

## **I- Définition de les leishmanioses :**

La leishmaniose (angl. leishmaniasis) est une infection parasitaire qui se transmet par la piqûre du phlébotome femelle, une minuscule mouche de couleur sable qui se nourrit de sang et se multiplie dans les zones forestières, les grottes ou les terriers des petits rongeurs. Un grand nombre d'animaux sauvages et domestiques, dont le chien, peuvent constituer des réservoirs d'infection, tout comme l'Homme (OMS, 2003; Quevauvilliers, 2009).

## **II- Découverte et historique :**

La première description clinique moderne est celle de McNaught en 1882 et c'est Cunningham en 1885 qui découvrit les parasites dans un prélèvement de « bouton d'Orient ». Le parasite *Leishmania* fut découvert par Sir William Leishman en 1900 dans des frottis de la rate d'un soldat mort de fièvre à Dum-Dum en Inde. Alors qu'il publiait ses résultats en 1903, Charles Donovan identifia le même parasite dans une biopsie de rate. Le parasite fut nommé *Leishmania donovani* en leur honneur et la forme amastigote du parasite est communément appelée corps de *Leishman-Donovan* (Djezzar-Mihoubi, 2006).

La première culture fut obtenue par Nicolle & Scire en 1908, ils comparèrent les organismes de la peau avec ceux de la rate découverts en 1903 et conclurent « la presque identité au point de vue morphologique du parasite de *Leishman-Donovan* et de celui de Wright. En 1921, les frères Sergent et leurs collaborateurs établissent le rôle de vecteurs des phlébotomes en réussissant la transmission du « bouton d'Orient » par application de broyats de ces insectes sur les scarifications cutanées (Djezzar-Mihoubi, 2006). La transmission de la leishmaniose à l'homme n'a été bien documentée qu'en 1921 à l'institut Pasteur d'Algérie avec l'infection expérimentale de l'Homme par les phlébotomes infectés. En 1924 l'évolution du parasite dans le tube digestif du *Phlebotomus sergenti* gorgé sur un malade atteint de leishmaniose viscérale a été décrite par Knowless et al (Diara, 2008).

Le parasite fût, donc, nommé *Leishmania donovani* en l'honneur de Leishman-Donovan et la forme amastigote du parasite fut communément appelé corps de Leishman-Donovan. Ce protozoaire flagellé est transmis par un vecteur arthropode, le phlébotome, et infecte les vertébrés, principalement les mammifères, dont l'Homme. Il est de l'ordre des *Kinetoplastidae*, famille des *Trypanosomatidae* et genre *Leishmania* (Djezzar-Mihoubi, 2006).

A partir de 1970, la caractérisation isoenzymatique des souches de leishmanies est devenue courante après la publication de l'OMS (1982) sur le sujet. Les premiers cas de

coïnfection VIH-leishmanies sont signalés à partir de 1985. Tous ces travaux permettent de se faire une idée de ce qu'est le cycle épidémiologique de ces parasitoses (Boussaa, 2008).

### III- Les principaux acteurs de leishmaniose:

#### 3-1- Caractères généraux du parasite *Leishmania*:

##### 3-1-1- La cellule de *Leishmania*:

Les *Leishmania* sont des eucaryotes unicellulaires pourvus d'un organite spécifique aux kinetoplastidés, le kinétoplaste, situé en position antérieure. Il contient deux types de molécules d'ADN, les maxi-cercles et les mini-cercles (Hide, 2004).

La composition cellulaire des *Leishmania* inclue des organites plus classiques tels que le noyau, le flagelle et sa poche flagellaire ou encore l'appareil de Golgi. La membrane plasmique est composée principalement de glycolipides de haut poids moléculaire, de glycoinositol-phospholipides de faible poids moléculaire (GIPLs) et de protéines membranaires figure 1 (Hide, 2004).

