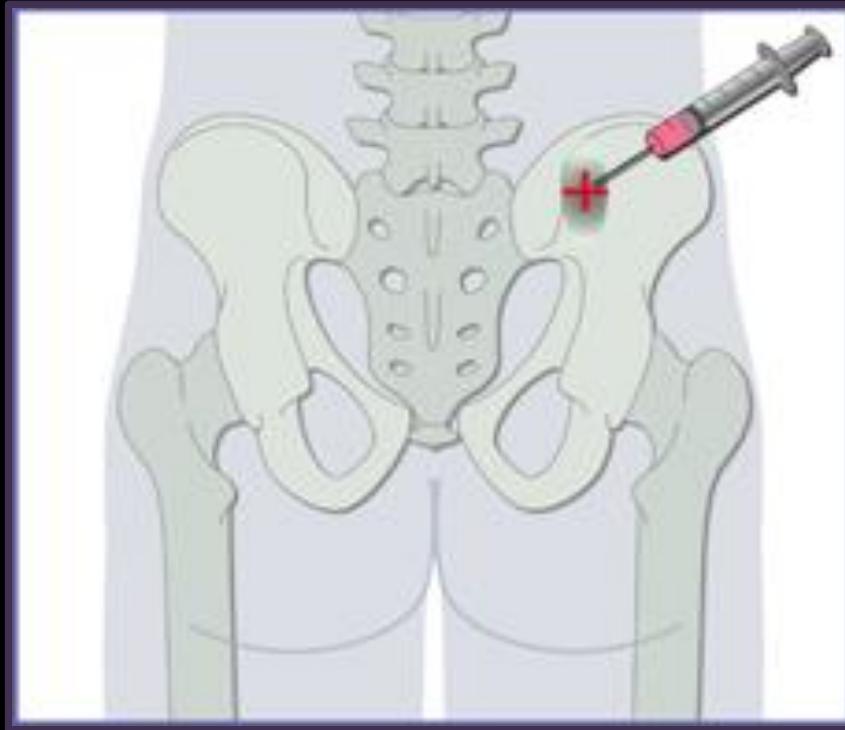
LV

Diagnostic de certitude

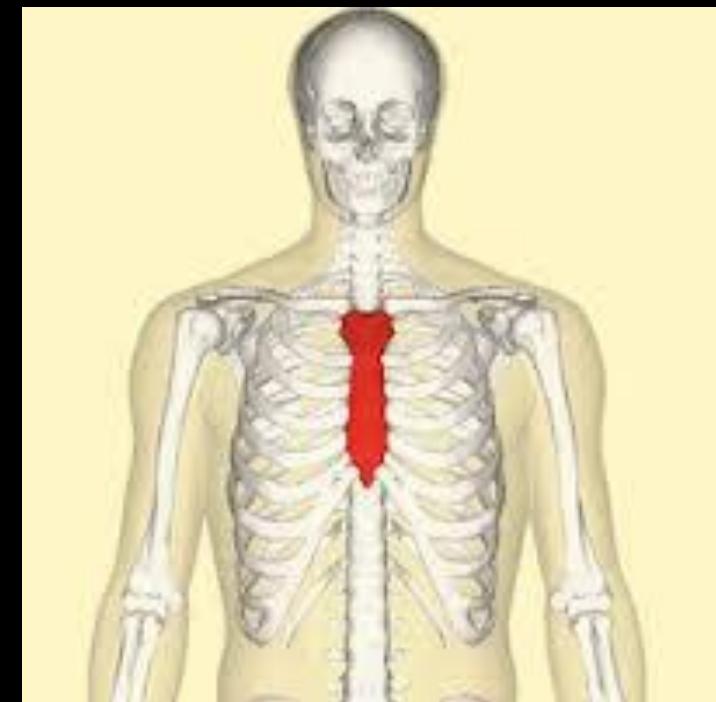
- **Examen direct** par la mise en évidence des leishmanies amastigotes sur les **frottis de ponction de moelle osseuse colorés au M.G.G**
 - 1/ Pvt: ponction de la MO au niveau de la crête iliaque (ou rate, foie, ganglions), le sang est généralement négatif
 - 2/Confection de frottis sur lames
 - 3/Coloration des frottis au MGG
 - 4/Lecture au microscope
- Culture sur milieu NNN (enrichir et isoler les souches)
- PCR (déetecte l'ADN du parasite dans divers pvt)
- Inoculation au hamster en IP (2 mois)
- Recherche d'antigènes circulants par immunotransfert

