

La leishmaniose viscérale de l'enfant

Benmansour SA

Objectifs

- Connaitre l'épidémiologie de leishmaniose viscérale
- Etablir le diagnostic de la leishmaniose viscérale
- Prendre en charge un enfant atteint leishmaniose viscérale
- Connaitre les mesures prophylactiques de lutte contre la leishmaniose viscérale

Définition

- La leishmaniose viscérale (LV) est une anthroponose due à des protozoaires flagellés, les leishmanies, transmise par des insectes, les phlébotomes.
- C'est une maladie fréquente dans certaines régions en Algérie notamment dans la wilaya de Tlemcen.

Etiologie

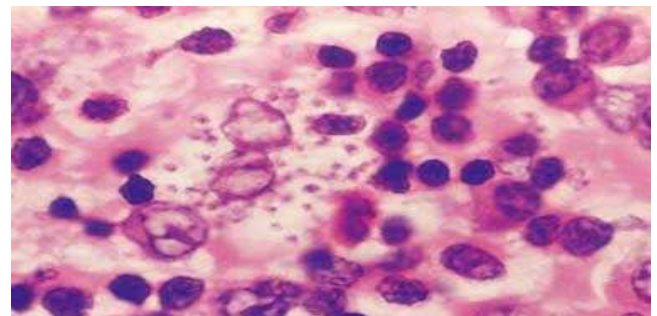
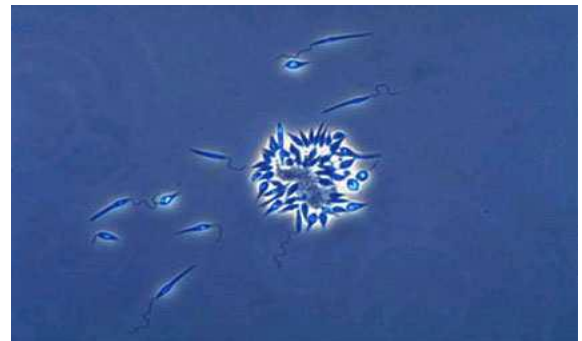
Agent causal

- Protozoaire flagellé de la famille des trypanosomatidés et de l'ordre des kinétoplastida.
- Se présente sous 2 formes :
 - Promastigote
 - Amastigote

Promastigote

- Présente dans le tube digestif du phlébotome
- Mesure 15-20 μm de long sur 3,5 μm de large
- Possède un noyau central, un kinétoplaste et un flagelle libre, long de 15 à 28 μm .
- C'est la forme qu'on retrouve en culture

- Présente chez l'hôte vertébré (chien, gerbille et homme)
- Parasite intra cellulaire obligatoire des cellules histiomonocytaires (ou macrophages)
- Chaque histiocyte peut en contenir une centaine.
- Ronde ou ovoïde de 2 à 6 μm de ϕ
- Au MGG, elle présente un cytoplasme bleuté, un noyau rouge violacé, un gros caryosome central et un battonnet rouge vif près du noyau appelé kinétoplaste
- On peut les retrouver en dehors des macrophages après leur éclatement
- Pour assurer sa survie, leishmania inhibe le macrophage en altérant son action microbicide et sa réponse immunitaire



Variétés, réservoirs du parasite et répartition géographique de la leishmaniose viscérale à l'échelle mondiale

| Parasite | Réservoir | Répartition géographique |
|--|--|---|
| <u><i>Leishmania donovani donovani</i></u> | Homme | Inde |
| <u><i>Leishmania donovani infantum</i></u> | - Chien, renard, chacal (pourtour méditerranéen) - Loup, chacal (Asie centrale) - Rat, gerbille (Afrique de l'est) | Pourtour méditerranéen (dont l'Algérie), Asie centrale, Chine, Afrique de l'est (Ethiopie, Kenya, Soudan) |
| <u><i>Leishmania donovani chagasi</i></u> | Chien, renard (brésil) | Amérique du sud |