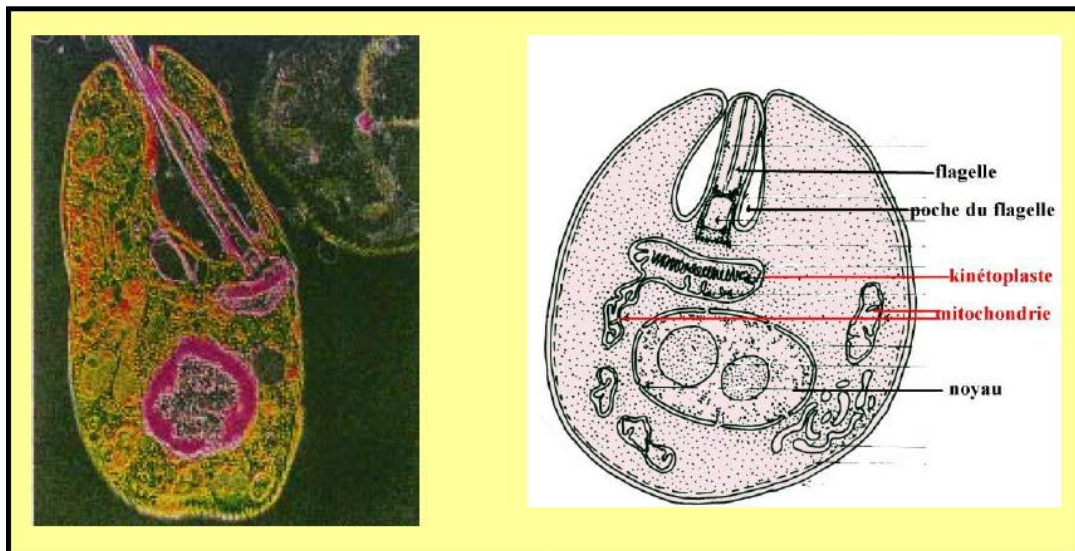


Figure 01 : Organisation cellulaire de *Leishmania*. A gauche, une *Leishmania* en coupe; à droite, une représentation schématique indiquant les principaux organites (Hide, 2004)

##### 3-1-2- Taxinomie:

Au niveau spécifique, la classification a évolué selon de nombreux critères. Après la clinique, la morphologie du parasite, son comportement chez l'animal de laboratoire, chez le vecteur, les critères biochimiques ou immunologiques, ce sont les caractères isoenzymatiques qui font (relativement) consensus aujourd'hui (Pratlong & Lanotte, 1999; Odonne, 2010).

Les leishmanies sont des protozoaires appartenant au genre *Leishmania* Ross., 1903; la place de ce genre dans la classification de Levine et al (1980) est la suivante :

**Règne:** Protista Haeckel, 1866.

**Sous-Règne:** Protozoa Goldfuss, 1817 emend. Siebold, 1848.

**Embranchement:** Sarcomastigophora Honigberg et Balamuth, 1963.

**Sous- Embranchement:** Mastigophora Diesing, 1866.

**Classe:** Zoomastigophorea Calkins, 1909.

**Ordre:** Kinetoplastida Honigberg, 1963 Emend. Vickerman, 1976.

**Sous-Ordre:** Trypanosomatina Kent, 1880.

**Famille:** Trypanosomatidae Doflein, 1901 Emend. Grobben, 1905.

**Genre:** Leishmania Ross, 1903.

Adl et *al.*, (2005) ont élaboré une nouvelle classification en se basant sur l'étude de l'ultra structure de leishmania établie par Levine et *al.*, (1980) ainsi que sur des études moléculaires phylogénétiques (Bousaa., 2008). Cette classification est la suivante:

**Ordre:** Euglenozoa Cavalier-Smith, 1981, Emend. Simpson, 1997;

**Sous-ordre:** Kinetoplastea Honigberg, 1963;

**Famille:** Metakinetoplastina Vickerman in Moreira, Lopez-Garcia, and Vickerman, 2004;

**Genre:** Leishmania.

Les parasites y sont divisés en deux sous-genres (*Leishmania* et *Viannia*) selon que le parasite se développe dans la partie centrale ou postérieure de l'intestin du vecteur respectivement.

Le genre *Leishmania* est composé de plusieurs espèces qui, bien qu'elles soient toutes de morphologie similaire, causent une panoplie de manifestations cliniques allant des lésions cutanées rarement mortelles à des manifestations multi viscérales assez souvent fatales, et répartis en 18 complexes d'espèces. Les 27 espèces citées ne sont pas toutes impliquées dans des phénomènes pathologiques chez l'homme (Bousaa, 2008).

### **3-1-3- Morphologie et biologie:**

#### **3-1-3-1- Morphologie:**

Les leishmanies présentent au cours de leur cycle, deux stades évolutifs distincts: le stade promastigote dans le tube digestif du phlébotome et le stade amastigote intracellulaire chez l'hôte vertébré. Ils se multiplient aux deux stades par division binaire simple (Dedet, 2001; Amrani et *al.*, 2011).

