





Prise en charge de la leishmaniose en Algérie

Journées d'échanges scientifiques de l'Ouarsenis Tissemsilt, Algérie - 26 mai 2012

Dr Loïc Epelboin Service de Maladies Infectieuses et Tropicales Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Mail : epelboincrh@hotmail.fr

Introduction



- Les leishmanioses
- Zoonoses provoquées par des protozoaires flagellés du genre Leishmania, transmise par la piqûre infestante d'une espèce de mouche: le phlébotome femelle.
- Maladie chronique touchant à manifestation cutanée, muqueuse et ou viscérale
- Dans le monde on distingue 3 entités :
- 1. L cutanées localisées ou diffuses (LCL, LCD)
- 2. L cutanéo-muqueuses (LCM)
- L viscérale (LV)

Introduction

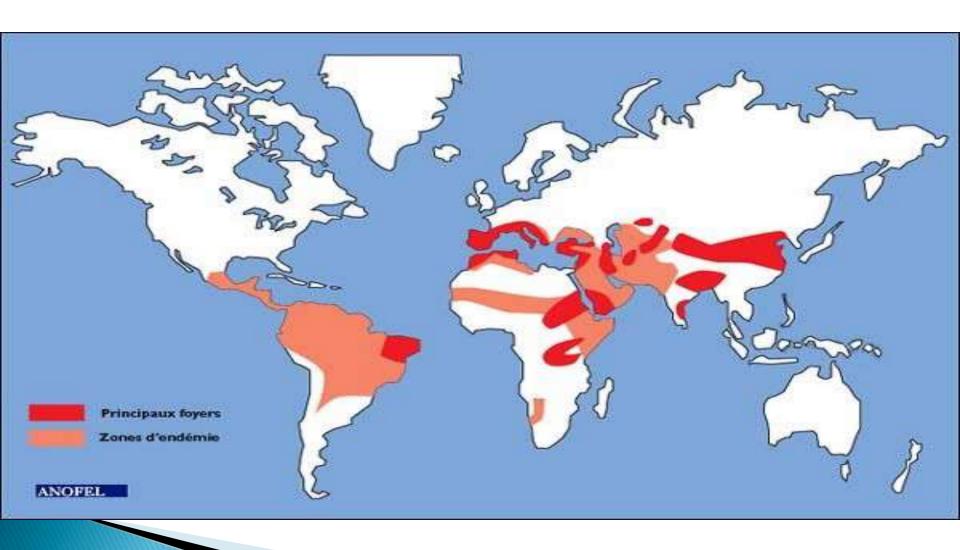
- Algérie = 1 des pays les plus touchés au monde
- 2 formes cliniques sévissent à l'état endémique: LC et LV
- Augmentation de l'incidence annuelle et extension à travers le pays
- Coexistence des 2 formes au niveau d'un même foyer
- Modifications récentes sur le plan épidémiologique et clinique

La leishmaniose dans le monde

Tableau 102-II. Principales *Leishmaniae* classées selon l'espèce, la répartition géographique et le tableau clinique principal (d'après ANOFEL)

	Leishmaniose cutanée		Leishmaniose viscérale	Leishmaniose cutanéomuqueuse
Autre appellation	Bouton d'Orient		Kala-azar	Leishmaniose tégumentaire américaine
Ancien Monde (Europe, Afrique, Asie)	L. tropica L. major L. aethiopica L. arabica		L. infantum L. donovani	
Nouveau Monde (Amériques)	L. mexicana L. amazonensis L. venezuelensis	L. guyanensis L. panamensis L. peruviana	L. infantum	L. braziliensis

