

LEISHMANIOSE VISCÉRALE

I. DEFINITION :

- Les leishmanioses sont des parasitoses communes à l'homme et à certains animaux (anthropozoonoses) dues à des protozoaires flagelles, les leishmanies, transmis par des insectes, les phlébotomes.

On distingue :

- La leishmaniose viscérale, ou KALA-AZAR.
- La leishmaniose cutanée.

II. ÉTIOLOGIES :

1. Agent Causal : Le parasite.

- Les leishmanies sont des protozoaires flagellés de la famille des trypanosomides parasitant le sang et le système réticulo-histiocytaire.

→ Aspect :

- la forme promastigote: présente dans le tube digestif du phlébotome (comportant un flagelle).
- la forme amastigote: elle est présente chez l'hôte vertébré (homme, animal réservoir) ou elle est un parasite intracellulaire obligatoire des cellules histiomonocytaires (chaque histiocyte peut en contenir une centaine) : ronde ou ovoïde de 2 à 6 microns, immobile, intracellulaire.

2. Vecteurs : Les Phlébotomes.

→ Algérie :

- La région endémique où la transmission est la plus active se révèle être le nord du pays (Kabylie ++).

→ Agent pathogène : Leishmania infantum : est comme partout autour du bassin méditerranéen, l'espèce en cause.

→ Vecteur : Phlebotomus perniciosus est le principal vecteur (nécessite certaines conditions écologiques).

- Période d'activité : de mai à octobre. Compte tenu de la période d'incubation de la maladie, les cas s'observent pendant l'hiver et l'automne suivants.

→ Réservoir : Principal réservoir est le chien (autre réservoir possible : Chacals...)

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

3. Leishmaniose cutanée : En Algérie dans les zones d'endémie steppiques présahariennes : foyer de Biskra le plus important (« clou de Biskra »). Autre foyer Abadla (Bechar). Cas sporadiques dans le Constantinois, la Kabylie et même l'Algérois.

→ Agent pathogène : En Algérie : **Leishmania Tropica Major.**

→ Vecteur : **Phlebotomus papatasi** (Pullulation à la fin du printemps et à la fin de l'été : 2 périodes de l'année à haut risque de contamination).

→ Réservoir : rongeurs.

4. Cycle du parasite : (Leishmaniose viscérale)

4.1. La contamination :

- Elle est due en règle à la piqûre du phlébotome femelle qui seule est hématogène.

- D'autres voies de contamination exceptionnelles ont été citées:

* Écrasement sur la peau du phlébotome.

* transfusion de sang parasite.

* Cas congénitaux (transmission transplacentaire) : exceptionnels.

4.2. Relation Hôte-Parasite :

- Les leishmanies ont une affinité particulière pour le système réticulo-endothélial.

- Un facteur génétique est par ailleurs incriminé dans la capacité immunitaire de lutte contre l'infestation.

- Par ailleurs, les enquêtes sérologiques en zones d'endémie ont permis d'affirmer l'existence de formes asymptomatiques sûrement plus nombreuses que les formes cliniques classiques.

- Il n'est pas impossible que la sensibilité aux leishmanies, c'est à dire la possibilité de faire une maladie grave ou une forme bénigne, voire latente, soit génétiquement déterminée comme cela a été démontré chez la souris.

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

- Les manifestations de la maladie relèvent de mécanismes divers:
- Si la pathologie de la fièvre est mal connue, l'hépatosplénomégalie et les adénopathies sont dues à l'hyperplasie réticulo-endothéliale et éventuellement lymphocytaire.
- Concernant les anomalies biologiques :

1. L'anémie : est due :

- A la séquestration splénique avec érythrophagocytose.
- A une hémolyse avec auto anticorps (test de Coombs positif, avec présence de complément sur les hématies).
- A une insuffisance médullaire expliquant le caractère régénératif de l'anémie et due à l'envahissement de la moelle osseuse par des macrophages plein de parasites.

2. Neutropénie :

- Due à la séquestration splénique, à un processus auto-immun, à l'hémophagocytose. (Hypothèses)

3. Thrombopénie :

- Relève de la séquestration splénique, de l'insuffisance médullaire, de l'hémophagocytose, d'un processus auto immun.

4. L'hypoalbuminémie :

- 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, digestive...)

