

Leishmanioses

I- Définition

Les leishmanioses sont des parasitoses communes à l'homme et à certains animaux, dues à des protozoaires flagellés : les leishmanies et transmises par des insectes : les phlébotomes (phlébotome femelle). Leur classification est clinique, géographique et épidémiologique.

Les leishmanioses sont endémiques dans 88 pays du monde. Elles menacent 350 millions de personnes et on estime que 14 millions de personnes sont atteintes et que 2 millions de nouveaux cas se reproduisent chaque année. On recense chaque année 500.000 cas de leishmaniose viscérale et 1.500.000 cas de leishmaniose cutanée.

II- Epidémiologie

1- Classification

Les leishmanies sont des protozoaires flagellés de l'ordre des Kinetoplastidaes, de la famille des Trypanosomatidaes et du genre *Leishmania*. On distingue deux sous genres : *Leishmania* et *Viannia*. Une trentaine d'espèces ont été identifiées : *donovani*, *infantum*, *major*, *tropica*.....

2- Morphologie du parasite

Le parasite se présente sous deux formes :

- une forme amastigote : immobile, intracellulaire dans les macrophages ou extracellulaires après éclatement de ces dernières ; elle est ovoïde de 2 – 5µ de long sur 2µ de large, possède un noyau et un kinétoplaste. Elle est rencontrée chez l'hôte vertébré notamment l'homme.
- une forme promastigote : allongée, mesurant 10 – 25µ de long sur 4 – 5µ de large, très mobile grâce à un flagelle antérieur. Elle est retrouvée chez le vecteur et sur le milieu de culture.

3- Vecteur

C'est le phlébotome femelle, qui est un petit moucheron de 2 – 4 mm de long

4- Réservoirs

- l'homme : cas du kala-azar indien (Antroponose)
- chien domestique : leishmaniose viscérale infantile (Anthropozoonose)

L'animal présente des signes caractéristiques : il a l'air « vieux », triste, amaigri et perd ses poils. Cette dépilation accompagnée de desquamation furfuracée prédomine en certaines zones (régions orbitaires ou dépilation en lunette ; museau, dos, siège) plus tardivement ulcérations de la truffe et de la région génito-anale, aussi entre les doigts, allongement des griffes, adénopathie poplitée et splénomégalie.

Ces signes sont tardifs et que le chien présente des leishmanies dans sa peau et ses sécrétions nasale et oculaire bien avant l'apparition de la dépilation.

- rongeurs et canidés sauvages : leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse. Il s'agit de zoonoses où l'homme est atteint accidentellement.

5- Cycle du parasite et transmission

La transmission se fait à la suite d'une pique par le phlébotome infecté qui transmet le parasite à un mammifère sain.

Dans le tube digestif du vecteur, les amastigotes absorbés lors du repas sanguin se transforment en promastigotes puis en formes virulentes ou promastigotes métacycliques qui seront inoculées dans le derme d'un mammifère lors d'une prochaine pique.

Après multiplication intracellulaire et éclatement de la cellule hôte, les amastigotes infectent localement de nouvelles cellules phagocytaires (leishmaniose cutanée et cutanéomuqueuse) ou migrent vers tous les organes du système des phagocytes mononucléés (leishmaniose viscérale).

Cette multiplicité clinique dépend à la fois du tropisme des espèces de *Leishmania* et du statut immunitaire de l'hôte, ainsi que des modalités de sa réponse immunitaire.

6- Répartition géographique

Les leishmanioses sont présentes sur les 4 continents et affectent 88 pays du monde ; elles débordent largement sur les zones tempérées d'Afrique du Nord, du sud de l'Europe, d'Asie et d'Amérique.

III- Etude clinique

1- Les leishmanioses viscérales (LV)

La LV a été décrite sous le nom de Kala-azar à la fin du XIX ème siècle ; les grands foyers endémiques sont : les foyers chinois, indien, centre asiatique, Est africain, circum méditerranéen et sud américain.

