

## La leishmaniose viscérale

### I-Définition :

Les leishmanioses sont des parasitose communes à l'homme et à certains animaux (anthropo-zoonoses), dues à des protozoaires flagellés, les leishmanies, ayant un tropisme pour le système réticulo-endothélial, transmises par des insectes, les phlébotomes.

Il existe trois types de leishmanioses : La leishmaniose viscérale (LV), la leishmaniose cutanée et la leishmaniose cutanéomuqueuse.

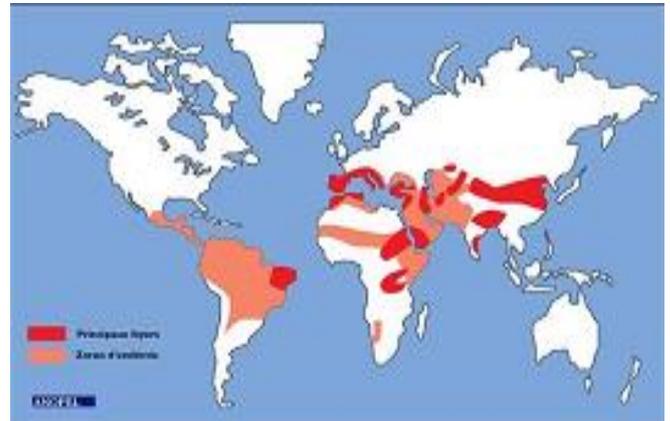
### II-Epidémiologie :

Il s'agit d'une parasitose des zones intertropicales (hormis l'Océanie) et tempérées chaudes, signalée dans 88 pays, répartis en cinq foyers : méditerranéen, chinois, indien, africain et américain.

Parmi les leishmanioses viscérales on distingue :

- **LV zoonotique (LVZ)** : Due à *Leishmania infantum*, le réservoir est le chien, c'est celle retrouvée au bassin méditerranéen, sporadique en Chine, Amérique latine.
- **LV anthroponotique (LVA) ou Kala Azar** : Due à *Leishmania donovani*, le réservoir est l'homme, épidémique au Soudan, en Ethiopie, en Inde, au Népal, au Bangladesh.

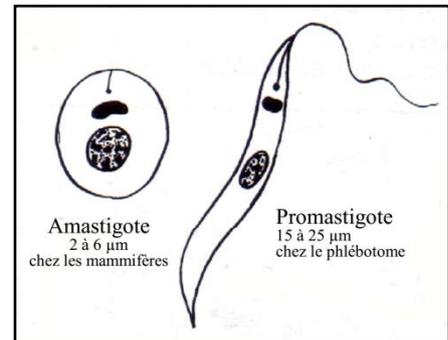
L'Algérie fait partie du **foyer méditerranéen**. La LV sévit à l'état endémique au nord du pays à l'étage bioclimatique sub-humide et semi-aride tel que la région de la Kabylie, affectant dans 95 % des cas les enfants de moins de 5 ans. On n'y rencontre que **Leishmania infantum**, dont le réservoir principal est le **chien**.



### III- Agent causal et cycle parasitologique:

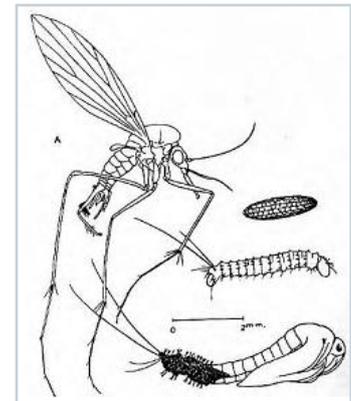
**Le parasite :** un protozoaire flagellé tissulaire qui présente au cours de son cycle deux stades évolutifs distincts :

- le stade amastigote, sans flagelle extériorisé, est intramacrophagique et retrouvé chez les hôtes vertébrés dont l'homme ;
- le stade promastigote, libre et mobile grâce à son flagelle, est retrouvé dans l'intestin du phlébotome et dans les milieux de culture.



**Le vecteur :** Les Phlébotomes

- Diptères : Minuscules (2 à 5 mm), Jaunâtres, bossus, ailes velues dressées en V
- En hivernage au stade larvaire et adultes d'Avril à octobre au bassin méditerranéen.
- Femelle seule hématophage : Activité vespéro-nocturne
- Œufs, larves, nymphes : Sur le sol des gîtes de repos (recoins humides ombragés, terriers, barbacanes,...)

