

Leishmaniose à *Leishmania infantum*

C'est une zoonose (maladie touchant l'homme et d'autres mammifères domestiques), 370 millions de personnes sont exposées et elle est transmise par un insecte diptère : le **Phlébotome**.



1. Agent responsable

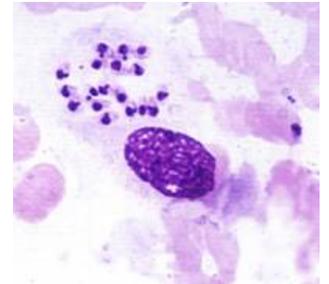
Il appartient à la famille des *Trypanosomatidae* et au genre *Leishmania* (protozoaires flagellés)

1.1 Morphologie

Le parasite est dimorphique, amastigotes intramacrophagiques chez les hôtes vertébrés dont l'homme et promastigotes libres dans l'intestin du phlébotome

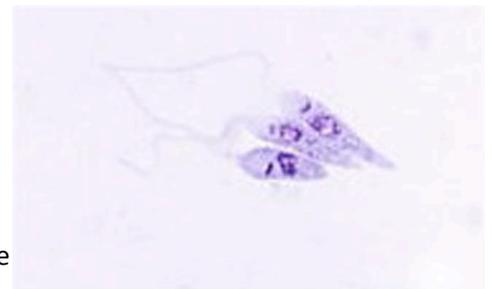
- **Forme Amastigote :**

- Ou forme *Leishmania*
- Ovoïdes, 2 à 6 µm.
- tjs INTRAcellulaire (des cellules histiomonocytaires et des macrophages)
- ils se multiplient par scissiparité dans la ou les vacuoles parasitophores dans le cytoplasme des macrophages, libérés par rupture du macrophage, ils sont phagocytés et évoluent dans d'autres macrophages
- **Chez l'hôte définitif** (homme, chien etc...)
- Immobile par absence de flagelles
- En microscopie optique après coloration au MMG on voit : 2 inclusions pourpres juxtaposées caractéristiques : le noyau, arrondi, et le **Blépharoplaste** en bâtonnet plus sombre: d'où part un petit flagelle intra-cellulaire (amorce de flagelle)
- Noyau sphérique décentré par rapport au corps du parasite (subcentral)
- Mitochondrie renfermant le kinétoplaste



- **Forme Promastigote :**

- Ou forme *Leptomonas*
- 15 à 25 µm.
- **Chez le vecteur** (hôte intermédiaire) : **Phlébotome**.
- Forme infestante pour l'Homme
- Allongée, fusiforme, à noyau central
- Mobile grâce à un flagelle partant du blépharoplaste avec une totalement libre en avant du parasite



1.2 Cycle évolutif

Les amastigotes du vertébré sont ingérés par le phlébotome femelle avec son repas sanguin ; ils se multiplient sous forme de promastigotes procycliques dans l'intestin moyen, évoluent en promastigotes métacycliques infectieux obstruant la cavité buccale de l'insecte. Ces derniers sont régurgités lors du repas sanguin suivant sur un hôte favorable. Ils sont phagocytés par les macrophages du vertébré, évoluent en amastigotes. Ceux-ci résistent à l'environnement hostile du phagolysosome et s'y multiplient.

1. Dépôt de formes **promastigotes** par le phlébotome à la surface de la peau.
2. Transformation en forme **amastigote** au sein de **l'hôte définitif**.
3. Multiplication de la forme amastigote au niveau intracellulaire jusqu'à **éclatement de la cellule**.
4. Les formes ainsi libérées peuvent **contaminer d'autres cellules**.
5. Lors d'un repas sanguin la leishmanie (forme amastigote) repasse au niveau du phlébotome.
6. Retransformation en **promastigote** et multiplication au niveau du tube digestif (intestin)
7. Formes qui deviennent infectantes et qui infesteront un nouvel hôte par **pique et régurgitation** (par la trompe mais pas présentes dans les glandes salivaires)

1.3 Classification

- **Foyer primaire** : touche les animaux sauvages (rongeurs)
- **Foyer secondaire** : touche les animaux proches de l'homme : canidés sauvages (chiens++)
- **Foyer tertiaire** : touche l'homme quasi exclusivement.