Ces espèces ont la même morphologie en MO et électronique

Le vecteur

- C'est le phlébotome femelle, petit moucheron piqueur qui mesure 0,4 mm de long
- Il est actif seulement en été, donnant un caractère saisonnier à la maladie
- Le Phlébotome est particulièrement actif à la tombée du jour, quand le vent est faible et l'hygrométrie élevée
- La piqûre se fait en zone cutanée découverte, elle est douloureuse et s'accompagne d'un chancre d'inoculation

Le réservoir du parasite

- Selon les régions géographiques : ce sont des canidés (chien, chacal, renard) ou des rongeurs (gerbille, rat), exceptionnellement l'homme.
- Chez le chien, la maladie entraîne un vieillissement, des adénopathies multiples, une épistaxis, un amaigrissement et une dépilation avec dermite purpuracée.

Epidémiologie

- La LV s'observe entre le 48° degré de latitude nord et le 30° degré de latitude sud sur 4 continents répartie en 6 foyers
- Selon l'OMS, 350 millions de personnes sont exposées à la LV dans 88 pays de la planète
- Sa prévalence a été boostée par l'infection à VIH
- La co-infection Leishmania/VIH est une maladie émergente contre laquelle il faut agir de toute urgence
- Même avec un traitement correct, les malades atteints des deux infections à la fois font des rechutes à répétition et l'issue est souvent fatale.

Les foyers épidémiologiques

Le foyer indien (Type indien)

- Agent: *Leishmania donovani donovani*
- Transmission: interhumaine par un phlébotome phlébotomus dont il existe plusieurs espèces
- Touche surtout les enfants entre 5 et 15 ans
- Sporadique et parfois épidémique

Le foyer africain

- Touche le Kenya, l'Ethiopie et le Soudan
- Agent: *Leishmania donovani infantum*
- Réservoirs: le rat au soudan et la gerbille au Kenya
- Vecteur: phlébotome du genre phlébotomus
- Touche les adolescents et les adultes jeunes
- Sporadique, rarement épidémique

Le foyer asiatique

- S'étend de l'Asie centrale à la chine du nord-est

Le foyer sud américain

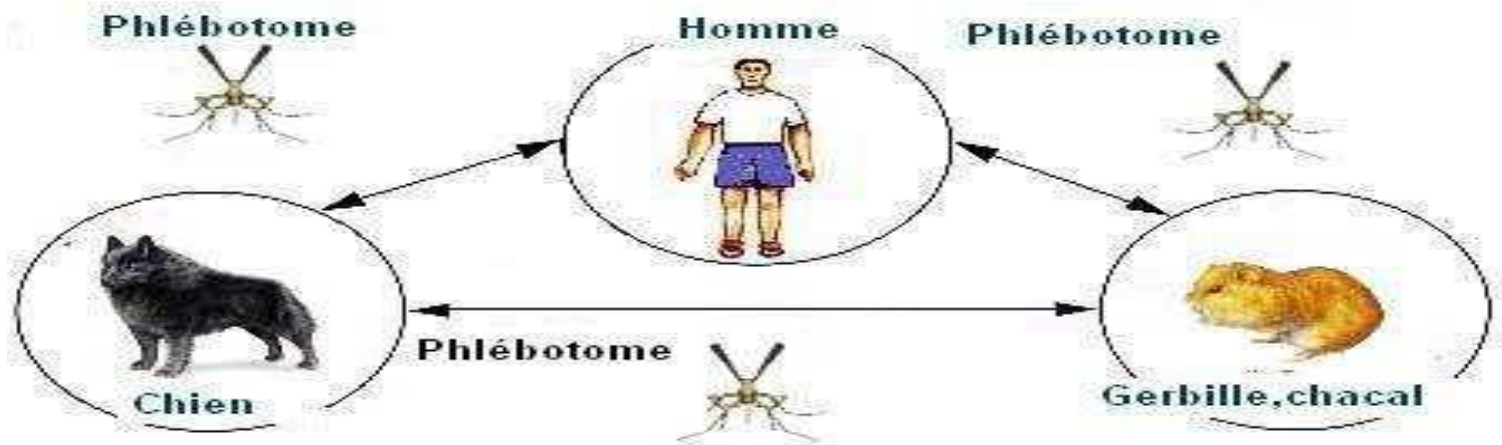
- S'étend du Mexique à l'Argentine et est centré sur le Brésil
- Agent: *leishmania donovani chagasi*
- Réservoirs: le chien et le renard