Les espèces responsables sont :

- *L.donovani* : espèce anthroponotique dans les foyers : indien et Est-africain
- *L.infantum* : espèce zoonotique dans les foyers : méditerranéen, centre asiatique et américain.

1-1- Leishmaniose viscérale infantile

Fréquente sur le pourtour du bassin méditerranéen, l'espèce responsable est *L.infantum* MON-1

En Algérie, elle s'étend sur toute la partie Nord du pays au niveau des étages bioclimatiques humides et sub-humides, mais de nombreux cas ont été signalés dans les régions semi-arides et arides connues comme des foyers de leishmaniose cutanée zoonotique.

Transmise par *Phlébotomus perniciosus* ♀ : zones humides et sub-humides

- « « *longicuspis* ♀ : zones arides et semi-arides

- réservoir : le chien

- 1^{er} cas décrit par Lemaire 1911 en Kabylie

Les foyers sont : Tizi-ouzou, Constantine, Jijel, Sétif, Mila, Boumerdès, Médéa, Annaba, Collo, Blida, Cherchell, Ténès, Chleff, Tlemcen, Oran...

La LVI est une maladie grave, atteint les enfants de 1 à 4 ans et se caractérise par :

-une incubation variable de 1 à plusieurs mois.

-la phase d'état est marquée par : une fièvre de 39 – 40°C irrégulière (fièvre folle), pâleur qui signe l'anémie, splénomégalie volumineuse, contrastant avec la minceur des membres (enfant araignée).

D'autres signes moins fréquents : hépatomégalie, des hémorragies, une diarrhée, ictère et des ADP.

L'évolution en l'absence du traitement est mortelle dans un tableau cachectique par hémorragie ou épisode dysentérique.

1-2- Leishmaniose viscérale de l'adulte (Kala-azar indien)

C'est la première forme de LV décrite en Inde en 1903 par LEISHMAN et DONOVAN ; c'est une anthroponose due à *L.donovani*, elle se traduit par une fièvre, splénomégalie, taches hyperpigmentées et des nodules riches en parasites d'où le nom « fièvre noire » attribué à cette forme.

1-3- Leishmaniose viscérale de l'immunodéprimé

Depuis les années 1980, la pandémie due au VIH a entraîné un nombre important de cas de co-infection *Leishmania*/VIH localisés principalement dans les pays du Bassin méditerranéen.

Depuis l'introduction de la trithérapie dans les pays d'Europe (1996) la co-infection LV/ Sida a diminué de façon prononcée dans ces pays ; cependant elle devient de plus en plus fréquente dans divers foyers d'endémie leishmanienne d'Afrique, d'Asie ou d'Amérique du sud.

Le tableau clinique est classique, des symptômes atypiques sont possibles : cutanés, pulmonaires, digestifs ; et l'évolution est émaillée d'un taux de rechutes très élevé.

On note que la LV contribue à aggraver l'évolution du Sida par l'immunodépression additionnelle qu'elle provoque , par ailleurs les autres causes d'immunodépression favorisent le développement de la LV essentiellement la transplantation d'organes (foie, rein) d'où l'intérêt d'une sérologie leishmanienne dans le bilan prégreffé en zone endémique.

2- Les leishmanioses cutanées

2-1- Leishmanioses cutanées de l'Ancien-Monde

(syn : bouton d'Orient, d'Alep, du Nil, de Delhi, Clou de Biskra, de Jericho)

2-1-1. Forme anthroponotique ou urbaine (forme sèche)

Forme la plus courante en milieu urbain méditerranéen ; l'incubation est de 2 à 4 mois, la lésion est unique ou multiple, siège au niveau des zones découvertes (face, membres), il s'agit d'une papule qui s'étend en surface et en profondeur et après quelques semaines d'évolution, une ulcération crouteuse apparaît. La lésion évolue en plusieurs mois à plus d'un an vers le comblement de l'ulcère et l'apparition d'une cicatrice inesthétique. Cette forme clinique est due à *L.tropica*

2-1-2. Forme zoonotique ou rurale (forme humide)

Appelée « Clou de Biskra » ou « Bouton d'Orient », elle se caractérise par une évolution rapide, plus grande taille, le caractère plus creusant de l'ulcère, sa cicatrice est plus importante.

