

LA LEISHMANIOSES

INTRODUCTION

Ce sont des affections causées par différentes espèces de protozoaires flagellés (*Kinetoplastidae*) du genre *Leishmania*. Elles sont viscérales (LV), cutanées localisées (LCL), cutanées diffuses (LCD), cutanéo-muqueuses (LCM). La transmission en est assurée par de petits diptères hématophages, les phlébotomes.

I AGENT PATHOGÈNE

I.1 MORPHOLOGIE ET BIOLOGIE

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

I.1.1 Les amastigotes

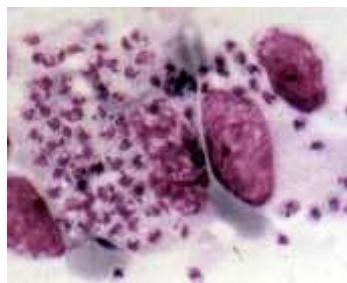


Figure 1 : Amastigotes de leishmanies dans des macrophages.

Ovoïdes, ils mesurent seulement 2 à 5 μ et présentent en microscopie optique après coloration panoptique de routine (MGG) deux inclusions pourpres juxtaposées caractéristiques : le noyau, arrondi, et le kinétoplaste en bâtonnet plus sombre. 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.

I.I.2. Les promastigotes



Figure 2 : Promastigotes de leishmanies en culture

En culture entre 24 à 28°C, sur milieu NNN (Novy, McNeal, Nicolle) ou d'autres, les amastigotes se transforment en promastigotes comme dans l'intestin du

vecteur. Pendant la phase de culture exponentielle les promastigotes dits procycliques se multiplient par scissiparité longitudinale.

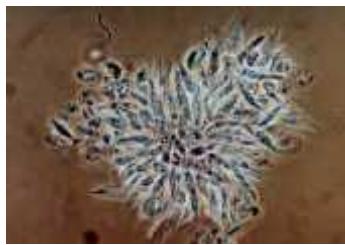


Figure 3 : Rosette de promastigotes procycliques en culture

Quand la culture atteint son plateau la majorité a évolué en promastigotes métacycliques qui sont seuls infectieux pour les macrophages mais qui ne se multiplient plus à moins qu'ils ne soient phagocytés et n'évoluent en amastigotes.

II EPIDÉMIOLOGIE

II.1 CYCLE BIOLOGIQUE ET

TRANSMISSION II.1.1 Le cycle biologique

Il se déroule entre deux hôtes, un vertébré (homme, chien, rongeur....) et un insecte vecteur, le phlébotome.



Figure 4 : *Phlébotomus perniciosus* femelle gorgée dans son cadre naturel

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.

II.1.2 Transmission

2.1.2.1. Vectorielle

C'est la plus importante, la présence du phlébotome conditionnant la répartition de la maladie.

2.1.2.2. Les autres modes

Chez les toxicomanes la transmission par échange de seringue a été démontrée.

Les voies transfusionnelle et congénitale jouent un rôle minime.

II.2 RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE

C'est une parasitose des zones intertropicales (hormis l'Océanie) et tempérées chaudes, signalée dans 88 pays répartis en 5 foyers :



Figure 5 : Répartition géographique des leishmanioses

Méditerranéen, chinois, indien, africain et centre- et sud- américain. La prévalence de la maladie est estimée à 12 millions et l'incidence à 2 millions (1.5 millions de leishmanioses cutanées dont 90% en Algérie, Afghanistan, Arabie Saoudite, Brésil, Iran, Pérou, Syrie et 500.000 leishmanioses viscérales dont 90% au Bangladesh, Brésil, Inde, Népal, Soudan).

L'Europe du sud fait partie du foyer méditerranéen dans la partie occidentale et septentrionale duquel on ne rencontre que *Leishmania infantum* dont le réservoir principal est le chien. Chez l'homme, la leishmaniose viscérale est l'expression clinique dominante dans la zone méditerranéenne. L'incidence des leishmanioses autochtones déclarée en France au Centre National de Référence des Leishmanioses était en 1999 et 2000 de 22 et 30 cas pour les LV et de 1 et 0 pour les LCL. Ces données sont modestes comparées : aux 300000 cas de LV au Bihar entre 1977 et 1980 (mortalité 2%), aux 100000 morts par LV au Soudan entre 1989 et 1994, les milliers de cas de LCL actuellement à Kaboul.