Le foyer méditerranéen

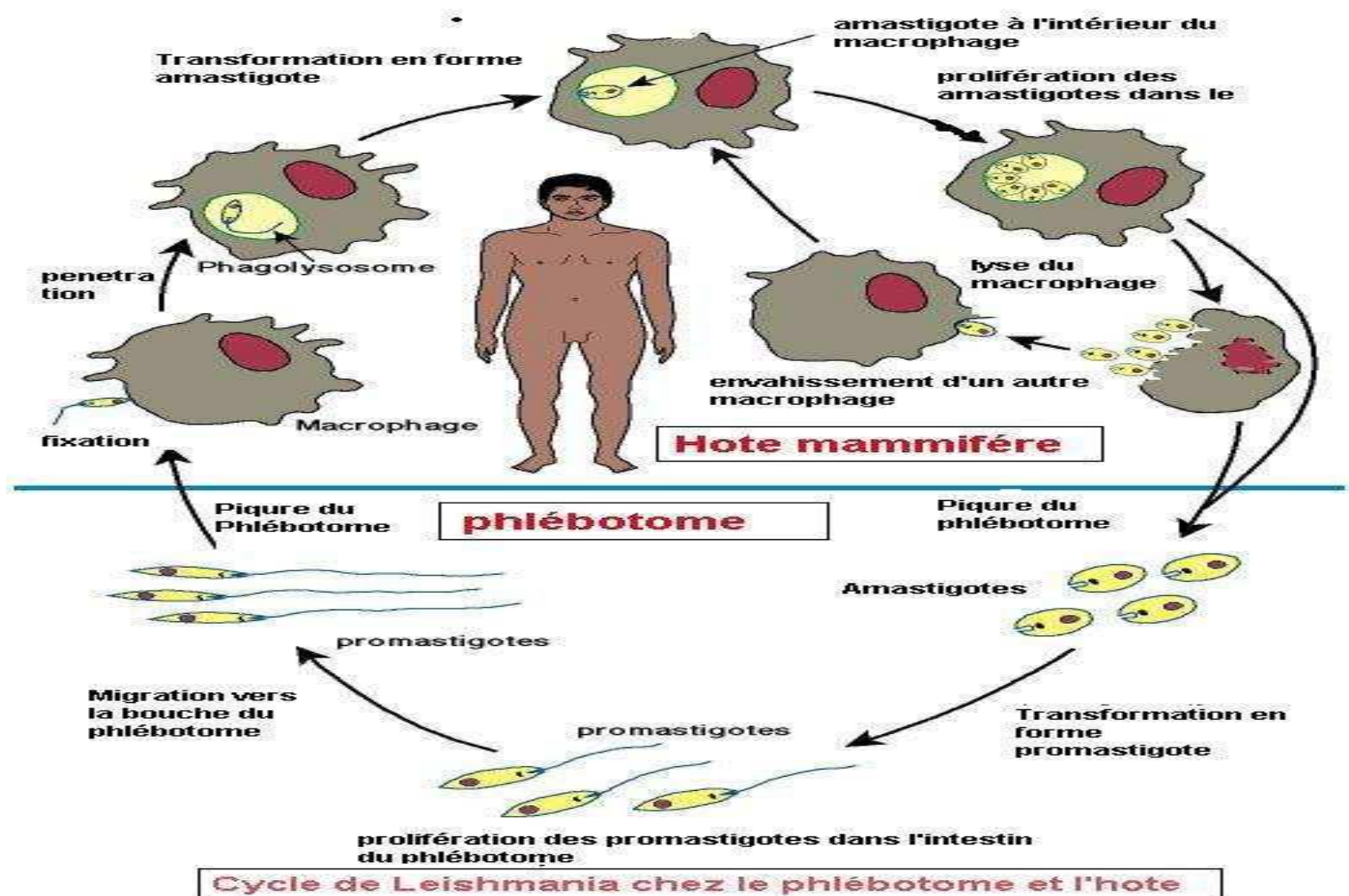
- Touche le Portugal, L'Espagne, le midi de la France, l'Italie, la Grèce, le Maroc, l'Algérie, la Tunisie, la bordure méditerranéenne de l'Egypte et de la Libye et la Turquie
- Agent: *Leishmania donovani infantum*
- Réservoir : le chien qui présente une forme cutanéoviscérale de la maladie ou une forme inapparente. L'homme n'est qu'un hôte accidentel (100 cas de leishmaniose canine s'accompagnent d'un cas de Kala azar humain)
- Vecteur : phlébotome de type phlébotomus
- Des cas de contamination sanguine ou de transmission transplacentaire ont été décrits
- Touche surtout l'enfant de 1 à 4 ans.
- En Algérie son incidence en 1981 a été de 1 cas pour 100 000 habitants (1981). Les régions les plus touchées sont les wilayas de : Tizi ousou, Bouira, Bejaia, Blida, Médéa, Constantine, Sétif, Jijel, Tlemcen et même du sud.