**a) Le stade promastigote**

Munie d'un flagelle antérieur, cette forme est issue de la forme amastigote aspirée par le phlébotome au cours d'un repas sanguin. Il s'agit d'un organisme allongé, d'environ 10 à 25µm de longueur (figures 02). Le noyau est approximativement central, le kinétoplaste est situé en position antérieure et le flagelle libre s'échappe à l'extrémité antérieure (Amrani et *al.*,2011). Cette forme se développe par scissiparité dans l'intestin moyen du phlébotome puis migre jusqu'au pharynx. La durée de cette phase varie de 14 à 18 jours. Le parasite est régurgité par l'insecte au moment de son repas sanguin. C'est la forme que l'on retrouve dans les milieu.

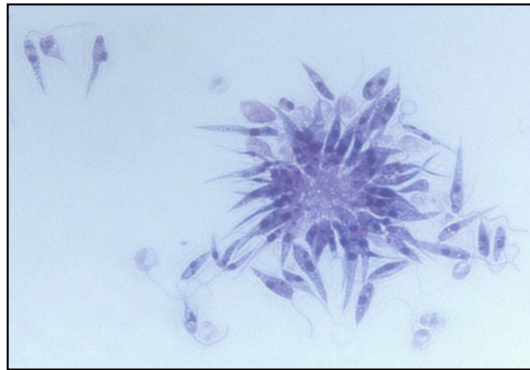


Figure 02: Formes promastigotes de *Leishmania* (Michael et *al.*, 2013)

**b) Le stade amastigote : (Etymologiquement = sans flagelle)**

C'est la forme intracellulaire des leishmanies que l'on retrouve dans les cellules du système réticulohistocytaire des hôtes vertébrés et dans les cellules mises en culture. Ce sont de petits corpuscules ovalaires ou arrondis de 2 à 6 µm de diamètre (Figure 03), immobiles, enveloppés d'une membrane bien définie, présentant un noyau, un kinétoplaste et une ébauche de flagelle ne faisant pas saillie à l'extérieur .

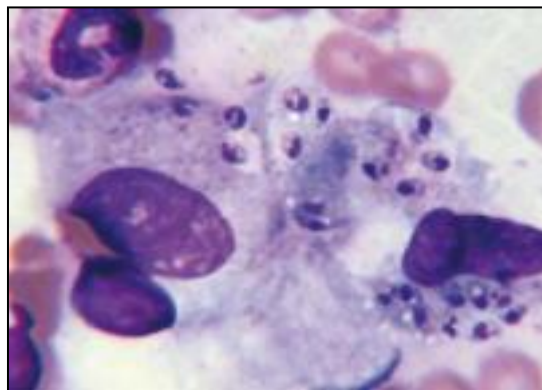


Figure 03: Forme amastigote, frottis colorés au MGG (Gx100)( Zait, Hamrioui, 2009)

### **3-1-3-2- Biologie des leishmanias:**

#### **a- Nutrition et métabolisme :**

Les leishmanies utilisent les protéines des cellules-hôtes et leur ADN est synthétisé à partir des précurseurs de l'ARN de ces cellules (notamment la purine qu'elles ne peuvent pas synthétiser et qui leur est fournie par leur hôte) (Bourdoiseau, 2000).

#### **b- Multiplication et reproduction:**

La multiplication des leishmanies se fait par scissiparité longitudinale: division de la cellule-mère en deux cellules-filles. Cette multiplication se produit aussi bien pour les formes promastigotes, en culture et chez le vecteur, que pour les formes amastigotes dans la vacuole parasitophore de la cellule qui les abrite. Les leishmanies persistent dans le Système des phagocytes mononuclées et se multiplient dans les cellules comme les macrophages en utilisant des mécanismes d'échappement à l'action du système immunitaire (Elise, 2010).

Lorsque la multiplication est devenue importante, la cellule parasitée est détruite et les leishmanies sont phagocytées par une cellule saine qui s'infecte à son tour. La reproduction sexuée n'est pas connue mais fortement suspectée (Elise, 2010).