III DIAGNOSTIC CLINIQUE DES 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 émergeant grave dans l'est de la péninsule indienne, l'est africain et le Brésil.

III.1 LEISHMANIOSE VISCÉRALE

ZOONOTIQUE III.1.1 Agent étiologique

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

III.1.2. Epidémiologie

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



Etat cachectique, squamosis, ulcération de la truffe, onychogriphose

Ils sont répartis sur le pourtour méditerranéen (au sens très large, du Portugal aux confins des Indes), certaines provinces chinoises, l'Amérique latine (surtout le Nordeste brésilien). 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.

III.1.3. Expression clinique

3.1.3.1. Incubation : Elle est de plusieurs mois à plusieurs années (voire infinie...)

3.1.3.2. 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.

3.1.3.3. Autres tableaux : Ils sont dissociés, pauci-symptomatiques chez l'adulte, ou avec des localisations inhabituelles (digestives, cutanées, muqueuses, pleuro-pulmonaires) chez le sidéen.

3.1.3.4. Diagnostic différentiel : Il se pose principalement avec les hémopathies.

3.1.3.5. Evolution : Sans traitement elle est fatale (cachexie terme d'un amaigrissement de plus en plus marqué, infections intercurrentes).

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)

IV DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES LEISHMANIOSES VIScéRALES

IV.1 ARGUMENTS BIOLOGIQUES DE PRÉSOMPTION

4.1.1. Pancytopenie

L’anémie normochrome arégénérative apparaît d’abord. La leucopénie intéresse surtout les granulocytes. La thrombopénie est plus tardive.

4.1.2. Hypergammaglobulinémie

Elle est polyclonale et s’accompagne d’hypoalbuminémie. Le déséquilibre protéique est à l’origine de la positivité de l’historique réaction de formolgélification.

4.1.3. Syndrome inflammatoire

La vitesse de sédimentation est de plus de 100 mm à la 1ère heure. Les marqueurs protéiques de l’inflammation sont augmentés.

IV.2 ARGUMENTS SÉROLOGIQUES DE CONFIRMATION

4.2.1. Recherche d’anticorps

Dans ce contexte clinique les nombreuses techniques disponibles ont une excellente sensibilité et spécificité variable. Quatre 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 d’une part et l’immunoempreinte, moins rustique, très sensible et permettant de distinguer malades et porteurs asymptomatiques d’autre part.

4.2.2. Recherche d'antigénés

Un test en permet la recherche dans les urines, avec une bonne spécificité mais une médiocre sensibilité (KAtex).

IV.3 ARGUMENTS PARASITOLOGIQUES DE CERTITUDE

Même si sa sensibilité n'est pas parfaite, il est encore indispensable de le tenter, pour la certitude diagnostique, la possibilité de cultiver la souche en vue de son identification précise et d'éventuels test de sensibilité in vitro aux antileishmaniens.

4.3.1. Les prélèvements

Ils sont invasifs (ponction sternale, ponction ou biopsie de crête iliaque, ponction splénique en milieu de tradition anglo-saxonne, ...). Chez le sidéen, ou dans la LVA, la parasitémie étant plus importante, la recherche dans le sang peut suffire (leuco-cyto- centrifugation).

4.3.2. Les modalités techniques

La recherche microscopique sur frottis après coloration panoptique en est la première étape. La demande doit être précisée, les amastigotes pouvant être très rares et la lecture d'autant plus prolongée. 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.

IV.4 ARGUMENTS BIOMOLÉCULAIRES

L'amplification génique est de 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.