La leishmaniose: diagnostic

L.V



Enfant



Adulte

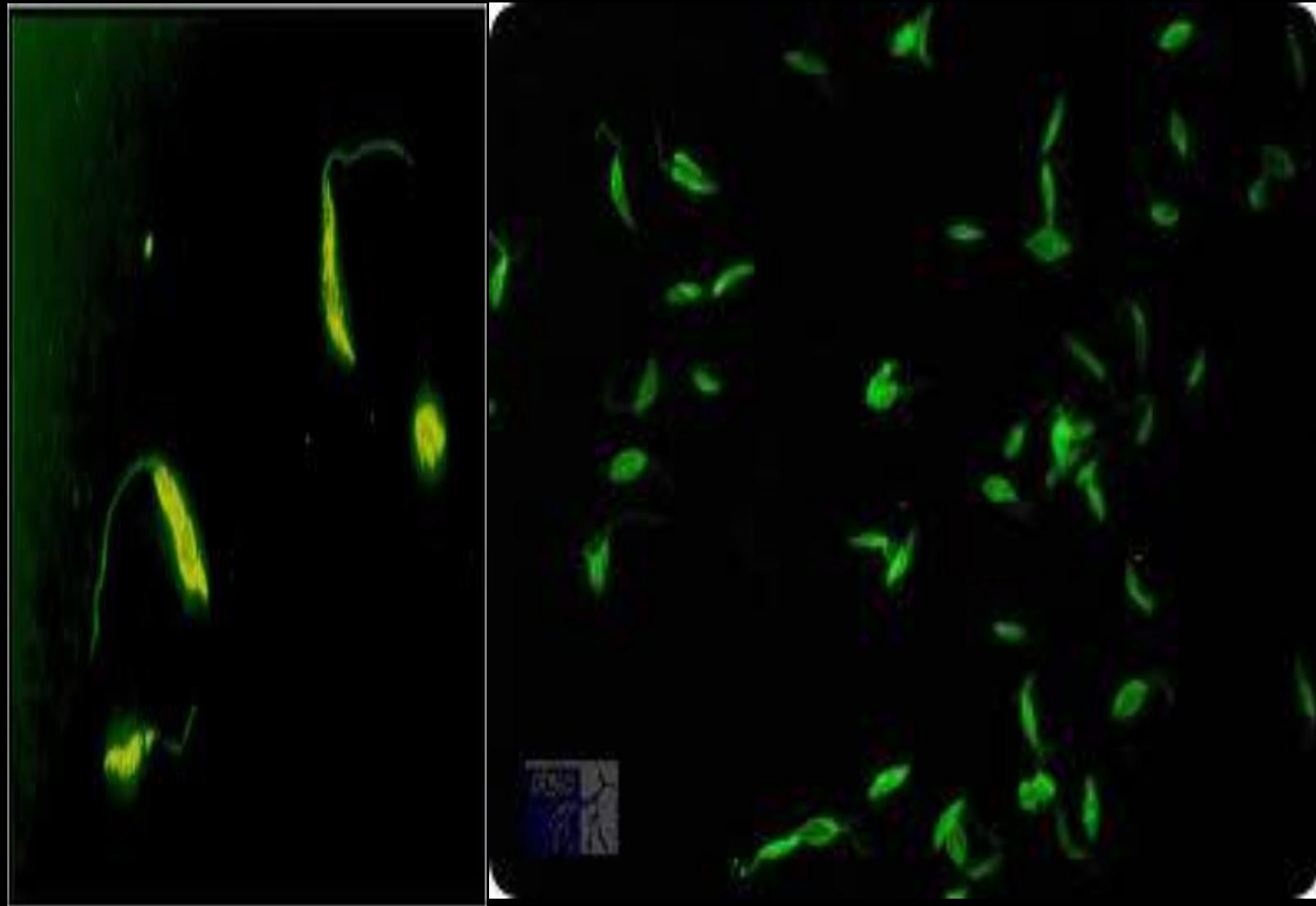
Diagnostic

LV

Diagnostic indirect : Sérologie

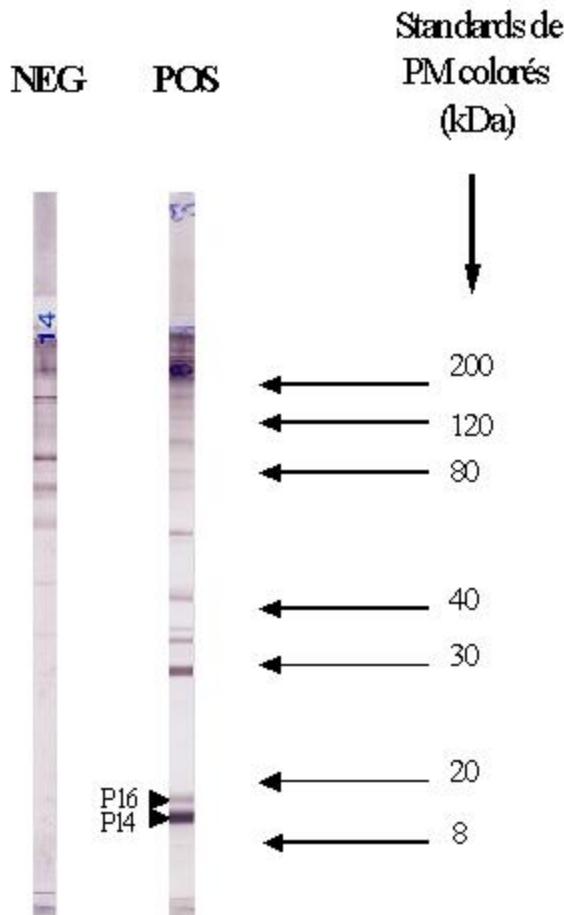
- Mise en évidence des Anticorps anti-leishmaniens par différentes techniques (IFI;HAP;ELISA...)