Pathogénie et physiopathologie

Cycle de transmission de la LV entre l'animal et l'homme par le phlébotome



La contamination et le cycle du parasite chez le phlébotome et l'hôte mammifère



Rôle de l'immunité

- Toute personne piquée ne fera pas nécessairement un Kala azar
- La maladie survient quand les leishmanies ne sont pas digérées par les enzymes lysosomiales du macrophage et donc se multiplient en intracellulaire
- La destruction requiert l'activation des macrophages par les lymphocytes T et surtout l'interféron δ produit par les lymphocytes auxiliaires
- Ce processus est déficient chez les malades atteints de Kala azar
- Les patients guéris sont immunisés contre une réinfection
- L'immunité cellulaire est totalement déprimée pendant la maladie. Elle se restaure lentement sur une année

Mécanisme des manifestations cliniques

- La pathogénie de la fièvre est mal connue
 - Anémie :
 - séquestration splénique avec érythrophagocytose,
 - hémolyse avec autoanticorps (combs positif avec présence de complément à la surface des hématies)
 - insuffisance médullaire par envahissement
 - Neutropénie:
 - margination des leucocytes
 - séquestration splénique
 - processus auto-immun
 - l'hémophagocytose.
- La neutropénie sévère favorise les surinfections bactériennes
- Thrombopénie:
 - séquestration splénique
 - insuffisance médullaire
 - Hémophagocytose
 - processus auto-immun
 - Hypoalbuminémie
 - hémodilution par sécrétion inappropriée d'ADH
 - carence d'apport
 - défaut d'absorption intestinale
 - déficit de la synthèse hépatique
 - L'hypergammaglobulinémie polyclonale
 - due à l'activation des lymphocytes
 - S'accompagne de complexes immuns circulants, dont le dépôt sur la membrane glomérulaire est à l'origine d'une glomérulonéphrite discrète avec protéinurie et hématurie, et parfois d'un syndrome néphrotique

Clinique Type de description:

leishmaniose méditerranéenne chez un enfant de 1 à 4 ans

- **Age, sexe région et saison**
- Atteint surtout le jeune enfant entre 1 et 4 ans
- Les garçons (70%) sont les plus touchés.
- Plus fréquente en zone rurale où vivent les phlébotomes.
- La plupart des cas sont observés en fin d'automne et en hiver mais peuvent se voir toute l'année
- **Chancre d'inoculation**
- La piqûre du phlébotome femelle se fait en zone cutanée découverte.
- Elle est douloureuse et s'accompagne d'un chancre d'inoculation sous forme d'une lésion vésicopapuleuse fugace.
- Ce chancre n'est pratiquement jamais retrouvé à l'interrogatoire car l'incubation est longue.
- **Incubation**
- Dure de 6 semaines à 6 mois, et exceptionnellement moins de 10 jours. Elle est parfois plus durable (jusqu'à 34 mois voire 10 ans).