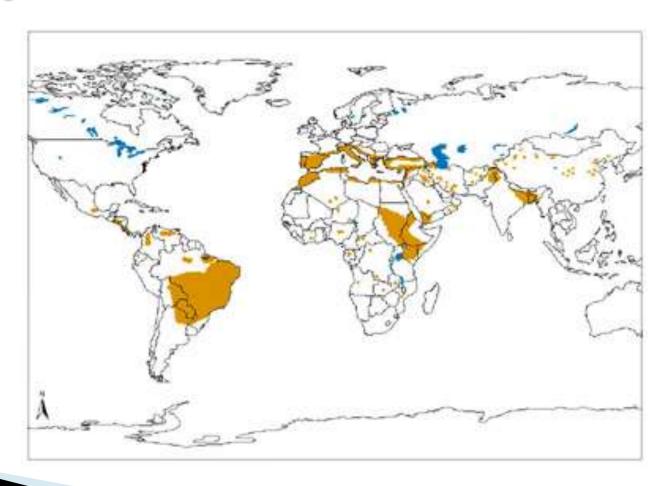
Répartition mondiale



La leishmaniose dans le monde

- Parasitose des zones tropicales (hormis l'Océanie) et tempérées chaudes,
- Développement de la leishmaniose compatibles avec des conditions climatiques très larges
- Rapport OMS 1990
 - 12 M de sujets atteints
 - 370M de sujets exposés
 - 97 pays 4 continents
- 5 foyers:
 - Méditerranéen, chinois, indien (Kala-azar indien), africain et (centre et sud) américain
- > 90% des cas mondiaux de leishmaniose viscérale: Inde + Bangladesh + Népal + Soudan +Brésil :
- > 90% de leishmaniose cutanéo-muqueuse: Bolivie +Brésil + Pérou
- > 90% des cas de leishmaniose cutanée Afghanistan + Brésil + Iran + Pérou + Arabie saoudite + Syrie

Répartition géographique de la leishmaniose viscérale dans l'Ancien monde et le Nouveau Monde



Source: OMS 2012

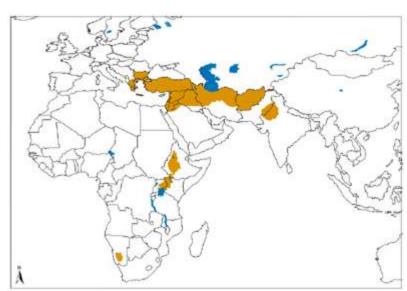
Répartition géographique de la leishmaniose cutanée et cutanéo-muqueuse dans le Nouveau monde



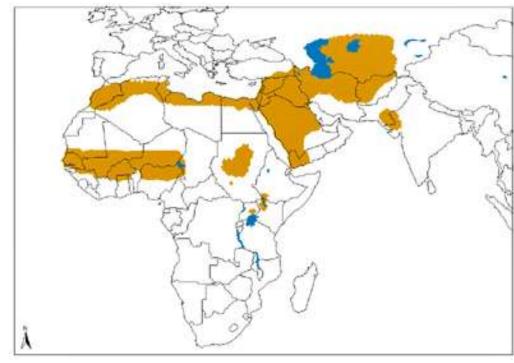


Source: OMS 2012

Répartition géographique de la leishmaniose cutanée selon l'espèce



Répartition géographique de la LC due à *L. tropica* et *L. aethiopica*

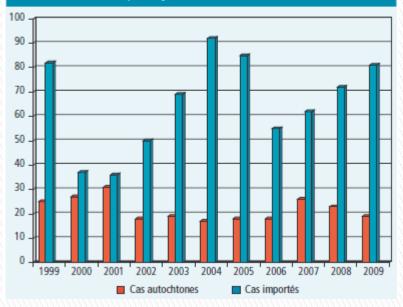


Répartition géographique de la LC due à *L. major*

La leishmaniose en France Cas autochtones



Figure 1 Évolution des nombres annuels de déclarations de cas de leishmanioses faites au Centre national de référence des Leishmania entre 1999 et 2009, France métropolitaine / Figure 1 Trends in the annual number of reported cases of leishmaniasis to the National Reference Centre for Leishmania between 1999 and 2009, metropolitan France



- Entre 1999 et 2009 : 241 cas de leishmanioses autochtones
- LV (n=207, soit 85,1%),
- LC étaient rares (n=25, soit 10,8%)
- LM exceptionnels (n=8, soit 3,3%).
 21,9 cas/an dont 18,6 de LV