#### **c- Le cycle cellulaire:**

Le cycle de transmission de la leishmaniose entre l'hôte et le vecteur est décrit dans la figure 04. Les promastigotes de *Leishmania* sont introduits dans les capillaires sanguins par la piqûre du vecteur (1). A l'intérieur, ils pénètrent le macrophage par phagocytose.

Les parasites sont enfermés dans une vacuole (3) et soumis à une série d'attaques de la part du système de défense du macrophage pour l'éliminer, ceci inclut la libération d'oxyde nitrique et des hydrolases lysosomales. Le parasite se protège de ces attaques et, sous la forme d'amastigotes (4, 5), se reproduit à l'intérieur du macrophage jusqu'à la mort de celui-ci, (7) ce qui libère les parasites (8) qui vont pouvoir infecter d'autres macrophages. Le cycle est complété lorsqu'un vecteur prend du sang de l'hôte infecté, les macrophages libèrent les amastigotes à l'intérieur du vecteur (10) où ils se transforment en promastigotes (11).

Le flagelle qui apparaît sur cette forme leur permet de se fixer sur les *microvilli* de l'endothélium digestif (12) pour se multiplier, migrer vers le tractus digestif (13) et être libérés dans le proboscide (14) pour être transmis lors d'une prochaine piqûre (Cabanillas Billy, 2011).

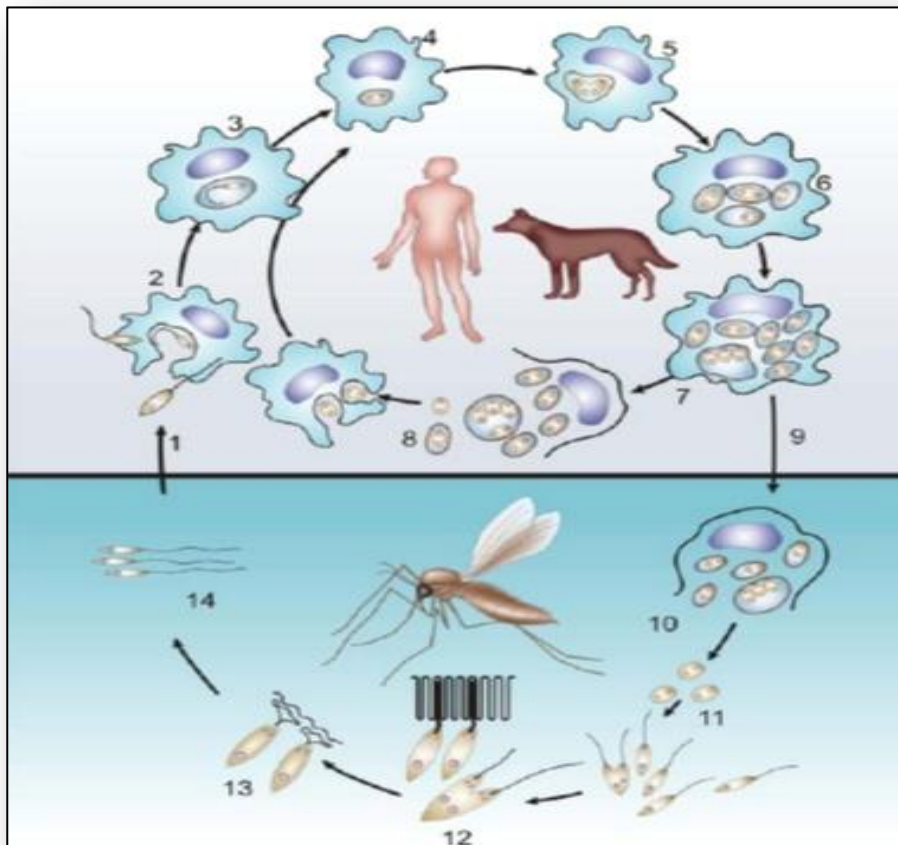


Figure 04: Cycle de propagation des leishmanies (Cabanillas Billy, 2011)

### 3-2- Caractères généraux des phlébotomes (vecteurs):

#### 3-2-1- Définition et systématique:

Les phlébotomes sont des insectes, diptères (une paire d'ailes), nématocères (avec des antennes filiformes), qui appartiennent à la famille des *Psychodidae* où ils constituent la sous famille des *Phlebotominae* qui regroupe environ 800 espèces largement réparties dans les régions tropicales et tempérées (Izri, et *al.*, 2006). Seulement 40 sont vecteurs de *leishmania* (Meghamla, 2007).