Multiples chancres d'inoculation par piqûre de phlébotome



Signes cliniques: le début

- Le plus souvent insidieux et progressif :
Fièvre irrégulière, altération de l'état général ; l'enfant pâlit, se fatigue, dort mal ; il manque d'appétit et maigrit.
A l'examen: ballonnement abdominal, et/ou une splénomégalie progressive.
- Parfois brusque :
Fièvre élevée à 40°C ou plus, se poursuivant par pics parfois pseudo palustres en raison de leur périodicité, de la sensation de froid (alors que les frissons sont rares), et de la présence de sueurs lors de la défervescence thermique.

Signes cliniques: phase d'état

Triade fièvre – pâleur – splénomégalie

- **La fièvre**
 - Fièvre au long cours, isolée, rebelle à toute thérapeutique antipyrétique ou antibiotique (sauf aux corticoïdes et au traitement spécifique)
 - Signe le plus constant
 - Prise toutes les 3 heures, elle est irrégulière « fièvre folle » plus souvent avec 2 ou 3 clochers quotidiens très brefs à 40 ° C voire plus, lors desquels l'enfant se couche et dort 1 ou 2 heures. Entre les clochers, une hypothermie peut apparaître.
 - Parfois il peut exister des périodes d'apyrexie, pouvant durer plusieurs semaines, si bien que l'absence de fièvre ne permet pas d'écarter le diagnostic. Une apyrexie spontanée survenant après une période fébrile ne doit faire croire à une guérison.

Triade fièvre – pâleur – splénomégalie

- **La pâleur**
 - Teint vieille cire
 - Associée à d'autres signes dus à l'anémie (bouffissure du visage, tachycardie, souffle systolique anorganique).

Triade fièvre – pâleur – splénomégalie

La splénomégalie

- Se développe progressivement en 3 à 4 semaines.
- Volumineuse, dépassant l'horizontale de l'ombilic et la ligne médiane « C'est la plus grosse rate infantile ».
- Indolore spontanément et à la palpation, lisse et régulière, généralement molle ou ferme et fragile .
- S'accompagne d'un ballonnement abdominal +/- circulation veineuse collatérale.
- Une splénomégalie isolée, sans fièvre ni altération de l'état général a été signalée.
- Peut s'associer à une hépatomégalie modérée, indolore, lisse et régulière, avec un bord inférieur tranchant, de consistance molle ou ferme.



Autres signes cliniques

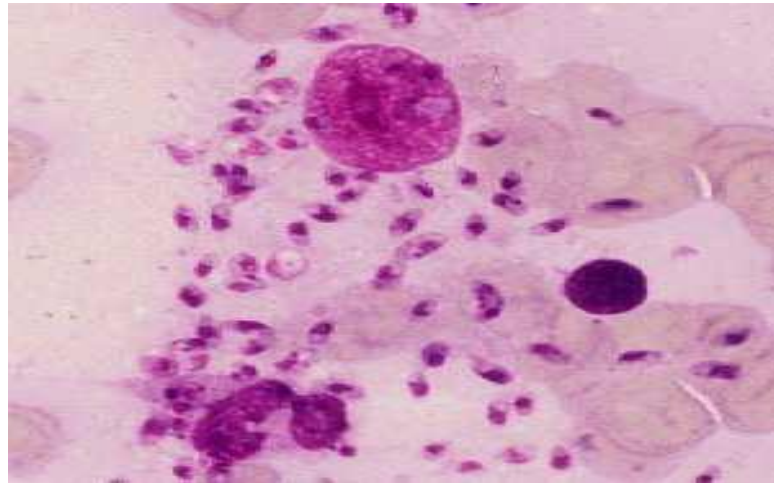
- Altération de l'état général, anorexie et amaigrissement
- Purpura thrombopénique pétéchial et ecchymotique
- Purpura vasculaire
- Adénopathies
- Tardives, faites de petits ganglions, fermes, mobiles, indolores.
- Rarement inaugurales et isolées, pouvant poser un problème diagnostique difficile (les parasites peuvent être