6. Purpura : En rapport avec la thrombopénie mais aussi avec la fragilité vasculaire secondaire à la malnutrition.

7. Ictère : une hémolyse; ou hépatite leishmanienne.

IV. CLINIQUE :

A. Signes cliniques : (Forme Habituelle)

1. Age : surtout les petits enfants (possible à tout âge)
(Entre 1 et 4 ans que la maladie est la plus fréquente).

2. Incubation :

- Chancre d'inoculation fugace, vésiculo-papuleux, peut apparaître au point de piqûre, très inconstant.
- Durée d'incubation longue : de 6 semaines à 6 mois mais quelque fois plus, jusqu'à 1 an ou plus (rarement plus brève, après 2 semaines).

3. Début :

- Progressif : début souvent insidieux et progressif.
 - ✓ Fièvre irrégulière surtout vespérale.
 - ✓ Altération de l'état général: pâleur, anorexie, asthénie, amaigrissement, troubles du comportement, augmentation du volume de l'abdomen.
- Brusque : rarement, par une fièvre élevée à 40°C ou plus.

4. Phase d'état : Le tableau est constitué.

- un tableau caractéristique se constitue progressivement marqué par la triade : fièvre, pâleur, splénomégalie.

a. Signes fonctionnels :

- Essentiellement, liés à l'anémie : dyspnée d'effort.
- Troubles digestifs : diarrhée subaiguë ou chronique.

b. Signes généraux :

- Fièvre : est un signe majeur : fièvre au long cours, rebelle à toute thérapeutique.

→ Prise toutes les 3 heures, elle s'avère totalement irrégulière (« fièvre folle ») et d'importance variable : parfois modérée, plus souvent avec 2 ou 3 brusques clochers quotidiens à 40°C voire plus ; clochers entre lesquels une hypothermie est parfois présente.

→ Il peut exister des périodes d'apyrexie, parfois prolongées de plusieurs semaines.

- L'altération de l'état général : s'accroît avec l'abdomen distendu contrastant avec des membres grêles et amaigris, et une pâleur extrême.

c. Signes physique :

- Pâleur : * Progressivement intense.

- Tachycardie, souffle anorganique.

- Splénomégalie : Le développement de la splénomégalie est progressif, 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 équerre », atteignant souvent la fosse iliaque gauche. (C'est dans le Kala Azar qu'on voit les plus grosses rates infantiles).
- ✓ Elle est indolore, lisse et régulière, de consistance ferme.

- Hépatomégalie

- Adénopathies superficielles : Souvent plus tardives.

- Autres signes :

- ✓ Rarement un purpura pétéchial et ecchymotique (thrombopénique), épistaxis, gingivorragies.
- ✓ Ictère : Les formes ictériques ne sont pas rares chez l'enfant.
- ✓ Atteintes respiratoires : Surinfections pulmonaires mais aussi pneumopathie interstitielle avec présence de parasites.
- ✓ Syndrome œdémateux, parfois lame d'ascite.

B. Examen complémentaires :

1. Examens d'orientation :

a. Hémogramme : Pancytopénie habituelle

- Anémie importante, Normocytaire normochrome. Parfois hypochrome. Pouvant être arégénérative.
- Leucopénie : constante, parfois inférieure à 2.000/mm³. Avec neutropénie et lymphocytose relative. Absence quasi totale d'éosinophiles.
- Thrombopénie : longtemps modérée, parfois importante. Expliquant le purpura et le syndrome hémorragique.

b. Anomalies protidiques :

- L'électrophorèse des protéides sanguins relève typiquement une hypoalbuminémie et surtout une hyperglobulinémie : dysprotéinémie.

- Protidémie totale variable: Elle peut être élevée, normale ou basse (normale: 60-70 g/l).
- Albumine diminuée (inférieure à 30 g/l) et gammaglobulines très augmentées

- L'immuno électrophorèse montre que cette hyperglobulinémie est polyclonale, et porte surtout sur les IgG, tandis que les IgM peuvent être transitoirement élevés.

c. Autres examens biologiques :

- Vitesse de sédimentation globulaire : accélérée
- Test de Coombs positif parfois

2. Preuve parasitologique de l'infection :

a. Diagnostic parasitologique :

- La recherche de Leishmanies se fait dans les cellules du système réticulo-histocytaire : 1^{er} 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.
 - La négativité n'élimine pas le diagnostic. Plusieurs myélogrammes peuvent être nécessaires.
 - Au total le parasite est retrouvé dans 54 à 86 % des cas.
 - Cet examen est la pierre Angulaire du diagnostic.
- Cependant, la recherche de leishmanies est assez délicate et doit être faite par un examinateur expérimenté.