1.4 Transmission

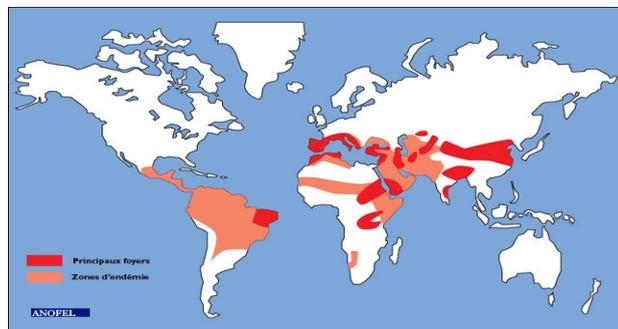
- *Vectorielle* : c'est la plus importante, la présence du phlébotome conditionnant la répartition de la maladie.
- *Les autres modes* : chez les toxicomanes la transmission par échange de seringue a été démontrée. Les voies transfusionnelle et congénitale jouent un rôle minime.

2. Epidémiologie

a. Importance médicale :

- **2 millions de cas dans le monde dont 500.000 cas de Leishmaniose Viscérale (LV)**
- 12 millions de personnes infectées
- 350 millions de personnes exposées dans 88 pays d'endémie
- **Caractère opportuniste** (lié à l'immunodépression : VIH, hémopathies, greffes...) de la maladie

b. Répartition géographique :



3. Les différentes Leishmanioses

3.1 Leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses :

- **Leishmanioses de l'ancien monde (surtout cutanées) :** en général **bénignes**, sans préjudice esthétique.
- **Leishmanioses du nouveau monde (cutanéomuqueuses) :** très **mutilantes** avec pronostic vital mis en jeu.

3.1.1 Lésions cutanées de l'ancien monde : le Bouton d'Orient

○ Répartition géographique :

Pourtour méditerranéen dont côtes africaines ainsi, que le moyen orient.

○ Clinique :

=> **Formes donnant des lésions ulcérées :**

Formes sèche et urbaine :

- La plus classique due à L.Tropica.
- Foyer tertiaire.
- Lésions donnant des **papules inflammatoires**.
- Papules recouverte de croûtes faisant penser à des furoncles : sans douleurs, non inflammatoire, résistant aux ATB et n'engendrant pas d'adénopathies.
- Pas de pus mais liquide séro-hémorragique.
- Guérison spontanée en 6 à 8 mois lorsque la croûte tombe (cicatrice +- marquée).



Forme humide et rurale :

- Foyer primaire due à L.Major.
- Ulcérations importantes avec inflammation marquée.
- Bonne guérison spontanée en 3 à 5 mois.
- **Cicatrice plus importante** que la forme précédente lorsque la croûte tombe.



=> **Formes donnant des lésions non ulcérées :**

Forme tégumentaire diffuse :

- Due à L.Aethiopica
- **Aspect de la lèpre** à cause de nodules remplis de Leishmanies.
- Forme moins évocatrice car peut revêtir plusieurs aspects dont des formes **lupoides** (pseudotumorales).
- Forme peu sensible à la thérapeutique qui évolue **vers la mort**.

Diagnostique biologique :

- Diagnostique **parasitologique essentiellement**.
- Par prélèvement sur les lésions extériorisées.
- Recherche de forme amastigotes.
- Culture sur milieu NNN (Novy, Mc Neal, Nicolle).
- Sérologie inutile car lésions superficielles (absence d'anticorps).

Traitements :

- Désinfection locale pour éviter une surinfection des lésions.
- Antimoniote de néglumine = **GLUCARTIME** ;

- Isothionate de pentanidine = **PENTACARINAT**.
- Si problème esthétique : chirurgie réparatrice ou cryothérapie.