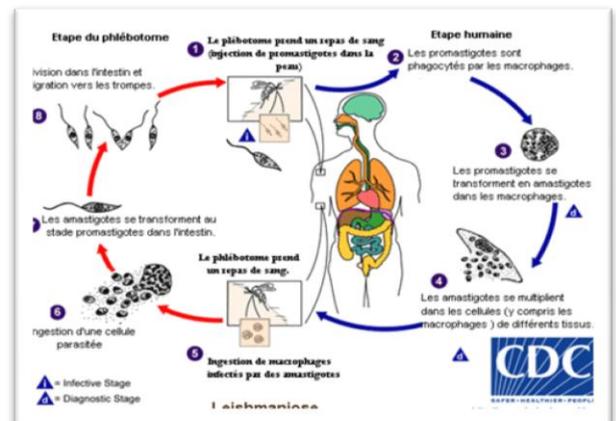


**Le réservoir :** Le principal réservoir est le chien (autres : chacals...).

A noter que l'homme est une impasse parasitaire : il contracte la maladie mais ne joue aucun rôle dans la transmission.

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

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.



**Les autres voies de contamination** sont : l'écrasement du phlébotome sur la peau, la transfusion de sang parasité, la toxicomanie chez l'adolescent et la voie transplacentaire (exceptionnelle).

**Les facteurs de risque** : le facteur génétique est incriminé dans la capacité immunitaire de lutte contre l'infection. La malnutrition et l'immunodépression (HIV++) sont considérées comme des facteurs de risque de survenue de LV.

## **En Algérie :**

-**Dans la Leishmaniose viscérale :** Le parasite en cause est la *Leishmania Infantum*, le réservoir est le chien et le vecteur principal est le *Phlébotomus perniciosus*.

-**Dans la leishmaniose cutanée :** Le parasite en cause est la *Leishmania Tropica Major*, le réservoir les rongeurs et le vecteur est le *Phlebotomus papatasi* (activité à la fin du printemps et à la fin d'été). Les zones d'endémie pour la leishmaniose cutanée : zones présahariennes (foyer de Biskra ou « clou de Biskra »), Bechar, la Kabylie, l'algérois avec apparition de nouveaux foyers.

## **IV-Physiopathologie :**

Les manifestations de la maladie relèvent de mécanismes divers :

Si la pathogénie de **la fièvre** est mal connue, **l'hépto-splénomégalie** et les **adénopathies** sont dues à l'hyperplasie réticulo-endothéliale et éventuellement lymphocitaire.

Concernant les anomalies biologiques :

**1-L'anémie est due :** - A la séquestration splénique avec érythrophagocytose

-A l'hémolyse avec auto anticorps (test de coombs positif)

-A une insuffisance médullaire par envahissement de la moelle osseuse

**2- La neutropénie :** Due à la séquestration splénique, à un processus auto immun et à l'hémophagocytose (hypothèse).

**3- La thrombopénie :** Due à la séquestration splénique, à l'insuffisance médullaire, à l'hémophagocytose et à un processus auto immun.

**4- L'hypo albuminémie :** Pourrait relever, de façon variable, de processus divers : Hémodilution, par sécrétion inappropriée d'ADH, carence d'apport, troubles de l'absorption intestinale, entéropathie exsudative.

**5- L'hyperglobulinémie polyclonale :** Est due à l'activation des lymphocytes B, selon un mécanisme mal précisé et dont témoigne la plasmocytose importante (médullaire,...).

**6- le purpura :** En rapport avec la thrombopénie mais aussi à la fragilité vasculaire secondaire à la malnutrition.

**7- L'ictère :** Du à l'hémolyse ou l'hépatite leishmanienne.

**V- Clinique** : « La leishmaniose viscérale méditerranéenne à *Leishmania infantum* » forme habituelle.

Atteint surtout **les enfants de moins de 5 ans** (possible à tout âges).

**Incubation** : Longue de 6 semaines à quelques années. Le chancre d'innoculation est fugace, vésiculo-papuleux, peut apparaître au point de pique, très inconstant.

### **1-Signes cliniques :**

**-Début** : Souvent insidieux et progressif marqué par l'apparition d'une fièvre irrégulière et vespérale associée à une altération de l'état général : pâleur, anorexie, asthénie, amaigrissement, troubles du comportement et augmentation du volume de l'abdomen. Rarement le début est brusque avec une fièvre d'emblé  $\geq 40$  c°.