- Autres Sites de Recherche : (Non utilisés en général)

- ✓ Frottis de suc splénique : La ponction de rate fait couvrir le risque d'hémorragie, de rupture, surtout en cas de splénomégalie molle ou de trouble de l'hémostase.
- ✓ Ponction biopsie du foie
- ✓ Ganglions lymphatiques périphériques.
- ✓ Biopsie jéjunale : (en cas de diarrhée).

- Autres Techniques de mise en Évidence :

→ Examen direct du frottis de moelle osseuse peut-être complété par l'ensemencement en culture sur le milieu NNN (Novy-Mac Neal -Nicolle).

b. Diagnostic immunologique :

- Réaction d'immunofluorescence indirecte :
- La technique ÉLISA
- Résultats positifs : (Institut Pasteur d'Alger) : sérologie positive par immunofluorescence indirecte à partir de 1/80.
- La sérologie est positive dans 90 % des cas.
- Dans 5 à 10% des cas de Kala Azar authentiques, la sérologie peut être négative.

V. FORMES CLINIQUES :

1. Formes symptomatiques :

1.1. Formes apyrétiques : La fièvre peut manquer au tableau surtout chez l'enfant cachexique.

1.2. Splénomégalie : Retrouvée constamment chez l'enfant. (Peut manquer chez l'adolescent et chez l'adulte dans des rares cas).

1.3. Formes ictériques : Fréquentes chez l'enfant en Algérie. (Mécanismes : hémolyse, hépatite leishmanienne, compression du cholédoque par des ganglions).

1.4. Formes digestives : Avec diarrhée chronique (atrophie villositaire et présence de leishmanies à la biopsie jéjunale).

1.5. Formes œdémateuses : (Dues à l'anémie importante, à l'hypoalbuminémie, à la malnutrition).

1.6. Formes avec atteinte rénale :

- Elle est soit glomérulaire soit tubulaire.
- Protéinurie et/ou hématurie : glomérulopathie à complexes immuns. Un syndrome néphrotique est très rare.

1.7. Formes ganglionnaires pures : Inaugurales.

1.8. Formes avec atteinte oculaire : (hémorragies rétiniennes, iridocyclite...)

1.9. Formes avec signes hémorragiques : Purpura, hémorragie digestive.

1.10. Formes avec atteinte respiratoire: Pneumopathie, laryngite.

2. Formes selon le terrain :

- Chez l'immunodéprimé : en Afrique chez l'enfant : SIDA.
- Kala Azar congénital : Transmission par voie transplacentaire.

VI. DIAGNOSTIC :

1. Diagnostic positif :

- La clinique, la mise en évidence du parasite dans la moelle et la sérologie permettent donc 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 mise en évidence de la preuve parasitaire :
 - soit au frottis de moelle.
 - soit une sérologie positive.

2. Diagnostic différentiel :

a. Affections associant une fièvre prolongée et une splénomégalie :

- Fièvre typhoïde, brucellose, Paludisme.
- Et surtout hémopathies malignes : Leucémies aiguës, Lymphomes, réticulose maligne.

b. Devant une splénomégalie isolée : ou associée à un ictère

- Anémies hémolytiques constitutionnelles
- Maladies de surcharge.
- Cirrhose avec hypertension portale.

VIII. TRT :

1. ARMES THÉRAPEUTIQUES :

1.1. Traitement spécifique :

A. Dérivés de l'antimoine :

- Le traitement d'attaque fait appel à un sel d'antimoine pentavalent : antimoine de N-méthyl glucamine :
 - Glucantime: 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 injections intramusculaires profondes (soit Glucantime : 0,23 à 0,24 ml/Kg/j sans dépasser 10 ml par jour correspondant à 850 mg/j de Sb 5+).
 - Durée du traitement (OMS) = 20 jours.

- La dose totale (20 mg/kg/j) est donnée en totalité dès le premier jour répartie en 2 injections à 12 h d'intervalle.

→ 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'intoxication s'associent de façon variable une atteinte hépatique, rénale, une polyuvérite, 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. Diamidines :

- Pentamidine (Lomidine*) : Ampoules de 3 ml dosées à 120 mg.
- Posologie : 4 mg/kg à raison de 3 injections intra musculaires par semaine (tous les 2 jours) (Repos au lit au moins 1 heure après l'injection car risque d'hypotension).
- Durée du traitement : En fonction de l'évolution et de la tolérance: pendant au moins 5 semaines.

→ Incidents et accidents :

- Accidents locaux : Injections douloureuses, peuvent se compliquer d'induration, d'abcès aseptiques.
- Accidents digestifs : Nausées, vomissements, douleurs abdominales.
- Complications générales : Hypotension (ou collapsus), atteintes hépatique, rénale, et hypoglycémies suivies parfois par la suite d'un diabète insulino-dépendant définitif (par atteinte pancréatique).