3.1.2 Lésions cutanées muqueuses et cutanées du nouveau monde

Foyer Primaire (rongeurs sauvages) et éventuellement l'homme.

Répartition géographique : Amérique du Sud essentiellement.

Clinique :

- Formes cutanées pures : **Bouton d'Orient**.
- Formes cutanées + extension lymphatiques.
- Formes partant d'une lésion type Bouton d'Orient mais gagnant les muqueuses de la face et entraînant des **mutilations très importantes = forme UTA**.
- **Forme Espundia** : lésions cutanées et extensions en profondeur atteignant la face, le palais et le tractus respiratoire supérieur.



Diagnostique biologique :

- Mise en évidence des Leishmanies par examen direct et culture.
- Prélèvement difficile et traumatisant car atteinte profonde.

Traitement :

identique aux formes précédentes mais ajout d'Amphotéricine B = **FUNGIZONE** car se sont des formes plus profondes.

3.2 Leishmanioses viscérales :

Deux entités nosologiques diffèrent par leur agent étiologique, leur épidémiologie, leur expression clinique, leur degré de chimiorésistance. Même si on estime que le portage asymptomatique est 30 à 100 fois plus fréquent que la maladie patente, il faut souligner paradoxalement que cette dernière, dans les 2 cas, est mortelle en l'absence de contrôle thérapeutique. Dans le déclenchement de la maladie interviennent des facteurs qui ne sont pas tous bien élucidés, immunodéficience d'origine virale, iatrogénique, ou nutritionnelle, fond génétique de l'hôte, virulence de la souche parasitaire. La coinfection avec le VIH a fait plus 1500 cas en Europe avant la trithérapie antirétrovirale. C'est un problème émergent grave dans l'est de la péninsule indienne, l'est africain et le Brésil.

- dues essentiellement à :
 - o *Leishmania donovani*
 - o *Leishmania infantum*
- provenant de foyers secondaires : chien = réservoir
- forme grave : si non traité peut être fatal
- atteint les organes profonds et touche tout le système réticulo-histiocytaire → rate, ganglions lymphatiques

Leishmaniose viscérale anthroponotique (Kala azar)

- **Agent étiologique** : C'est *Leishmania donovani*.
- **Epidémiologie** : La maladie est endémique avec des poussées épidémiques. Le réservoir est humain. Les zones d'endémie sont le nord-est du continent indien (centré sur le Bihar), le Népal, le Soudan, l'Ethiopie, d'autres provinces chinoises. C'est une maladie de l'adulte jeune. L'inquiétude actuelle, en plus de l'extension de la coinfection avec le VIH est la progression de la résistance aux dérivés stibiés (plus de 60% en Inde)
- **Expression clinique et évolution** : Elle diffère de la LVZ par une fréquence plus grande d'adénopathies et surtout l'existence de signes cutanés : pigmentation bistre plus marquée en

zones découvertes (Kala azar = fièvre noire en sanscrit), maculopapules hypo ou hyperpigmentées, nodules dermiques. Ces deux derniers types de lésions peuvent apparaître au cours de la maladie ou quelque mois ou années après la guérison clinique apparente (PKDL, post kala azar dermal leishmaniasis).

Leishmaniose viscérale zoonotique :

3.2.1 Agent étiologique : C'est *Leishmania infantum*. Il est parfois dénommé *L. chagasi* en Amérique latine, espèce tombée en synonymie avec la première.

Les cas humains sont sporadiques. Le réservoir principal est le chien.

La prépondérance infantile historique n'est plus, notamment en France, par contre le caractère opportuniste (lié à l'immunodépression) de la maladie est plus en plus net.

Expression clinique :

3.2.2 Répartition géographique (largement répandue dans le monde)

- **4 foyers essentiels :**

1/ Foyer méditerranéen jusqu'au proche Moyen Orient et jusqu'à la Chine et Asie centrale (en France : PO++, Cévennes, Alpes Maritimes)

2/ Indes orientales

3/ Centre Afrique (Soudan ,Kenya)

4/ Amérique du Sud.