<u>Figure 2</u> Incidences annuelles moyennes pour 10⁵ habitants et par département des leishmanioses rapportées au Centre national de référence des Leishmania entre 1999 et 2009. Les deux régions principalement impliquées sont la région Provence-Alpes-Côte d'Azur et la région Languedoc-Rou Deux autres régions moins concernées: la région Rhône-Alpes (Ardèche et Drôme), et la région Midi-Pyrénées (Aveyron) / Figure 2 Mean annual inci dence per 100,000 of leishmaniasis cases reported to the National Reference Centre for Leishmania between 1999 and 2009 per district. The two regions mainly affected are Provence-Alpes-Cote d'Azur and Languedoc-Roussia Two other regions are only affected partially : the Rhone-Alpes region (Ardeche and Drome districts), and the Midi-Pyrenees region (Aveyron district)



La leishmaniose en France Cas importés

<u>Tableau 2</u> Origine des cas importés de leishmanioses signalés au Centre national de référence des *Leishmania* de 1999 à 2009, France métropolitaine / <u>Table 2</u> Origin of imported cases of leishmaniasis reported to the National Reference Centre for Leishmania from 1999 to 2009, metropolitan France

Grandes régions géographiques	LVa	LCp	ΓΜc	Non précisé	Total	%
Europe (hors France)	31	12	1	*	44	6,12
Afrique du Nord	12	263	250	1	276	38,44
Afrique subsaharienne	2	97	:::	1	100	13,92
Proche / Moyen-Orient et Asie	2	31	:=:	÷	33	4,59
Guyane	0	201	-	2	201	27,99
Amérique (hors Guyane)		37	2		39	5,43
Non précisé	13	12	1945	2	25	3,48
Total	60	653	3	2	718	

a Leishmaniose viscérale ; b Leishmaniose cutanée ; c Leishmaniose des muqueuses.

- Entre 1999 et 2009:
 718 cas importés déclarés au CNR
- LC = 90,9%
- ▶ LC à *L. major* +++
 - Afrique du Nord (38,4%) et d'Afrique subsaharienne (13,9%)
- LC à L. guyanensis provenant de Guyane (28%),



Les leishmanioses en Algérie

- Sévissent à un état endémo-épidémique
- 2 principales espèces : L. infantum et L. major

Espèce	Forme clinique	
L. infantum	Leishmaniose viscérale (LV)	
L. IIIIaIIIUIII	Leishmaniose cutanée du nord (LCN)	
L. major	Leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ)	
L. killicki	Leishmaniose cutanée	
L. tropica	Leishmaniose cutanée	

Répartition schématique des leishmanioses en Algérie

Au nord

- étages bioclimatiques humides et subhumides
- Coexistence LV et LCN

Au sud

- étages bioclimatiques arides et semi-arides
- LCZ

Actuellement, elles s'étendent à toutes les aires (plus de notion de foyers)

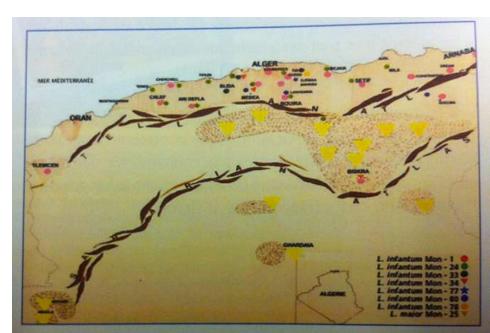


Figure 1. Répartition géographique de L. infantum et de L. major en Algérie et localisation des différents zymodèmes (8).

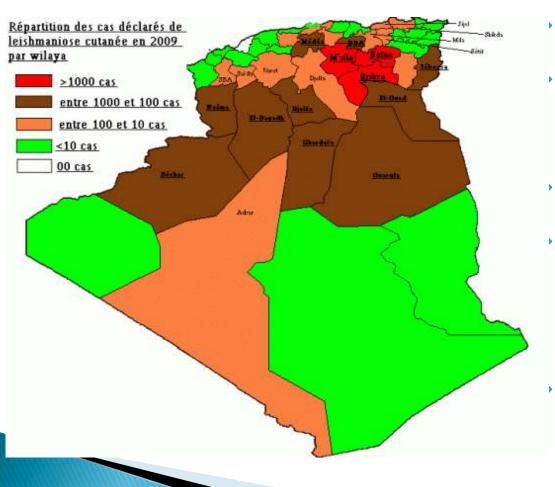
Répartition géographique de la LV en Algérie