C. Autres armes thérapeutiques :

- L'amphotéricine B : toxicité importante, moins efficace.

1.2. TRT Symptomatique :

- Transfusion sanguine : (sang frais); culot globulaire.
- Apport nutritionnel adapté.
- Traitement de la malnutrition éventuelle : supplémentation vitaminique, électrolytique, régime hyperprotidique, hypercalorique...
 - Antibiothérapie : En cas de surinfection.
 - Corticothérapie : Son utilisation doit être très limitée (aux formes hémorragiques uniquement) Dose : 1 mg/Kg/24H (associées au traitement spécifique).
 - Splénectomie : La rate peut renfermer des gîtes peu accessibles aux médicaments, gîtes à partir desquels se produisent des réensemencements.

2. Conduite du traitement :

- En dehors du traitement symptomatique adapté :

2.1. Schéma thérapeutique :

- Injection quotidienne de 20 mg /Kg/ jour d'antimoine pentavalent en 2 injections.
- Durée du traitement : 30 jours :
- Médullogramme au 15^{ème} jour de traitement : pour confirmer la stérilité de la moelle et l'efficacité du traitement.

2.2. 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 :
 - ✓ NFS, VS.
 - ✓ Bilan hépatique, rénal, hémostase selon l'évolution.
 - ✓ Frottis médullaire a la fin de la cure.
 - ✓ Electro cardiogramme et échocardiographie selon les données de la surveillance.
 - ✓ Sérologie

2.3. Attitudes thérapeutiques selon l'évolution :

a. Inefficacité du traitement :

- Faisant évoquer une résistance primaire: La résistance est définie par l'absence d'amélioration clinique ou parasitologique après la première cure.
- Résistance au Maghreb : 2 % des cas.
- Elles posent le 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'à 6 mois, l'hyperglobulinémie dans la moitié des cas pendant 3 mois).
- En cas de résistance : Traitement antimoine pentavalent (Glucantime) a la même posologie mais durée double (6 semaines) est conseillé par l'OMS.

- Si non indication :
 - De la Pentamidine (Lomidine).
 - Puis de l'amphotéricine B

b. Rechute :

- En cas de rechute après un traitement d'attaque par l'antimoine pentavalent : reprise le traitement par le Glucantime à la même dose mais en doublant la durée du traitement.
- 3 cures de Glucantime doivent être faites avant d'assurer que le produit est inefficace.
- En cas d'échec on utilisera :
 - en premier la Lomidine, puis l'amphotéricine B
- La splénectomie suivie d'une nouvelle cure de Glucantime a permis inconstamment la guérison de cas rebelles.

2.4. Évolution sous traitement :

- En absence de résistance primaire, l'évolution est favorable (mais possibilité de rechute).
 - Cas favorables : ce sont de loin les plus fréquents. On observe :
 - ✓ retour a l'apyrexie en quelques jours : 1er signe qui se normalise (la chute de la fièvre constitue un test diagnostic).
 - ✓ disparition progressive de splénomégalie (plusieurs semaines à 6 mois ou plus) et de l'hépatomégalie.
 - ✓ une brusque réticulocytose sanguine ainsi que 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 protides. (Dysprotéinémie normale en 2 a 6 mois).

→Critères de guérison : La guérison complète est la règle :

- Disparition des signes cliniques.
- Normalisation plus lente des anomalies biologiques non spécifiques.
- Régression des critères spécifiques:
 - ✓ Disparition du parasite.

- ✓ 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: Cependant, l'absence de critères formels de guérison implique la surveillance des enfants et cela tous les 6 mois pendant 2 à 3 ans.

3. Pronostic :

→ En absence de traitement :

- Bien que des rémissions spontanées soient possibles, la mort est pratiquement constante (état cachectique) en quelques mois à 1 ou 2 ans (infections inter-récurrentes, hémorragies).

→ En cas de traitement : échecs de 2 à 5 % des cas. Le taux global de guérison est de plus 85 - 95 %

- Séquelles :

- Graves (hypersplénisme).
- Bénignes : discrètes splénomégalies résiduelles, anémie ou leuconéutropénie modérée, hyperglobulinémie pendant plusieurs années.

4. Traitement préventif :

- 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 est peu efficace.

- Suppression des gîtes larvaires (insecticides) : font disparaître les phlébotomes (difficile à réaliser).