Cette forme se rencontre sur le littoral méditerranéen, Afrique noire et l'Asie centrale.

En Algérie, on distingue :

-La LC zoonotique due à *L.major* (le Sud) transmise par *phlébotomus papatasi* ♀ dont le réservoir sont les rongeurs (Psammomys, Meriones), les foyers sont : Biskra, Abadla, M'sila, Boussaâda, ksar chellala, El Oued, Ghardaïa, Béchar, Laghouat, Batna, Médéa, BBA, Sétif.

-1^{er} cas (Hamell en 1860 à Biskra)

- *L.killicki* MON-301 à Ghardaia en 2005 (vecteur: *Phlebotomus sergenti* ♀; réservoir: le rongeur *Massoutiera mzabi*.)

-La LC du Nord due à un variant enzymatique de *L.infantum* MON-24 + + (mais aussi MON-1, MON-34, MON-80) transmise par *phlébotomus perfiliewi* ♀ et dont le réservoir est le chien, les foyers sont : Tizi Ouzou, Ténès, Bordj Menaiel, Bouira, Meftah, Alger, Sétif...

Cette forme s'oppose à la LC zoonotique par les caractères suivants : une seule petite lésion, siégeant au niveau de la face, très inflammatoire, elle ne s'ulcère pas et s'il le fait ne se recouvre jamais de croûte épaisse, sa durée d'incubation et son évolution sont longues. Elle touche l'enfant et le nourrisson.

-La leishmaniose cutanée anthroponotique à *L.tropica* (Annaba , Mansori 2009)

2-2- Leishmanioses cutanées du Nouveau-Monde

Il s'agit d'une lésion cutanée qui peut envahir les muqueuses

- Pian bois : du à *L.braziliensis*. *gyanensis*

- Ulcère des chichéros : du à *L.mexicana* ; atteinte du lobe de l'oreille avec destruction de son cartilage.

- la forme « Uta » : due à *L.peruviana* , touche l'enfant.

2-3- Leishmaniose cutanée diffuse

Correspond au parasitisme des sujets anergiques par *L.aethiopeca* et *L.amazonensis*, mais depuis l'apparition du Sida des cas ont été signalés avec *L.major*, *L.braziliensis* et *L.infantum*.

La lésion élémentaire est le nodule non ulcéré (infiltration dermo-épidermique) riche en parasite, disséminés sur l'ensemble du corps. Cette forme évolue par poussées successives avec des phases de rémission.

2-4- Leishmaniose cutané-muqueuse ou « Espundia »

C'est une forme grave mutilante, d'extension rapide vers les muqueuses à partir d'une lésion cutanée. S'observe surtout en Amérique du Sud (Brésil, Bolivie), elle est due à *L.braziliensis braziliensis*.

IV- Diagnostic biologique

Il repose sur : la mise en évidence du parasite ou de son ADN , sur la sérologie ou l'hypersensibilité retardée suivant la forme clinique de la leishmaniose.

1-Diagnostic parasitologique et moléculaire

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence du parasite ou de son ADN à partir des prélèvements.

1-1- Prélèvements

1-1-1. dans la leishmaniose viscérale : ponction de moelle osseuse (sternum , crête iliaque) , sang total, la couche leucocytaire(++), prélèvement de foie, ganglions lymphatiques, muqueuse digestive, liquide bronchioloalvéolaire.

1-1-2. dans la leishmaniose cutanée : prélèvement de la sérosité à la périphérie de la lésion cutanée, à l'aide d'un vaccinostyle ou biopsie cutanée. Le prélèvement est étalé sur lame et coloré au MGG (May-Grunwald Giemsa) ; une culture, un examen histopathologique et une PCR peuvent être pratiqués.

1-2- Examen direct

Les parasites apparaissent sous forme amastigote intra ou extracellulaire avec un cytoplasme bleu, noyau rouge et kinétoplaste.