**- Phase d'état** : Marqué par la triade : **fièvre, pâleur, splénomégalie**

#### Signes généraux :

**\*La fièvre** : est un signe majeur : fièvre au long cours, rebelle à toutes thérapeutiques, irrégulière « fièvre folle » et d'importance variable (parfois modérée, souvent 2 à 3 clochers quotidiens à 40c° voir plus, des hypothermies peuvent se voir entre les clochers). Des périodes d'apyrexie peuvent exister parfois prolongées de plusieurs semaines.

**\*L'altération de l'état général** : s'accroît, la distension abdominale contraste avec des membres grêles et amaigris avec pâleur extrême.

#### Signes physiques :

**\*La pâleur** : Progressivement intense avec tachycardie par fois souffle anorganique.

**\*La splénomégalie** : Son installation est progressive, la taille est fonction de l'évolution : modérée au début, elle devient importante, considérable, dépassant alors l'horizontale de l'ombilic et la ligne médiane, classiquement « en equerre », atteignant souvent la fosse iliaque gauche (la plus grosse rate infantile), elle est indolore, lisse et régulière, de consistance ferme.

**\*Hépatomégalie**

**\*Adénopathies superficielles** : Souvent plus tardives

**\*Signes cutanéomuqueux** : Ictère, purpura pétéchial et ecchymotique, épistaxis, gingivorragie sont rares.

**\*Signes respiratoires** : Souvent dues à une surinfection pulmonaire, mais aussi à une pneumopathie interstitielle avec présence de parasite.

**\*Autres** : syndrome œdémateux, lame d'ascite, diarrhée subaiguë ou chronique.

## 2- Examens complémentaires :

### Examens d'orientation :

**\*Hémogramme :** Une **pancytopénie** est habituelle

- **Anémie :** Importante, normocytaire normochrome, parfois hypochrome pouvant être arégénérative.
- **Leucopénie :** Constante, par fois inférieure à 2000/mm<sup>3</sup> avec neutropénie et lymphopénie relative. Absence quasitotale d'éosinophiles.
- **Thrombopénie :** Longtemps modérée, parfois importante, expliquant le purpura et le syndrome hémorragique.

**\*Anomalies protidiques :** Une dysprotidémie à l'électrophorèse des protides

- **Protidémie totale :** variable elle peut être élevée, normale ou basse (normale : 60-70 g/l).
- **Albumine :** diminuée (< 30 g/l)
- **Gammaglobulines :** très augmentées
- **Immunoélectrophorèse :** hyperglobulinémie polyclonale portant sur les IgG, les IgM peuvent être transitoirement élevées.

**\*Autres :**

- **Vitesse de sédimentation globulaire :** accélérée
- **Test de coombs :** parfois positif

### Preuve parasitologique de l'infection :

**\*Diagnostic parasitologique :**

La recherche de Leishmanies se fait dans les cellules du système réticulo-histiocytaire : le site électif du prélèvement étant **la moelle osseuse** (Au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure).

- **Frottis de moelle osseuse :** Colorée par **May Grunwald Giemsa (MGG)**
  - Le parasite est retrouvé dans 54 à 86% des cas
  - La négativité n'élimine pas le diagnostic : plusieurs frottis de moelle peuvent être nécessaires
  - Cet examen est la pierre angulaire du diagnostic
  - La recherche de Leishmanies est assez délicate et doit être réalisé par un examinateur expérimenté
- Le frottis de moelle peut être complété par **l'ensemencement en culture sur milieu NNN (Novy-Mac Neal Nicolle)**
- **Autres sites de recherche :** Non utilisés en général tel que le frottis du suc splénique, la ponction biopsie du foie, d'un ganglion lymphatique périphérique et biopsie jéjunale (en cas de diarrhée)
- **Diagnostic moléculaire (PCR) :** Prélèvement de moelle osseuse ou de sang périphérique ou de sérum.

**\*Diagnostic immunologique :**

- **Réaction d'immunofluorescence indirecte :**
  - La technique ELISA : sérologie positive à partir de 1/80
  - La sérologie est positive dans 90% des cas
  - Dans 5 à 10% des cas d'authentique leishmaniose viscérale la sérologie peut être négative.

