

Leishmanioses

*Généralités :

-La leishmaniose est une maladie à vecteur provoquée par des protozoaires flagellés du genre *Leishmania*. La maladie est répandue dans les zones tropicales et subtropicales et se rencontre dans 98 pays d'Europe, d'Afrique, d'Asie et d'Amérique. Cependant, plus de 90% des nouveaux cas surviennent dans 13 pays seulement (Afghanistan, Algérie, Bangladesh, Bolivie, Brésil, Colombie, Éthiopie, Inde, Iran, Pérou, Soudan du Sud, Soudan et Syrie).

-*Leishmania* est transmis par la piqûre de phlébotomes infectés et 98 espèces des genres *Phlebotomus* et *Lutzomyia* ont été décrites comme des vecteurs avérés ou présumés de la leishmaniose humaine. Seules les mouches à sable femelles attaquent les mammifères pour prendre les repas de sang nécessaires au développement complet des œufs. Certaines mouches du sable ont une large gamme d'hôtes, notamment les canidés, les rongeurs, les marsupiaux et les hyrax, tandis que d'autres se nourrissent principalement d'humains. En conséquence, la leishmaniose humaine peut avoir des modes de transmission zoonotiques ou anthroponotiques.

- Dans leur hôte mammifère, les parasites *Leishmania* vivent et se multiplient de manière intracellulaire dans les cellules phagocytaires au sein de ce que l'on appelle les phagolysosomes. Actuellement, 18 espèces différentes de *Leishmania* ont été décrites qui sont pathogènes pour l'homme (Tableau 1). Bien que les différentes espèces de *Leishmania* soient morphologiquement très similaires, elles provoquent deux principales formes cliniques, la leishmaniose cutanée (CL) et la leishmaniose viscérale (VL), en fonction du type de cellules phagocytaires envahies. En CL, les parasites infectent les macrophages résidant dans la peau. Lorsque la cellule hôte est pleine de parasites, elle éclate et les amastigotes libérés infectent les macrophages voisins. Cependant, dans la LV, les amastigotes libérés se propagent par la circulation sanguine et infectent les cellules du système phagocyte mononucléé (système réticulo-endothélial) du foie, de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions lymphatiques et de l'intestin.

- La forme la plus répandue de leishmaniose est la LC, avec 0,7 à 1,3 million de nouveaux cas survenant chaque année dans le monde. La LC se présente sous trois formes différentes: la leishmaniose cutanée localisée (LCL), la leishmaniose cutanée diffuse (DCL) et la leishmaniose cutanéomuqueuse (MCL). LCL se caractérise par des lésions cutanées et des ulcères sur les parties exposées du corps, laissant des cicatrices permanentes. DCL est moins commune et se distingue de la LCL par le développement de nodules multiples à progression lente, sans ulcération impliquant tout le corps. MCL est limité à l'Amérique latine. Après la guérison de la lésion cutanée initiale, la maladie se propage aux muqueuses du nez, de la bouche et de la gorge. Par la suite, les ulcères muqueux provoquent la destruction du septum nasal, des lèvres et du palais, entraînant une défiguration complète du visage. La LV est la forme la plus grave de leishmaniose avec environ 0,2 à 0,4 million de nouveaux cas survenant chaque année dans le monde. Sans traitement, la LV est mortelle dans plus de 95% des cas. Fièvre irrégulière, perte de poids, hépatomégalie, splénomégalie (parfois hépatosplénomégalie) et anémie.