3.2.3 Clinique :

- **Incubation :** très variable pouvant aller de plusieurs mois à plusieurs années (car le parasite reste quiescent)
- Chancre d'inoculation fugace
- Début brutal ou progressif
- **3 signes essentiels :**
 - **Fièvre** irrégulière et anarchique : important pour le diag de présomption ++
 - **Splénomégalie** importante mais rare (personnes maigres mais avec ventre proéminent) : constante chez l'enfant
 - **Anémie** : pâleur intense et teint jaune verdâtre sale (teint terreux) faisant penser à une « vieille cire »

On a aussi AEG, asthénie et amaigrissement ; hépatomégalie.

Classée dans les **parasitoses opportunistes** et recherchée chez les sujets immuno-déficients (greffés++, VIH avec CD4 < 200/mm³)

- **Tableau typique du jeune enfant :** Il met plusieurs semaines à se constituer avec un trépied symptomatique : **fièvre** « folle » irrégulière dans la journée et d'un jour à l'autre, **pâleur** « cireuse » témoin de l'anémie et **splénomégalie** pouvant dépasser l'ombilic. L'hépatomégalie est moins fréquente et les adénopathies sont exceptionnelles.

- **Autres tableaux** : Ils sont dissociés, pauci-symptomatiques chez l'adulte, ou avec des localisations inhabituelles (digestives, cutanées, muqueuses, pleuro-pulmonaires) chez le sidéen.
- **Diagnostic différentiel** : Il se pose principalement avec les hémopathies.
- **Complications** : - **Hémorragiques** (épistaxis, purpura, hémorragies au fond d'œil...)
 - **Signes cutanés** (tâches noires, hyperchromiques, achromiques...)
- **Evolution** : Sans traitement elle est fatale (cachexie terme d'un amaigrissement de plus en plus marqué, infections intercurrentes).

3.2.4 Diagnostic biologique

a) Diagnostic de présomption :

- **Signes non spécifiques** :
 - VS augmentée : plus de 100 mm à la 1ère heure ; Les marqueurs protéiques de l'inflammation sont augmentés
 - Hypergammaglobulinémie polyclonale + hypoalbuminémie. Le déséquilibre protéique est à l'origine de la positivité de l'historique réaction de formol-gélification (rapport albumine/globuline < 1)
- **Signes évocateurs** :
 - anémie normochrome arégénérative : en 1er
 - leucopénie (granuleux++)
 - thrombocytopénie : plus tardive
- Répartition géographique
- Signes cliniques



Pancytopenie

b) Diagnostic de certitude :

- **Diagnostic parasitologique** :
 - Divers prélèvements : méthodes invasives
 - Ponctions médullaires ++ (par ponction sternale)
 - Ponctions ganglionnaires si adénopathie
 - Si absence de résultats : ponction hépatique, splénique
 - Prélèvements sanguins : pour recherche par PCR (chez ID++) (leuco-cyto-centrifugation) ; recherche possible ds le foie (cellules de Küpffer).
 - PCR : pratique de plus en plus courante. Le gain de sensibilité qu'elle apporte en autorise la réalisation sur le sang périphérique voire sur du sérum. Le choix de la cible à amplifier dépend de la sensibilité et du degré de spécificité dont on a besoin. Avec certaines cibles on peut détecter de faibles parasitémies transitoires chez des porteurs asymptomatiques.
 - Recherche du parasite :
 - Par examen direct : on cherche forme amastigote
 - Après frottis et coloration au MGG