## VI- Formes cliniques :

### Formes symptomatiques :

- 1- **Formes apyrétiques** : La fièvre peut manquer au tableau surtout chez l'enfant cachectiques.
- 2- **La splénomégalie** : Retrouvée constamment chez l'enfant mais peut manquer chez l'adolescent et chez l'adulte.
- 3- **Formes ictériques** : N'est pas rare chez l'enfant par différents mécanismes (Hémolyse, hépatite leishmanienne ou compression du cholédoque par des ganglions).
- 4- **Formes digestives** : Diarrhée chronique avec atrophie villositaire et présence de leishmanies dans la biopsie jéjunale.
- 5- **Formes œdémateuses** : Dues à la malnutrition, l'hypoalbuminémie et l'anémie importante.
- 6- **Formes avec atteinte rénale** : Elle est soit glomérulaire soit tubulaire, glomérulopathie à complexes immuns (Protéinurie et/ou hématurie). Un syndrome néphrotique est très rare.
- 7- **Formes ganglionnaires pures** : Inaugurales.
- 8- **Formes avec atteinte oculaire** : Hémorragies rétinienne, irridocyclite...
- 9- **Formes avec hémorragiques** : purpura, hémorragie digestive,...
- 10- **Formes avec atteinte respiratoire** : Pneumopathie, laryngite

### Formes selon le terrain :

- 1- **Chez l'immunodéprimé** : En Afrique chez l'enfant le SIDA.
- 2- **Leishmaniose viscérale congénitale** : Transmission par voie transplacentaire.

## VII- diagnostic positif :

La clinique, la mise en évidence du parasite dans la moelle osseuse et la sérologie permettent un diagnostic certain. Les pièges diagnostiques peuvent être dus à un tableau clinique ou biologique incomplet.

Le diagnostic repose sur :

- **Les données anamnestiques** : Zone d'endémie
- **Des données cliniques** : Fièvre, pâleur, splénomégalie
- **Des données biologiques** : Pancytopenie, syndrome inflammatoire, dysprotéinémie.
- **La preuve parasitologique** : soit par la mise en évidence du parasite dans le frottis de moelle soit par une sérologie positive.

## VIII- diagnostic différentiel :

### 1-Affections associant une fièvre prolongée et une splénomégalie :

- Fièvre typhoïde, brucellose, Paludisme
- Hémopathie maligne : Leucémie aigue, lymphomes, réticulose maligne.

### 2-Devant une splénomégalie isolée :

- Anémie hémolytique constitutionnelles (associée à un ictère)
- Maladies de surcharges
- Cirrhose avec hypertension portale

# IX- Traitement :

## Armes thérapeutiques :

### 1. Traitement spécifique (tableau 1)

#### a)- Dérivés de l'antimoine : Glucantime

Le traitement d'attaque fait appel à un sel d'antimoine pentavalent : antimoine de N - methyl glucamine.

- **Présentation** : Ampoules injectables de 1, 5 g de produit soit 85 mg/ml d'antimoine pentavalent Sb 5+

- **Posologies** : 20 mg /Kg /J de Sb 5 + repartis en 2 injection intramusculaires profondes, donnée en totalité dès le premier jour (Soit Glucantime 0,23 a 0,24 ml/Kg/J sans dépasser 10 ml par jour correspondant 850 mg/J de Sb 5+).

- **Durée de traitement** : 30 jours.

#### - Incidents et accidents :

- **Stibio - Intolérance** : Manifestations précoces, imposant l'arrêt du traitement car la mort est possible : Fièvre, frissons, céphalées, arthralgies, myalgies, éruption cutanée, anorexie, vomissements et diarrhées, Hémorragies.
- **Stibio Intoxication** : sont plus tardifs, apparaissant en fin de cure voire après la cure, elle est liée à une dose totale trop élevée (erreur de posologie).

Aux signes d'intolérances s'associent de façon variable une atteinte **hépatique, rénale**, une **polynévrite**, ainsi qu'une atteinte **myocardique** annoncée par une inversion de T et un allongement de QT (troubles du rythme, collapsus), ou **hématologiques** (anémie hémolytique ou agranulocytose).

- **Contre indications** : Elles sont rares :

\* Tuberculose pulmonaire.

\* Insuffisance grave : cardiaque, rénale et hépatique.

#### b)- Amphotericine B :

**1-Amphotericine B desoxycholate (Fungizone®)** : Le schéma thérapeutique habituel est de 1 mg/kg/j pendant 30 jours. Le traitement est institué à doses progressives en commençant par une posologie de 0,1 mg/kg/j, pour atteindre la dose maximale de 1 mg/kg/j en perfusion IV lente (6 à 8 heures) 1 jour sur 2. C'est un médicament connu par sa toxicité importante notamment rénale à forte dose. L'amphotéricine B conventionnelle est actuellement remplacée par une formulation lipidique, la forme liposomale étant la plus utilisée (Ambisome®).