1-3- Culture

Le prélèvement est ensemencé sur gélose au sang (milieu NNN) ou autres milieux ; incubé à 24-26°C, le parasite est sous forme promastigote flagellé et mobile.

1-4- Biologie moléculaire par PCR : permet de détecter l'ADN parasitaire ; les techniques sont très sensibles, spécifiques, rapides et permettent l'identification de l'espèce de Leishmania.

1-5- L'isoenzymologie : permet le typage des souches

2-Diagnostic immunologique

La LV et la LCD entraînent l'apparition de titres élevés d'AC circulants. Dans la LC et la LCM, la réponse immunitaire est essentiellement de type cellulaire et peut être explorée par un test d'hypersensibilité retardée.

2-1- mise en évidence des AC circulants

Les techniques utilisées dans le diagnostic de la LV sont : IFI, ELISA, l'electrosynérèse, agglutination indirecte, hemagglutination indirecte, test d'agglutination direct (DAT), tests d'immunochromatographie, test d'agglutination de particules de Latex, l'immunoempreinte (méthode de confirmation).

Limites : -suivi post thérapeutique (persistance des AC)

-réponse immunitaire faible, voire nulle en cas d'immunodépression.

2-2- recherche des Ag circulants

Test d'agglutination au Latex, pratiqué sur les urines mais il manque de sensibilité.

2-3- test d'hypersensibilité retardée

-injection intradermique de 0,1 – 0,2 ml de suspension parasitaire, le test est positif si le diamètre de l'induration est supérieur ou égale à 5mm après 48 heures.

- il a été utilisé en cas de LC et LCM.

-il est négatif en cas de LCD et durant la phase aigue de la LV.

V-Traitement

A- Produits disponibles

1- Antimoniés pentavalents

-Antimoniate de méglumine ou Antimoniate de N-méthylglucamine (Glucantime) : ampoules de 5 ml à 1,5g de sel (425mg).

-Stibogluconate de sodium (Pentostam)

2- Amphotéricine B : indiquée en cas de leishmaniose viscérale et des muqueuses ou en cas de résistance aux antimoniés.

3- Amphotéricine B complexée avec des lipides : (Ambisome* (AMM)), (Abelcet), (Amphocil),

4- Miltéfosine (Impavido®) : premier antileishmanien par voie orale, bien tolérée. Son autorisation de mise sur le marché est effective en Inde pour le traitement de la LV. C'est une autre solution à la stibiorésistance mais la molécule est abortive et tératogène.

B- Produits alternatifs

1- Aminosidine sulfate

2- Imidazolés

3- Allopurinol

4- Atovaquone

5- Interferon γ

C- Indications

1- Leishmaniose viscérale

-Glucantime : 20 mg Sb5+ /kg/jour par voie IM, cure de 28 jours. Administré à doses progressives pour atteindre la dose quotidienne complète le 3^{ème} jour .Possibilité d'intolérance à l'antimoine voire intoxication.

On peut utiliser :

-L'amphotéricine B (désoxycholate) c'est la Fungizone® : administrée en perfusions lentes souvent mal tolérées de 0,6 à 1 mg/kg un jour sur deux pendant 3 à 4 semaines. Bien que toxique pour la fonction rénale, du fait de son prix abordable, c'est l'une des solutions au problème de la stibiorésistance.

-Amphotéricine B liposomale (Ambisome®) : un des protocoles proposé est d'une perfusion quotidienne de 4 mg/kg pendant 5 jours et le 10ème jour..

La tolérance, notamment rénale, est incomparablement meilleure que celle du désoxycholate.

Chez l'immunodéprimé:

la LV est . rebelle au TRT classique

. voire guérison incomplète

. et récidives → l'Amphotéricine B liposomale (période plus longue) .

2- Leishmaniose cutanée localisée

- Abstention thérapeutique: formes bénignes .

- TRT local : infiltrations périlésionnelles .

- TRT général : selon indications.

3- Leishmaniose cutanée diffuse : résistante à long terme au traitement.