Origine du genre *Leishmania*

Preuves fossiles

-L'existence d'espèces apparentées à *Leishmania* à la préhistoire est documentée dans deux ambres fossiles. Le premier fossile de type *Leishmania* a été trouvé dans la trompe et le tube digestif d'une femelle remplie de sang de la mouche de sable éteinte, *Paléomyia burmitis* préservée dans un ambre crétacé birman datant de 100 millions d'années. L'espèce de type *Leishmania* apparenté a été décrite dans un nouveau genre collectif de fossiles, *Paleoleishmania*, appelée *P. proterus*. Outre, des promastigotes et des amastigotes ont également été trouvés, indiquant que le phlébotome avait contracté le parasite à partir du sang d'un vertébré pendant son alimentation. La présence d'amastigotes suggère un cycle de vie digénétique de *P. proterus*. Les cellules sanguines ont ensuite été identifiées comme appartenant à un reptile. Le second fossile de type *Leishmania* a été décrit comme étant *Paleoleishmania neotropicum* et a été trouvé dans *Lutzomyia adiketis*, une mouche de sable éteinte, dans un ambre dominicain âgé de 20 à 30 millions d'années. Des promastigotes et des amastigotes ont été observés dans l'intestin et la trompe du phlébotome; Cependant, aucune cellule sanguine de vertébré n'a été trouvée. Néanmoins, la présence d'amastigotes et le fait qu'aucun flagellé monogénétique ne colonise les phlébotomes suggèrent un cycle de vie digénétique de *P. neotropicum* avec un hôte vertébré.

Origine géographique des espèces de *Leishmania*

Le genre *Leishmania* a probablement évolué à l'ère Mésozoïque (252–66 MYA) avant l'éclatement du supercontinent Pangaea. Cependant, l'origine géographique particulière des différentes espèces de *Leishmania* est une question de débat. Trois hypothèses sont actuellement discutées.

L'hypothèse paléarctique : *Leishmania* était à l'origine dans la région paléarctique, zone englobant l'Europe, l'Asie au nord de l'Himalaya, nord de l'Arabie et de l'Afrique au nord du Sahara, durant le Paléocène (l'ère Cénozoïque) (66–56 MYA).

L'hypothèse néotropicale : il a été suggéré *Leishmania* était originaire de la région néotropicale. Il a été avancé que la plus grande diversité de *Leishmania* du Nouveau Monde par rapport à celle de l'Ancien Monde *Leishmania* était la preuve d'une origine néotropicale (Amérique du sud et celui centrale) de l'espèce.

Table 1 Species of *Leishmania* causing leishmaniasis in humans (adopted and modified according to references [4–6])

Subgenus	Species	Old/New World	Clinical disease	Distribution
<i>Leishmania</i>	<i>L. aethiopica</i>	OW	LCL, DCL	East Africa (Ethiopia, Kenya)
	<i>L. amazonensis</i>	NW	LCL, DCL, MCL	South America (Brazil, Venezuela, Bolivia)
	<i>L. donovani</i>	OW	VL, PKDL	Central Africa, South Asia, Middle East, India, China
	<i>L. infantum</i> (syn. <i>L. chagasi</i>)	OW, NW	VL, CL	Mediterranean countries (North Africa and Europe), Southeast Europe, Middle East, Central Asia, North, Central and South America (Mexico, Venezuela, Brazil, Bolivia)
	<i>L. major</i>	OW	CL	North and Central Africa, Middle East, Central Asia
	<i>L. mexicana</i> (syn. <i>L. pifanoi</i>)	NW	LCL, DCL	USA, Ecuador, Venezuela, Peru
	<i>L. tropica</i>	OW	LCL, VL	North and Central Africa, Middle East, Central Asia, India
	<i>L. venezuelensis</i>	NW	LCL	Northern South America, Venezuela
	<i>L. waltoni</i>	NW	DCL	Dominican Republic
	<i>Viannia</i>	<i>L. braziliensis</i>	NW	LCL, MCL
<i>L. guyanensis</i>		NW	LCL, MCL	Northern South America (French Guinea, Suriname, Brazil, Bolivia)
<i>L. lainsoni</i>		NW	LCL	Brazil, Bolivia, Peru
<i>L. lindenbergi</i>		NW	LCL	Brazil
<i>L. naiffi</i>		NW	LCL	Brazil, French Guinea
<i>L. panamensis</i>		NW	LCL, MCL	Central and South America (Panama, Columbia, Venezuela, Brazil)
<i>L. peruviana</i>		NW	LCL, MCL	Peru, Bolivia
<i>L. shawi</i>		NW	LCL	Brazil
<i>Mundinia</i>		<i>L. martiniquensis</i>	NW, OW	LCL, VL