#### 3-2-2- Morphologie:

Les phlébotomes, petits insectes hématophages mesurent 2 à 3 mm et ils sont parfois confondus avec des petits moustiques. Ils sont de couleur claire, jaune pâle, à brune, à peine visible à l'œil nu (figure6). Leurs ailes, de forme lancéolée, se dressent en V à 45° sur le dos lorsqu'ils sont au repos (Dolmatova, Demina, 1971; Izri et *al.*, 2006 ).





Figure 05: Photo d'un phlébotome (Tamimy, 2011).

### 3-2-3- Nutrition:

Les phlébotomes cherchent à se nourrir. Alors que l'insecte mâle se contente de suc de plantes et de miellat de pucerons, la femelle a besoin de sang pour le développement de ses œufs. Elle se nourrit en piquant aussi bien l'Homme que les animaux (Izri et *al.*, 2006). Hématophage, elle prélève le sang en dilacérant avec sa trompe les tissus superficiels de ses hôtes, provoquant un petit hématome qu'elle aspire (phlébotome signifie littéralement «coupeurs de veines»). La piqûre peut passer inaperçue en raison de la petitesse de l'insecte ou du sommeil de l'hôte. Une fois gorgée de sang, la femelle prend une brève période de repos sur un mur ou un support proche avant de rejoindre un abri où elle digère son repas. La digestion s'effectue en 3 à 10 jours et permet la maturation de 50 à 200 œufs qui sont pondus à même le sol. Après la ponte, la femelle cherche un hôte pour un nouveau repas de sang qui sera suivi d'une nouvelle ponte et ainsi de suite selon un cycle gonotrophique qui se répète tous les 3 à 10 jours. C'est ainsi que la femelle qui vit 1 à 3 mois peut se nourrir sur plusieurs hôtes, s'infecter sur l'un d'eux et assurer la diffusion d'agents pathogènes (Izri et *al.*, 2006).

### 3-2-4- Rôle de la salive du vecteur:

La salive du vecteur contribue directement aux interactions entre *Leishmania* et la réponse immunitaire de l'hôte. L'action de la piqûre des phlébotomes est liée à la vaste gamme de substances pharmacologiques présentes dans leur salive, qui perturbent l'hémostase et la réponse immunitaire de l'hôte. En effet ces molécules aux propriétés anticoagulantes, antiplaquettaires, vasodilatatrices, anti inflammatoires et immunosuppressives augmentent la probabilité de survie du pathogène (Andrade et *al.*, 2007).

Les leishmanies injectées avec la salive ont un pouvoir infectant plus important que celles injectées seules et, lorsque peu de parasites sont injectés, la présence de salive détermine si l'infection aura lieu ou non (Andrade et *al.*, 2007).

### 3-2-5- Les phlébotomes d'Algérie:

La présence des phlébotomes a été rapportée pour la première fois en Algérie en 1912 par Foley et Leduc et plus tard par Parrot et Sergent de 1917 à 1960. Aujourd'hui 23 espèces sont connues en Algérie 13 appartiennent au genre *Phlebotomus* et 10 au genre *Sergentomyia*. Chaque espèce a sa propre distribution écologique excepté les montagnes du Sahara central où les espèces méditerranéennes (*Phlebotomus perniciosus*) et celle du secteur zoogéographique éthiopien (*Phlebotomus papatasi*) qui sont les vecteurs prouvés du *Leishmania infantum* (leishmaniose viscéral) et *Leishmania major* (leishmaniose cutanée) respectivement (Belazzoug, 1991; Bounamous, 2010).

### 3-3- Réservoirs:

Les leishmanioses sont principalement des zoonoses, c'est à dire des maladies transmises par les animaux (Hide, 2004). Les réservoirs de leishmanies sont variables selon l'espèce en cause et selon le foyer. On distingue (Dedet, 2000) :

- ✓ **Les réservoirs I:** Constitués par des animaux sauvages comme les rongeurs, les canidés sauvages.
- ✓ **les réservoirs II:** constitués par des animaux domestiques comme le chien.
- ✓ **les réservoirs III:** constitués par l'homme.

## IV- Les manifestations cliniques:

La réponse immunitaire est une clé importante pour le développement de la maladie. Les différences des cas cliniques sont associées aux différentes espèces de *Leishmania* et à l'état immunologique du patient ( Estevez, 2009).