- Utile si l'examen direct est négatif et pour le suivi thérapeutique

Immunofluorescence indirecte



LEISHMANIA WB IgG

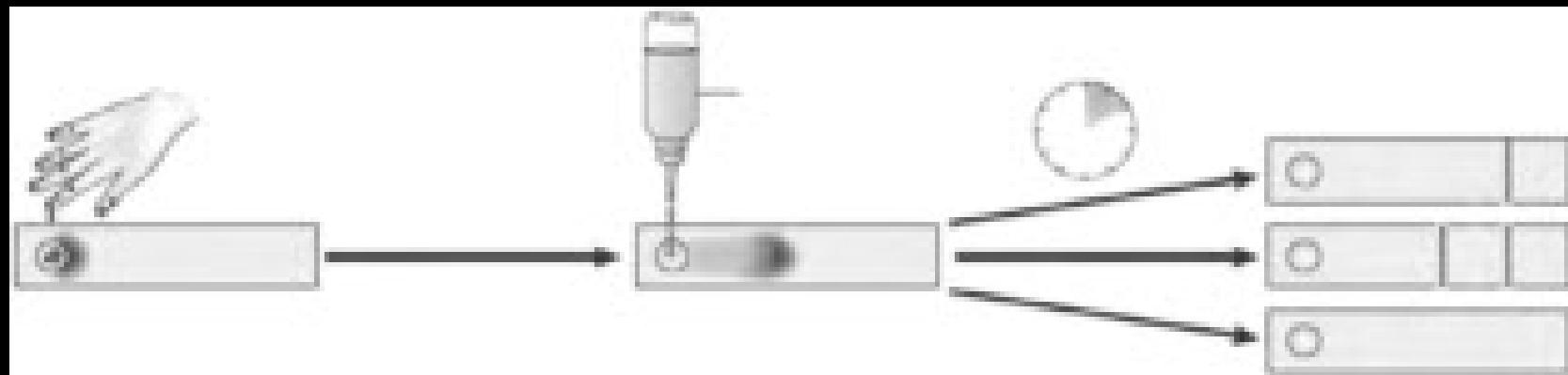
Exemple d'immunoblots obtenus
(échantillon négatif et positif)