- Partie nord du pays (zones humide et subhumide)
- Anciens foyers: Tizi Ouzou, Constantine, Jijel, Mila, Boumerdes, Medea)
 - 1er cas décrit de LV en 1911 en Kabylie
 - 1965–1974: 497 cas
 - 1975 1984: 721 cas
 - 1985–1990 : 1121 cas
 - 1995–2003 : 1653 cas
 - Incidence: 0.36 à 0.73 cas pour 100 000 habitants
 - Probablement inférieur à la réalité

Nouveaux foyers :

- Est: annaba, Collo;
- Centre: Blida, Cherchell, Ténès, Chleff
- Ouest: Tlemecen, Oran
- Nombreux cas dans les régions semi-arides et arides (connus pour être des foyers de LCZ)
 - 21 cas de LV à Biskra en 1986 (Belazzoug 28)
 - Cas ds le Hoggar et Tassili N'ajjar

Répartition géographique de la LC en Algérie LCZ à L. major



- « clou de Biskra » (décrite à Biskra en 1980)
- État endémo-épidémique frange nord-saharienne (zone aride et semi-aride)
- Anciens foyers: Biskra (Est) et Ababdla (Ouest)
- Extension vers le Nord hauts plateaux avec épidémies
 - 1982 M'sila: 8000 cas (31)
 - 1985 : Ksar chellala (Tiaret)560 cas
- Nouveaux foyers:
 - Sud : El-Oued, Ghardaïa, Béchar, Laghouat;
 - Nord : Batna, Médéa, Tiaret, Bordj Bou Arreridj

Evolution de l'incidence 90-2000

- 1991–2002: variations importantes
- 1997: plusieurs foyers épidémiques
- 2002 3 épidémies: Batna, Biskra, Msila

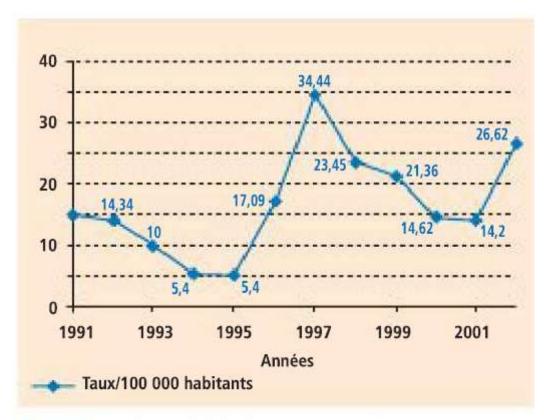
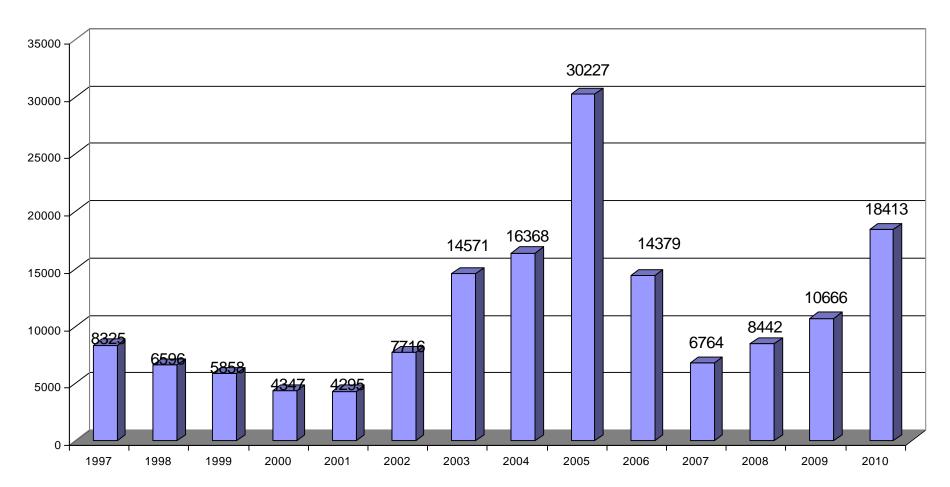


Figure 3. Incidences de la leishmaniose cutanée. Années 1991-2002 (32).