**2-Ambisome® : L'Amphotéricine B complexée avec des lipides** : Toxicité inférieure à celle de la forme conventionnelle, avec une efficacité accrue dans la leishmaniose viscérale du sujet immunocompétent et immunodéprimé, utilisée en première intention en France et dans de nombreux pays (cout élevé).

Le protocole proposé chez le patient immunocompétent est une perfusion quotidienne de 3 mg/kg pendant 5 jours, plus une injection à même dose au dixième jour (dose totale de 18 à 20 mg/kg), d'autres schémas thérapeutiques sont utilisés (10 mg/kg/j pendant deux jours).

### c )-Autres armes Thérapeutiques :

- **Miltéfosine (Impavido®)** :2,5 mg/kg/j pendant 28 j.  
Le premier antileishmanien **per os** (Utilisé en première intention en Inde).  
Toxicité : digestive. Un taux de guérison initiale de 99%, et un taux de guérison finale de 92%, et une efficacité dans les cas de leishmaniose viscérale **résistante** aux antimoine pentavalents.
- **Aminosidine (paromomycine)** : parentérale par voie intramusculaire 12 à 16 mg/kg/j pendant 21 jours. La paromomycine en association a démontré une supériorité face aux antimoniés seuls.
- **Diamidines: Pentamidine** : N'est utilisée qu'exceptionnellement dans le traitement de la LV en raison de graves effets indésirables observés.
- **Autres** : Les imidazolés, l'Allopurinol, Immunothérapie (IFNY).

Tableau 1 :

Molécules	Posologies recommandées	Indications
Antimoniés (Glucantime®)	20 mg/kg/j pendant 28 jours	LV chez IC
AmB désoxycholate (Fungizone®)	1 mg/kg/j pendant 30 jours	LV R aux DPA
AmB liposomale (Ambisome®)	3 mg/kg de J1 à J5 + J10 (6 injections) ou 5 mg/kg de J1 à J4 (voire 10 mg/kg à J1 et J2 chez l'enfant)	LV R aux DPA LV en 1 <sup>re</sup> intention chez IC (PTT) LV en 1 <sup>re</sup> intention chez ID
Miltéfosine (Impavido®)	50 à 100 mg/j selon le poids 28 jours (soit 2,5 mg/kg/j)	LV en 2 <sup>e</sup> intention
Paromomycine	12 à 16 mg/j pendant 21 jours (+DPA : 20 mg/kg/j)	LV en 2 <sup>e</sup> intention (1 <sup>re</sup> intention en Inde)
Pentamidine	3 à 4 mg/kg/injection 1j/2 (cure de 10 injections maximum)	non recommandée

LV : leishmaniose viscérale ; IC : immunocompétent ; ID : immunodéprimé Dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA)

## 2. Traitement symptomatique :

- **Transfusion sanguine** : (sang frais) ; culot globulaire.
- **Apport nutritionnel adéquat**
- **Traitement d'une éventuelle malnutrition** : supplémentation vitaminique, électrolytique, régime hyperprotidique , hypercalorique.
- **Antibiothérapie** en cas de surinfection.
- **Corticothérapie** : Son indication doit être limitée aux formes hémorragiques  
Dose : 1 mg/Kg/24H associée au traitement spécifique
- **Splénectomie** : La rate peut renfermer des gites inaccessibles aux médicaments, gites à partir desquels se produisent des réensemencements.

## **Conduite du traitement :**

### **1. Schéma thérapeutique**

- Traitement symptomatique adapté en combinaison avec un traitement spécifique
- Glucantime : Injection quotidienne de 20mg /Kg/ jour d'antimoine pentavalent en 2 injections. Durée du traitement : 30 jours
- Médullogramme au 15ème jour de traitement pour confirmer la stérilité de la moelle et l'efficacité du traitement.

### **2. Surveillance du traitement et de la maladie :**

- **Clinique** : - Constantes vitales, Courbe thermique.
  - Signes de la maladie en particulier la splénomégalie (Calque).
  - Signes de stibio intolérance, stibio intoxication.
- **Biologique** : -N FS, Vitesse de sédimentation.
  - Bilan hépatique, rénal, hémostase selon l'évolution.
  - Frottis médullaire à la fin de la cure.
  - Electro-cardiogramme et échocardiographie selon les données de la surveillance.
  - Sérologie

### **3. Attitudes thérapeutiques selon l'évolution :**

#### **a/ Inefficacité du traitement :**

Faisant évoquer une résistance primaire (Resistance au Maghreb : 2 % des cas).