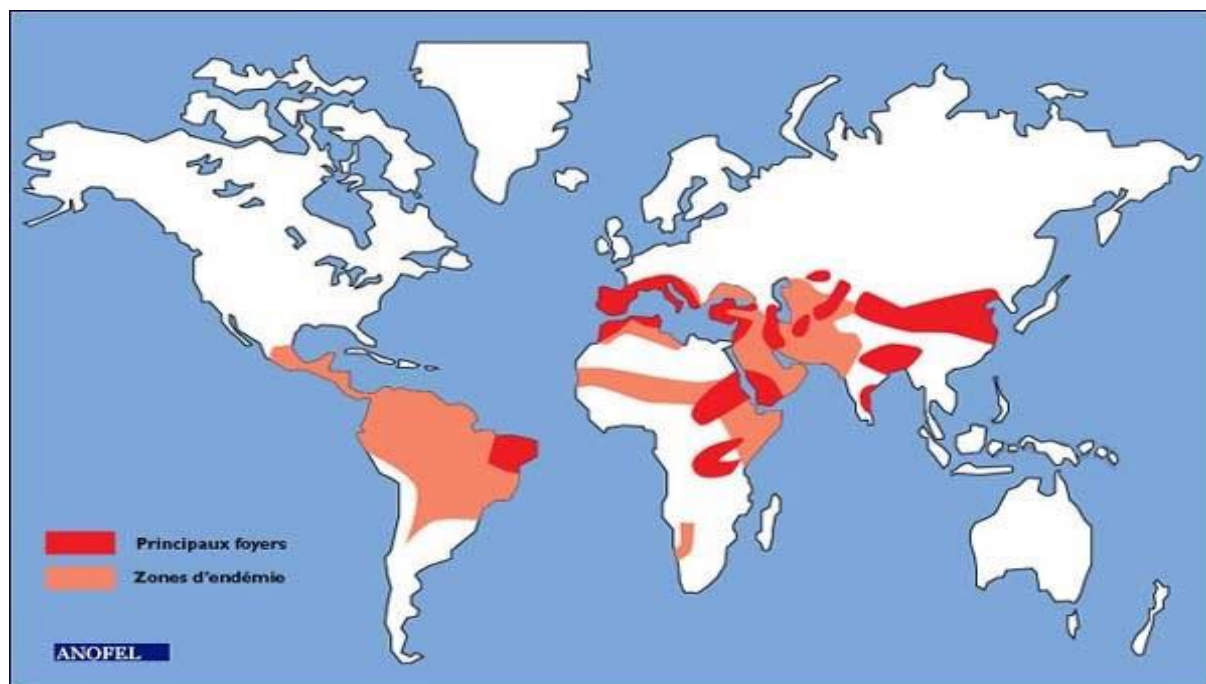
4- Leishmaniose cutanéomuqueuse : il faut traiter la lésion cutanée primaire pour éviter la diffusion vers les muqueuses faciales, Glucantime: 20 jours.

D- Prévention

- pas de vaccination

- éviter la pique infectante du phlébotome (insecticides, répulsifs, moustiquaires imprégnées de pyréthrinoides).

- protection des chiens : colliers insecticides à base de deltaméthrine et l'ectoparasiticide à base de perméthrine.



Répartition géographique des leishmanioses



Leishmaniose canine (*L. infantum*)

(P. Desjeux and JP. Dedet)