Situation épidémiologique

Evolution du nombre total annuel de cas de leishmaniose cutanée de 1997 à 2010



MSPRH/DP/SDMTHM PNLZ-Réunion du Comité de pilotage de lutte contre la leishmaniose

Répartition des cas sur l'année

- Maximum de cas décembre-janvier
- Etude internationale en cours en Algérie : projet CRASC-CRDI
- Comparaison de 2 foyers: Ain Skhouna (Saïda) et Draa El Mizan (Tizi Ouzou)

Projet de recherche

Exploration

des scénarios d'adaptation :

Leishmaniose cutanée et changement

climatique en Algérie

Leishmannose cutanée et changement climatique en Algérie

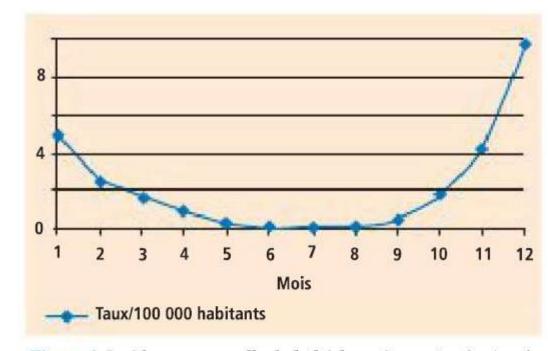


Figure 4. Incidence mensuelle de la leishmaniose cutanée. Année 2002 (32).



La LC en 2010

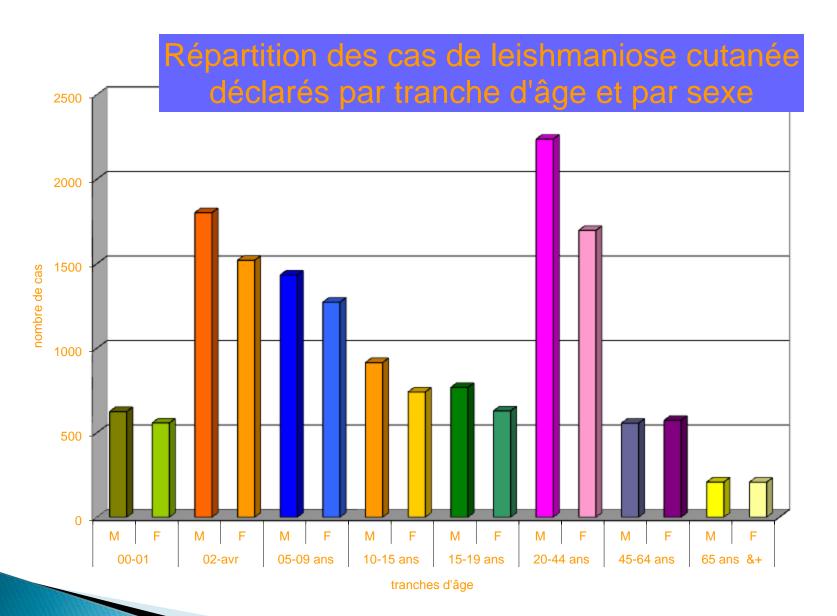
4 wilayate ayant un nombre de cas déclarés de LC en 2010 > 1000

Wilaya	Nombre de cas en 2010
Biskra	5998
M'Sila	4650
El-Oued	2735
Batna	1906

Réunion du Control de pilotage de lutte contre la les dese

Wilayate ayant déclaré entre 100 et 1000 cas de LC en 2010

Ouargla	929
Bechar	900
Laghouat	867
Ghardaïa	534
Tebessa	425
Naâma	375
El- Bayadh	252
Bordj-Bou-Areridj	120
Médéa	107



MSPRH/DP/SDMTHM PNLZ-Réunion du Comité de pilotage de lutte contre la leishmaniose

Répartition géographique de la LC en Algérie

LCN à L. infantum

- Tout le littoral et le Tell algérien, toute l'année
- Principaux foyers: Tizi-Ouzou, Ténès, Bordj Menaïel, Bouira, Meftah, Larbaa et Alger

Facteurs d'émergence de la leishmaniose

- Facteurs socio-économiques: logements insalubres, manque d'hygiène
- Projets agricoles, transformation écologiques
- † de la transmission dans les villes
- † du déplacement de populations, de l'exposition de sujets non immuns
- de la détérioration des conditions socioéconomiques à la périphérie des villes
- † de la malnutrition (qui affaiblit le système immunitaire)
- ↑ de l'infection concomitante par le VIH.