V TRAITEMENT DES LEISHMANIOSES VIScéRALES

V.1 L'ANTIMOINE PENTAVALENT

Les produits disponibles : L'ion Sb⁵⁺ est le principe actif du Glucantime® et du Pentostam®. Modalités du traitement : Par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, la posologie est de 20 mg/kg/jour de Sb⁵⁺ pendant 4 semaines.

VI DIAGNOSTIC DES LEISHMANIOSES CUTANÉES ET CUTANÉO-MUQUEUSES

VI.1 SELON LA LOCALISATION CLINIQUE ON DISTINGUE

6.1.1. Leishmanioses Cutanées Localisées (LCL)

Ce sont le bouton d'Orient et autres dénominations vernaculaires en Afrique et Asie méridionale, le Pian-bois en Guyane, l'Uta dans les vallées andines, l'ulcère des chicléros en Amérique centrale...



Figure 8 : Ulcère des chicléros

Elles sont dues à différents espèces, *L. tropica*, *L. major*, *L. guyanensis*, *L. peruviana*, *L. mexicana*...et en Méditerranée occidentale *L. infantum*.

6.1.2. Leishmanioses Cutanéo-Muqueuses

Elle sont surtout le fait de *L. braziliensis* : dans un faible pourcentage des cas, après involution d'une LCL, des localisations muqueuses surviennent au niveau du nasopharynx, aboutissant à de spectaculaires et gravissimes destructions du massif facial (espundia).



Figure 9 : Espundia

(L. braziliensis)

6.1.3. Leishmanioses Cutanées Diffuses

Elles sont peu fréquentes, dues à *L. amazonensis* en Amérique du Sud et *L. aethiopica* en Afrique de l'Est.



Figure 10 : Leishmaniose cutanée diffuse

S'accompagnant d'un état anergique les lésions sont florides et riches en parasites.

VI.2 SELON LES MODALITÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES DE TRANSMISSION

6.2.1. Les leishmanioses cutanées de l'ancien monde

6.2.1.1. Leishmanioses anthroponotiques

L'agent en est *L. tropica*, il n'y a pas de réservoir animal et la transmission est urbaine

(grandes agglomérations du Moyen-Orient)

6.2.1.2. Leishmanioses zoonotiques

L'agent en est *L. major*, les réservoirs sont différents rongeurs et la transmission est rurale.

6.2.2. Les leishmanioses cutanées du nouveau monde

Elles sont zoonotiques, avec selon les espèces des réservoirs aussi divers que rongeurs, édentés, marsupiaux...

VI.3 L'ARGUMENTAIRE CLINIQUE

Même si l'**ulcération cratéiforme et croûteuse** est le type de lésion le plus fréquent, l'aspect clinique n'est pas toujours univoque,



Figure 11 : Bouton d'Orient - aspect ulcéro-crousteux



Figure 12 : Leishmaniose cutanée - lupoïde



Figure 13 : Leishmaniose cutanée - pseudo-impitigineux



Figure 14 : Leishmaniose cutanée - nodulo-papuleux

certaines formes cutanées présentent une extension lymphatique ...

Figure 15 : Leishmaniose cutanée avec extension lymphatique - pseudo-sporothricosique



Les critères orientant le diagnostic étiologique sont :

- le contexte épidémiologique
- la **localisation** unique ou multiple en zone découverte accessible au phlébotome
- l'**évolution** lente et la persistance prolongée sur plusieurs mois voire années vers une cicatrisation pouvant poser des problèmes esthétiques et sociaux.

VI.4 LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Il est souhaitable de mettre en évidence des amastigotes dans les lésions par l'examen microscopique (plus facilement sur appositions ou frottis que sur coupes histologiques), culture sur milieux appropriés, ou par PCR (et exceptionnellement par inoculation au hamster). La réalisation du prélèvement est plutôt à confier au biologiste : produits de grattage des bords de l'ulcération, ponction-aspiration et/ou biopsie au « punch » en zone non ulcérée. Les deux derniers sont seuls utilisables pour la culture. La densité parasitaire diminue avec l'âge des lésions.

Sur le plan sérologique, la seule technique qui pourrait présenter un intérêt est l'immunoempreinte.