Interprétation:

La présence sur la bandelette de la bande antigénique 14kDa et/ou 16kDa permet d'interpréter le test comme positif et de conclure à la présence d'anticorps IgG anti-Leishmania dans l'échantillon testé. (Le résultat positif ci-dessus a été obtenu en utilisant le contrôle positif R5 fourni dans le kit)

Marche à suivre pour l'exécution du test rapide rK39



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

Diagnostic LC

- Examen direct : Repose sur la mise en évidence des leishmanies amastigotes sur les frottis cutanées prélevés à la périphérie des lésions, et colorés au MGG
- Culture sur milieu NNN (Novy, Mac-Neal et Nicolle)
- PCR
- Dgc séroimmunologique est inutile

Diagnostic de la leishmaniose

L.C



TRAITEMENT

Traitement LV

- Dérivés de l'antimoine

Antimoniate de méglumine = **GLUCANTIME®**

- IM profonde ou IV
- 1 mois
- 60 à 70 mg/kg/j
- **médicament toxique nécessitant une surveillance clinique et biologique**

- Amphotericine B liposomale = **AMBISOME®**

- **Miltefosine®** voie orale

Traitement LC

- Abstention thérapeutique,
 - Parfois un traitement est proposé pour raccourcir l'évolution, minimiser les séquelles
- Glucantime®** en infiltrations périlésionnelles
2 fois par semaine pendant 4 à 5 semaines
(1ml par 1 cm) pour les lésions uniques
ou en IM pendant 15 jrs pour les lésions multiples ou les localisation au visage

PROPHYLAXIE

Prophylaxie générale:

-**lutte contre les phlébotomes:** mesures de lutte contre les insectes analogues à celles utilisées dans le cas du paludisme

Les principales modalités sont un labourage profond et installation d'une ceinture de champs cultivés autour des habitations, complétés par un canal d'irrigation périphérique large de 5 à 7 m, en forêt déboisement autour des habitations humaines

- **lutte contre le réservoir de parasites:** S'il s'agit de l'homme, nécessité de diagnostic et traitement des cas humains, S'il s'agit du chien, abattage des chiens errants en zone d'endémie ou diagnostic (clinique ou sérologique) des chiens parasités et traitement, S'il s'agit d'animaux sauvages, il est pratiquement impossible d'éliminer ces animaux, il conviendra de les éloigner de l'homme

Prophylaxie individuelle:

Éviter les piqûres de phlébotomes, ne pas se promener à la tombée du jour en bordure de bois et de fourrés

utilisation d'insecticides et de moustiquaires à mailles fines

Pas de Vaccins, pas de chimioprophylaxie

Un peu d'histoire

Le parasite Leishmania fut découvert par **Sir William Leishman en 1900** dans des frottis de la rate d'un soldat mort de fièvre à Dum-Dum (kala azar) en Inde. Le 23 mai 1903 William Boog Leishman publie ses observations sur le parasite responsable de la fièvre dumdum. **Au même moment Charles Donovan (1863-1951)**, un médecin militaire irlandais qui a participé au service sanitaire de la Couronne britannique en Inde, identifia le même parasite dans une biopsie de rate. Il s'agit de parasites ovales colorés par le Giemsa dans des macrophages d'Indiens atteints de kala-azar. Le parasite fut nommé **Leishmania donovani** en leur honneur et la forme amastigote du parasite est communément appelée **corps de Leishman-Donovan**.



**Sir William Boog
Leishman
1865-1926
Chirurgien militaire
écossais,
bactériologiste**

Un peu d'histoire

La LC à L. major, décrite pour la première fois par Hamel en 1860 à **Biskra**.

La LV à L. infantum est décrite pour la première fois par Lemaire en 1930 en **Kabylie**

La LCN L. infantum est décrite pour la première fois par **Bellazoug et coll** en 1986.

La LC à L.killicki est décrite pour la première fois par **Harrat à Ghardaïa** en 2006.