Le parasite

R	Protista
Sous-Règne	Protozoaires
E	Sarcomastigophora
С	Zoomastigophorea (flagellés sanguicoles et tissulaires)
0	Kinetoplastidea (fragment d'ADN extranucléaire et intramitochondriale)
F	Trypanosomatidae
G	Leishmania
Sous-Genre:	Leishmania, Viannia
Zymodèmes	

 (Dupouy-Camet; classification et mode de transmission des parasites, maladies infectieuses, 2008)

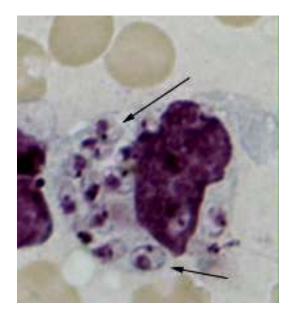
Le parasite : 2 formes

Forme amastigote

- en intracellulaire chez l'hôte vertébré (mammifères = réservoir animal et homme)
- 2 à 6 µm de diamètre, ronde ou ovalaire
- noyau rond + kinétoplaste en bâtonnet et juxtanucléaire
- les leishmanies amastigotes colonisent les cellules du sytème des phagocytes nucléés
 - locaux dermiques dans les LC
 - des muqueuses proximales (nasales++) dans les LCM
 - de tous l'organisme (ganglions, rate, moelle osseuse...) dans la LV

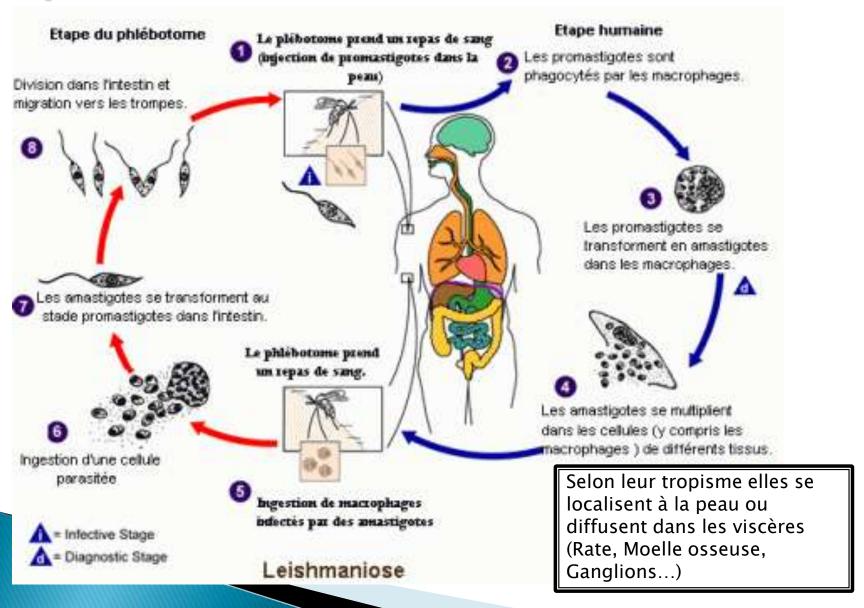
Forme promastigote

- chez le vecteur et dans les milieux de culture
- mobile, 15 à 25 μ de long, noyau central, kinétoplaste antérieur et un flagelle libre
- c'est la forme infestante





Cycle évolutif de la leishmaniose



Vecteur

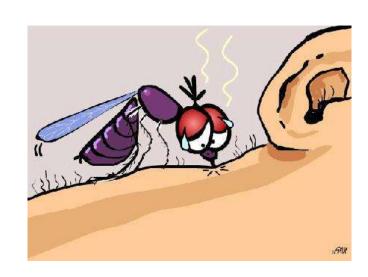
- Arthropode/Insecte/diptère/nématoc ère/Psychodidae/Phlebotominae
- 2 genres :
 - Phlebotomus : ancien monde
 - Sergentomyia : Nouveau monde
- Petit moucheron (2 à 4 mm)
- Seule la femelle est hématophage
- Gitent la journée dans les recoins sombres
- Actifs à la tombée du jour
- Piquent zones découvertes : visage et membre
- Femelle pond sur les sols humides
- Œufs éclosent en 10 j
- Larves deviennent adultes en 1 à 2 mois en fonction de la température