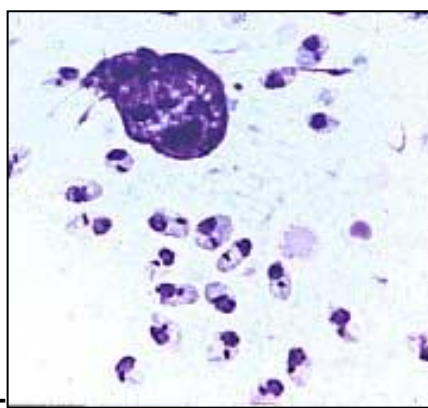
Mériones shawi



Psammotis obesus



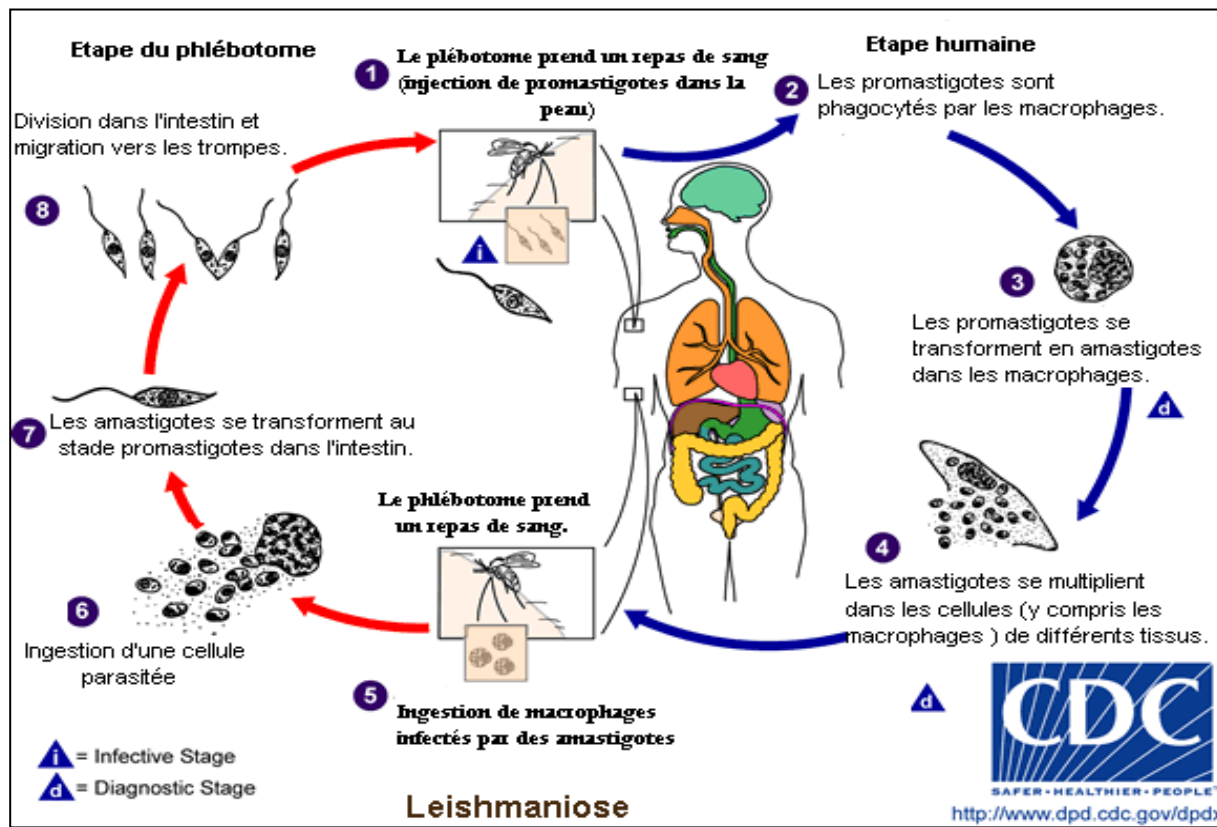
Phlébotome femelle



formes amastigotes



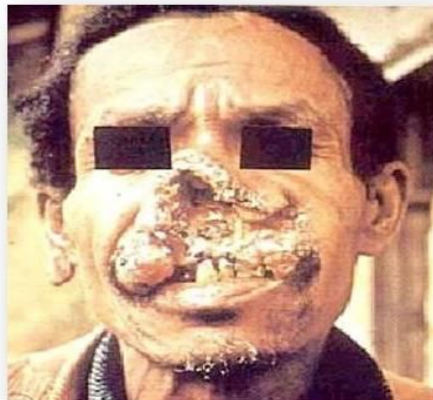
formes promastigotes





Leishmaniose cutanée localisée

leishmaniose cutanée diffuse



Ulcère des Chichéros

« Espundia »