Abbreviations: DCL diffuse cutaneous leishmaniasis, LCL localised cutaneous leishmaniasis, MCL mucocutaneous leishmaniasis, NW New World, OW Old World, PKDL post-kala-azar dermal leishmaniasis, VL visceral leishmaniasis

membranes of the nose, mouth and throat. Subsequently, the mucosal ulcers cause destruction of the nasal septum, lips and palate leading to extensive facial disfiguring. VL is the most severe form of leishmaniasis with an estimated 0.2–0.4 million new cases occurring worldwide each year [2]. Without treatment, VL is fatal in over 95% of cases. The symptoms of VL included irregular fever, weight loss, hepatomegaly, splenomegaly (sometimes hepatosplenomegaly) and anaemia.

Origin of the genus *Leishmania*

Fossil evidence

The existence of *Leishmania*-like species in prehistorical times is documented in two fossil ambers. The first *Leishmania*-like fossil was found in the proboscis and alimentary tract of a blood-filled female of the extinct sand fly *Palaeomyia burmitis* preserved in a 100 million-year-old Cretaceous Burmese amber [7, 8]. The *Leishmania*-like species was described in a new, collective fossil genus *Paleoleishmania* and named *P. proterus* [8]. Alongside promastigotes and paramastigotes, amastigotes were also found indicating that the sand fly acquired the parasite from blood of a vertebrate during feeding [8]. The presence of amastigotes is suggestive of a digenetic life-cycle of *P. proterus*. The blood cells were subsequently identified as being of a reptile [9]. The second *Leishmania*-like fossil was described

as *Paleoleishmania neotropicum* and was found in the extinct sand fly *Lutzomyia adiketis* in a 20–30 million-year-old Dominican amber [10]. Promastigotes, paramastigotes and amastigotes were observed in the gut and proboscis of the sand fly; however, no vertebrate blood cells were found [10]. Nevertheless, the presence of amastigotes and the fact that no monogenetic flagellates colonise sand flies suggest a digenetic life-cycle of *P. neotropicum* with a vertebrate host. This fossil record also provides evidence that Neotropical sand flies were vectors for *Leishmania*-like parasites in the mid-Oligocene to early-Miocene.

Geographical origin of *Leishmania* species

The genus *Leishmania* has probably evolved in the Mesozoic era (252–66 MYA) prior to the breakup of the supercontinent Pangaea [11]. However, the particular geographical origin of the different *Leishmania* species is a matter of ongoing debate. Three hypotheses are currently discussed.

The Palaearctic hypothesis

In 1971, Lysenko [12] suggested that *Leishmania* originated in the Palaearctic region, an area encompassing Europe, Asia north of the Himalayas, northern Arabia and Africa north of the Sahara, in the Palaeocene (66–56 MYA) [13, 14]. This hypothesis is supported by fossil records indicating that ancestral phlebotomine sand flies and murid rodents also

L'hypothèse du supercontinent : En 2000, Momen & Cupolilli [23] ont formulé une troisième hypothèse suggérant que, avec la rupture du supercontinent Gondwana au Mésozoïque, les sous-genres *Leishmania* et *Sauroleishmania* ont évolué en Afrique, tandis que le sous-genre *Viannia* se développait en Amérique du Sud. Le sous-genre *Leishmania* comprend toutes les espèces du Vieux Monde: *L. aethiopica*, *L. donovani*, *L. infantum*, *L. major* et *L. tropica*. Comme *L. aethiopica* est présent uniquement en Ethiopie et au Kenya, il a été estimé que cette espèce était originaire d'Afrique [23]. Sur la base de l'habitat restreint du système primitif *Arvicantes-Phlebotomus* en Afrique subsaharienne, il était présumé que *L. major* était très probablement également originaire de ce continent [24]. Une origine est-africaine pour *L. donovani* et *L. infantum* a été postulée sur la base d'une analyse cladistique d'isoenzymes.