La résistance est définie par l'absence d'amélioration clinique ou parasitologique après la première cure.

Pose problème des critères de guérison, lorsque persistent après le traitement des signes de la maladie : La splénomégalie peut persister dans la moitié des cas jusqu'a 6 mois, l'hyperglobulinémie dans la moitié des cas pendant 3 mois.

#### **\*En cas de résistance :**

-Glucantime à la même posologie soit une deuxième cure à poursuivre pendant 30 jours (Parfois 6 semaines) si le traitement est bien toléré.

-Si pas de réponse indication de l'Ambisome (non disponible en Algérie) à défaut l'Amphotericine B desoxycholate. La Miltéfosine trouve son indication dans les formes résistantes.

## **b/ La rechute :**

- En cas de rechute : reprise du traitement par le Glucantime à la même dose mais en doublant la durée du traitement (Faire 3 cures de Glucantime avant de déclarer que le produit est inefficace).
- En cas d'échec on utilise l'Amphotericine B (Ambisome++).
- L'association Aminosidine et Glucantime semble donner meilleur efficacité.
- Les rechutes sont fréquentes chez l'immunodéprimé (HIV++).

## **X. Evolution :**

### **Evolution sous traitement :**

En absence de résistance primaire l'évolution est favorable.

**Cas favorables :** ce sont de loin les plus fréquents

- Apyrexie obtenue en quelques jours : 1er signe qui se normalise (La chute de la fièvre constitue un test diagnostique).
- Disparition progressive de la splénomégalie et de l'hépatomégalie (plusieurs semaines à 6 mois ou plus).
- Une brusque réticulocytose sanguine ainsi que la réapparition des éosinophiles dans le sang circulant qui sont précoces.
- La disparition rapide des parasites.
- La normalisation lente de l'hémogramme et de l'électrophorèse des protéines (Electrophorèse des protéines se normale en 2 a 6 mois).
- Disparition assez rapide du titre des anticorps dans les mois qui suivent la guérison clinique. Mais des taux résiduels d'anticorps peuvent persister plus d'un an en immunofluorescence indirecte.

### **Surveillance ultérieure:**

L'absence de critères formels de guérisons implique une surveillance tous les 6 mois durant 2 à 3 ans

## **XI. Pronostic :**

- **En cas de traitement :** Échecs dans 2 à 5 % des cas.

Le taux global de guérisons, est de plus 85-95 %

- **Séquelles :**

°Graves sont exceptionnelles : hypersplénisme, cirrhose (Kala Azar).

°Bénignes : discrètes splénomégalies résiduelles, anémie ou leuco neutropénie modérée, érythroblastose, hypergammaglobulinémie pouvant persister pendant plusieurs années.

### - En absence de traitement

Bien que des guérisons spontanées soient possibles, la mort est pratiquement constante en quelques mois à 1 ou 2 ans (Infections intercurrentes, hémorragies).

## XII. Prévention : Par action sur les réservoirs et les vecteurs mais reste décevante :

- Prévention individuelle est difficile car les phlébotomes traversent les mailles des moustiquaires usuelles et les répulsifs n'ont qu'une action passagère.
- Les réservoirs sauvages : sont en pratique impossibles à atteindre. Le traitement des chiens malades (peu efficace), port des colliers imprégnés d'insecticides.
- Suppression des gîtes larvaires (insecticides) : font disparaître les phlébotomes (difficile à réaliser).

## Bibliographie

- R. Perelman : *Pédiatrie pratique II. 2eme édition : Maladies infectieuses Editions: Maloine 1990 (1546 - 1559).*
- *Place de la culture dans le diagnostic parasitologique des leishmanioses viscérales et cutanées: Expérience tunisienne. Revue Française des Laboratoires, Volume 2005, Issue 369, January 2005, Pages 41-45.*
- *Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? Nature Reviews Microbiology 5, 873–882 (1 November 2007).*
- P. Marty. *Visceral leishmaniasis: epidemiology, diagnosis and treatment. La Lettre de l'Infectiologue. Tome XXV - n° 5 - septembre-octobre 2010.*
- *J Pharm Clin, vol. 29, n3, juillet-aout-septembre 2010*
- *La lutte contre les leishmaniose. Rapport de la réunion du comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmanioses, Genève, 22 - 26 mars 2010.*
- Pierre Aubry. *Leishmanioses Actualités 2015. Médecine Tropicale.*
- P. Bastien. *Leishmanioses: biologie, clinique et thérapeutique. EMC Maladies infectieuses, V13, N°3, Aout 2016.*