Deux groupes de manifestations symptomatiques peuvent être décrits, l'un présentant la leishmaniose viscérale et l'autre regroupant les formes tégumentaires dans lesquelles le parasite reste localisé au niveau de la peau et des muqueuses; celui-ci comprend les formes de leishmaniose cutanée, cutanée diffuse et mucocutanée ( Estevez, 2009).

### 4-1- La leishmaniose viscérale (LV):

Elle est appelée kala-azar ou " fièvre noire ", c'est la forme la plus grave, elle est mortelle si elle n'est pas diagnostiquée et traitée. Elle peut provoquer des flambées épidémiques caractérisées par une forte mortalité. Une proportion variable des cas de leishmaniose viscérale peut évoluer vers une forme cutanée connue sous le nom de leishmaniose dermique post kala-azar (le PKDL), qui nécessite un traitement long et coûteux (Nathalie et al., 2010).



Les parasites migrent via le système sanguin et lymphatique vers les organes lymphoïdes (rate et moelle osseuse) et le foie. Sa clinique se caractérise globalement par une inflammation du foie et de la rate (figure 06), ce qui provoque une hépato-splénomégalie, une distension abdominale sévère, une perte de poids importante et une anémie. La mort survient en général au bout de 6 mois à quelques années suivant la progression de l'infection ( Estevez, 2009).

En Algérie c'est une affection de type rural affectant principalement le jeune enfant. Elle sévit l'état endémique au nord du pays à l'étage bioclimatique sub-humide et semi-aride. Le nombre annuel de nouveaux cas est estimé à 400.

*Leishmania infantum* zymodème MON-1 est l'agent pathogène le plus fréquemment isolé chez les enfants atteints de leishmaniose viscérale; il a pour réservoir le chien et comme vecteur principal *Phlebotomus perniciosus* .

D'autres agents appartenant au même complexe: *Leishmania infantum* MON-34 et MON-80 ont été également signalés chez des patients immunologiquement compétents (Benikhlef et *al.*, 2000)



Figure 06: Enfant atteint de leishmaniose viscérale (Tamimy, 2011)

#### **4-2- La leishmaniose cutanée:**

La leishmaniose cutanée correspond à une atteinte exclusive de la peau, sans extension aux organes profonds ni aux muqueuses (kassa-kelembho et *al.*, 2003).

Autrefois connu comme le " bouton d'Orient "peut provoquer des lésions cutanées présentant, sur le site de piqûre, une papule prurigineuse. S'ensuit une réaction inflammatoire avec une hyperplasie de l'épithélium et une nécrose du derme qui conduit à une ulcération.

Ces ulcères sont généralement circulaires avec des bords bien délimités qui ont une couleur violacée. Ils se recouvrent d'une mince croûte et évoluent vers une forme dite " humide " (comme l'" Uta ") ou " sèche " (Figure 07). Ces lésions sont généralement indolores mais laissent après cicatrisation, de profondes cicatrices non pigmentées (Banuls et *al.*, 2007).



Figure 07: Lésion d'une LC ( Estevez, 2009).

#### **4-3- La forme cutanéomuqueuse (ou muco-cutanée):**

Elle commence généralement par un ulcère semblable à celui de la forme décrite précédemment, qui va se résorber en plusieurs mois. Suite à cela, dans un laps de temps allant jusqu'à plusieurs années, se développe une infection secondaire localisée généralement au niveau des muqueuses de la bouche ou du nez, voire du palais (figure 08). Ces lésions, extrêmement défigurantes, si elles ne sont pas mortelles à proprement parler, peuvent néanmoins conduire à des handicaps sévères (Dedet, 2009; Odone, 2010).



Figure 08 : Lésions mucocutanées ( Estevez, 2009).

**4-4- Leishmaniose cutanée diffuse (LCD):**

C'est une forme qui ne guérit pas spontanément, même après un traitement. Elle est caractérisée par la dissémination de lésions nodulaires qui sont riches en parasites et qui forment de large plaques infiltrées qui ressemblent fortement à des formes léproïdes (figure 09). Cette forme de leishmaniose est présente généralement chez des personnes ayant une insuffisance immunitaire, le patient peut mourir en outre de détresse respiratoire aigue ou sur infection broncho-pulmonaire (Dedet, 2009).



Figure 09: Lésion d'une LCD ( Estevez, 2009).