peu nombreux, l'aspect histologique peut simuler une histiocytose maligne)

- Infections respiratoires
- Pneumopathie interstitielle

Signes biologiques: examens d'orientation

- NFS: anémie normoch, normocyt, aregen
 - leucopénie < 2000/mm³, thrombopénie
 - VS accélérée
 - Electrophorèse des protides: hypoalbuminémie, hyperglobulinémie
 - Immunoélectrophorèse: IgG↑, IgM↑, autoanticorps non spécifiques
 - Test de formol leucogélification: dépiste les hyperglobulinémies; souvent positif
 - Syndrome d'activation macrophagique
 - **Frottis de moelle osseuse**
- Obtenu par ponction coloré au MGG.
- Moelle riche, avec réaction histyomonocytaire et plasmocytaire
- Les leishmanies parfois peu nombreuses, se trouvent dans le cytoplasme de volumineuses cellules histiocytaires
- Certaines leishmanies peuvent être extracellulaires.
- Sa négativité n'élimine pas le diagnostic ; répéter le myélogramme (le parasite est ainsi retrouvé dans 54 à 86 % des cas)



- **Les autres techniques de recherche du parasite dans les tissus**
Discutées si MO négative (2 myélogrammes).
- L'examen directe au frottis de sang périphérique
- La ponction biopsie hépatique
- La ponction ganglionnaire
- La ponction de rate
- **La sérologie**
Utile quand la recherche de parasite au myélogramme est négative
- **L'immunofluorescence indirecte**
Grande sensibilité et spécificité
Des faux négatifs ont été observés chez les nourrissons de moins de 4 mois et chez les immunodéprimés
Des faux positifs peuvent se voir en raison de réactions croisées avec le paludisme et l'infection à trypanosoma
- **La méthode ELISA**
Elle est de plus en plus employée, car très sensible et permet de distinguer les IgG et les IgM (dont la présence affirme le caractère récent de l'infection).
- **La culture du parasite**
A partir des liquides de prélèvement par ponction (moelle osseuse, foie, rate, ganglions sang...) sur milieu NNN. L'isolement du parasite (sous forme promastigote mobile) demande quelques jours à 4 mois et la culture n'est pas toujours positive

Formes cliniques

- Forme du grand enfant
- Forme chronique
- Forme aiguë
- Forme hémorragique
- Forme à type de splénomégalie fébrile
- Forme sans splénomégalie
- Forme apyrétique
- Forme avec oedèmes
- Forme ictérique
- Forme avec atteinte rénale
- Forme avec adénopathies isolées
- Forme oculaire

Diagnostic positif

Les éléments d'orientation

L'anamnèse

- La vie en zone d'endémie; Notamment en zone rurale ou semi rurale, la notion de séjours en été dans une zone d'endémie
- La saison: Surtout automne et hiver mais y penser toute l'année.
- La piqûre de phlébotome et/ou le chancre d'inoculation
- La présence de chiens malades dans l'entourage
- La notion de fièvre au long cours irrégulière « fièvre folle » rebelle
- L'âge : Surtout si l'enfant est âgé de 1 à 4 ans

L'examen clinique

Triade fièvre- splénomégalie- anémie

+++

Les bilans

- NFS:
Anémie, leucopénie (bicytopénie) et éventuellement thrombopénie (pancytopénie)
- Electrophorèse des protides:
Hypergammaglobulinémie
Hypoalbuminémie
Augmentation légère des α_2 globulines
- Test de formol leucogélification
→Même signification qu'une hyperglobulinémie
→Particulièrement utile dans les régions où il n'est pas possible de pratiquer une électrophorèse des protides.