- La demande doit être précisée, les amastigotes pouvant être très rares et la lecture d'autant plus prolongée
- Mises en culture :
 - Par labos spé
 - Sur milieu NNN (Novy-McNeal-Nicolle): pour les formes promastigotes, culture lente (8 à 15 jours)
 - Une partie du prélèvement prélevé sur citrate de sodium pourra faire l'objet de culture sur milieux spéciaux (NNN, Schneider, RPMI, MEM...) et exceptionnellement d'une inoculation au hamster. Les délais de réponse varient d'1 à 4 semaines pour la culture, plusieurs mois pour le hamster.
- Diagnostic immunologique :
 - Recherche d'une augmentation des Ac
 - Techniques : hémagglutination, précipitation en gélose, IF, ELISA, immunoempreinte
 - les nombreuses techniques disponibles ont une excellente sensibilité et spécificité variable.
 - 4 méritent une mention particulière :
 - l'immunofluorescence,
 - le DAT (Direct Agglutination Test),
 - la bandelette d'immunochromatographie à l'antigène rK39 faciles à pratiquer dans les zones endémiques reculées
 - et l'immunoempreinte, moins rustique, très sensible et permettant de distinguer malades et porteurs asymptomatiques
 - Recherche d'antigènes : un test en permet la recherche dans les urines, avec une bonne spécificité mais une médiocre sensibilité (KAtex)

3.2.5 Traitement

GLUCANTIME® = Antimoniote de méglumine (antimoine pentavalent : ion Sb5+)

Modalités du traitement : Par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse lente, la posologie est de 20 mg/kg/jour de Sb5+ pendant 4 semaines.

Avantages et inconvénients : Traitement conventionnel, peu onéreux par lui-même mais obligeant à une hospitalisation pendant toute sa durée en raison de sa toxicité cardiaque (conduction ventriculaire), rénale et pancréatique. C'est le traitement de première intention dans les zones d'endémie à faibles revenus. La fréquence de la résistance dans certaines de ces zones est très préoccupante.

EI : Stibio-intolérance (1^{re} injection) : fièvre avec toux quinteuse, frissons, arthralgies, éruptions cutanées... ; **surdosage :** neuropathies périphériques, atteintes cardiaque, hépatique, hyperthermie avec myalgies.

PENTACARINAT® = Isothionate de pentamidine (en cas de R+ aux antimoniés ou intolérance).

EI : Hypoglycémies immédiates, IR dose-dépendante, injection douloureuse.

FUNGIZONE® = Amphotéricine B → perfusions lentes de 0,6 à 1 mg/kg un jour sur deux pendant 3 à 4 semaines. C'est l'une des solutions au problème de la stibiorésistance.

IMPAVIDO® = Miltéfosine (ATU) → C'est le premier antileishmanien actif par voie orale (2,5 mg/kg pendant 28 jours). Son AMM est effective en Inde (Impavido®). C'est une autre solution à la stibiorésistance mais la molécule est abortive et tératogène.

Ou Immunothérapie : IFN gamma et GM-CSF

Evaluation de la thérapeutique :

La fièvre et les marqueurs de l'inflammation cèdent en quelques jours. La normalisation des lignées sanguines et du volume de la rate est plus tardive. L'intra-dermo-réaction à la leishmanine (non disponible en France), négative pendant la phase clinique, ne se positive qu'après plusieurs mois.

3.2.6 Prophylaxie ++

▪ Savoir reconnaître un chien infecté :

- Environ 5 millions de chiens atteints dans le pourtour méditerranéen (attention aux zones touchées ++)
- Aspect particulier :
 - Amaigris
 - Perte des poils : surtout épilation autour des yeux « dépilation en lunette »
 - Se déplace de moins en moins → pousse des griffes ++ : fait du bruit sur le carrelage !!
 - AEG
 - Splénomégalie : donc maigre avec gros ventre
- même si le chien est traité il ne sera jamais guéri : donc pour traiter, il faudrait éliminer tous les chiens infectés
- prévention pique du phlébotome par collier insecticide



• Lutte contre le vecteur :

- mais difficile
- (Moustiquaires imprégnées de pyréthrinoïdes rémanents)
- description du phlébotome :
 - *Phlebotomus perniciosus*
 - diptère hématophage femelle
 - de très petite taille, 2-4 mm = donc passe au travers des moustiquaires
 - vit aussi bien dans les villes que les campagnes, dans les murs des anciennes maisons, les niches de chiens
 - moustique bossu et velu
 - 2 grands yeux sombres
 - corps de couleur jaune clair
 - au repos : ailes velues et lancéolées qui sont dressées en V sur le thorax