Les éléments de certitude

- **Mise en évidence du parasite sur les frottis de ponction de tissus.**
Moelle osseuse +++
- **Test thérapeutique**
Après 2 frottis négatifs, si contexte évocateur et sérologie +
(En attendant le résultat d'une éventuelle culture)
Sous traitement spécifique, amélioration clinique rapide.
- **la ponction splénique** à éviter car trop risquée.

Diagnostic différentiel

- **Forme commune avec « fièvre-anémie-hépatosplénomégalie » chez un enfant âgé de 1 à 4 ans en zone d'endémie :** Le diagnostic est souvent aisé.
- **Autres formes cliniques**
 - **Splénomégalie fébrile :** FT, MNI, CMV, brucellose, paludisme, hémopathie maligne
 - **Syndrome hémorragique :** leucémie aleucémique (avec leucopénie), le myélogramme permettra de trancher.
 - **Ictère :** hémolyse chronique ou hépatopathie.
 - **Forme apyrétique « anémie + splénomégalie »:** hémolyse chronique, leucémie.

Objectifs

- Eliminer le parasite et traiter les complications .
- Maladie à déclaration obligatoire.
- Appliquer les mesures de prévention individuelle.

Traitement symptomatique

- Transfusion sanguine
- Corticothérapie
- Support nutritionnel
- Antibiothérapie
- Vitamine K

Traitement spécifique

- **L'antimoniote de N méthyl-glucamine (Glucantime)**

→ Traitement de première intention en Algérie

→ Posologie 20 mg /kg /jour d'antimoine pentavalent en une injection intramusculaire par jour pendant 30 jours.

→ Des effets secondaires graves sont possibles, notamment rénales, cardiaques, hépatiques.

- **L'amphotéricine B (Fungisone)**

→ Posologie 0,5 mg/ kg/ jour jusqu'à une dose cumulée de 20 mg /kg.

→ Sa toxicité est surtout rénale.

→ Indiquée en cas de résistance au traitement de première intention.

Traitement spécifique

- L'amphotéricine B liposomale (Ambisome)
- L'Association Paramomycine -Glucantime
- L'Association Glucantime –Allopurinol
- La Pentamidine (Lomidine)
- Le miltéfosine (Impavido) par voie orale
- La splénectomie

Evolution

- Sans traitement:

Décès précipité par une infection intercurrente, une hémorragie, un paludisme, ou une diarrhée infectieuse.

- Sous traitement:

→ la guérison est la règle (85 à 95 % des cas)

→ retour à l'apyrexie, disparition progressive de la splénomégalie et de l'hépatomégalie

→ normalisation des bilans biologiques

- Des résistances au traitement spécifiques sont possibles mais rares

Pronostic

- Le pronostic de la LV est d'autant plus grave que, l'enfant est plus jeune, qu'il existe un syndrome hémorragique et que le diagnostic est tardif.

- Des séquelles sont possibles mais rares : cirrhose, rate fibreuse avec hypersplénisme

Prophylaxie

- Réservoir du parasite

→ réservoir primaire : animaux sauvages : rongeurs, canidés ; impossible à atteindre.

→ réservoir secondaire : abattage des chiens malades ou errants. Les tentatives de vaccinations des chiens restent, à l'heure actuelle, décevantes.

- Vecteurs

→ Suppression des gîtes

→ Urbanisation bien conduite

→ Usage d'insecticides (discuté car toxiques).

- Protection des sujets réceptifs

→ Plébotomaires a mailles serrées

→ Produits répulsifs.

→ Isolement des chiens domestiques dans un endroit protégé en fin de journée et durant la nuit pendant toute la saison.