Le vecteur en Algérie

- 22 espèces de phlébotomes
- 12 phlebotomus, 10 sergentomyia
- Nord du pays
 - zone climatique subhumide
 - P. perniciosus : LV
 - P. perfiliewi : LCN
- Nord-ouest algérien
 - Zone steppique aride + zone semi-aride
 - P. papatasi s'adapte bien au clima
 - LCZ



Réservoir

Dans le monde

- mammifères : domestiques ou sauvages : carnivores, rongeurs, primates...
- homme : peut être l'unique réservoir dans certains foyers (kalaazar indien)

Réservoir en Algérie

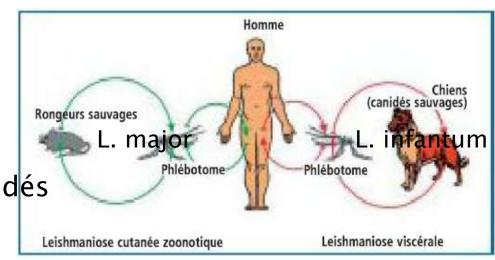
LV (L. infantum)

- réservoir = chien
- ▶ 11.4% des chiens de la grande Kabylie sont atteints (Dedet, Bull Soc Patexo, 1977), 36.5 % ds l'algerois (Belkaid, Rev Med Phar, 1997)
- 25% des chiens (+) sont asymptomatiques
- Etude Alger 2003:1810 chiens; 25% seropositifs 60% asymptomatiques, 26 % signes mineurs (Ait-Oudhia, Ann Trop Med Parasitol 2009)

LCN (L. infantum): chien

LCZ (L. major)

2 rongeurs sauvages gerbillidés



LV	LCN	LCZ
L.infantum	<i>L.infantum</i> variant enzymatique	L.major
Nord	Nord	Sud

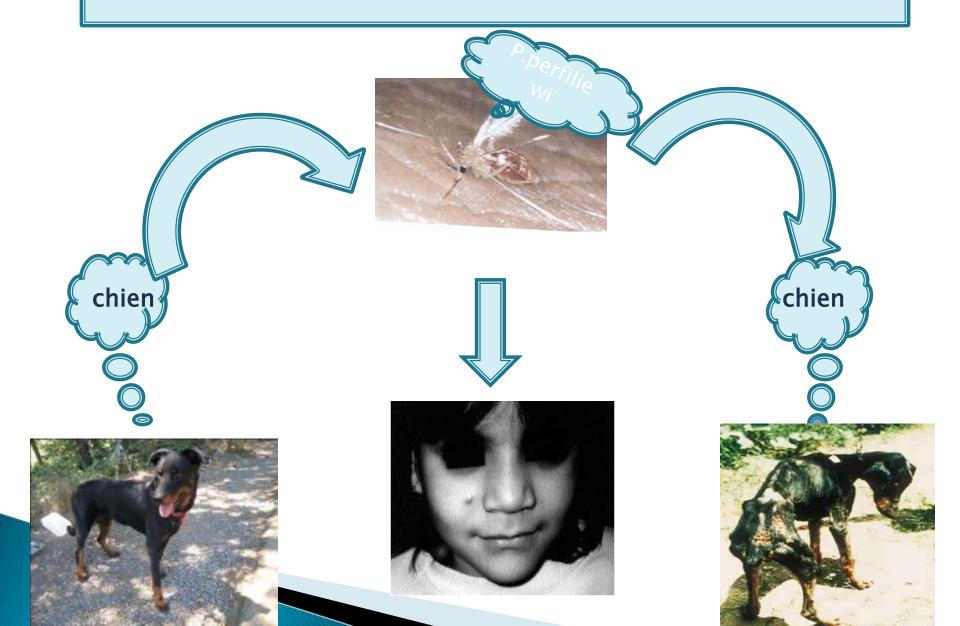
L.C localisée zoonotique à L. major

(Yakimoff et Schokhor, 1914)



L.C Localisée du Nord à *L.infantum*

(Nicolle, 1908)



L.V à L.infantum

(Nicolle, 1908)

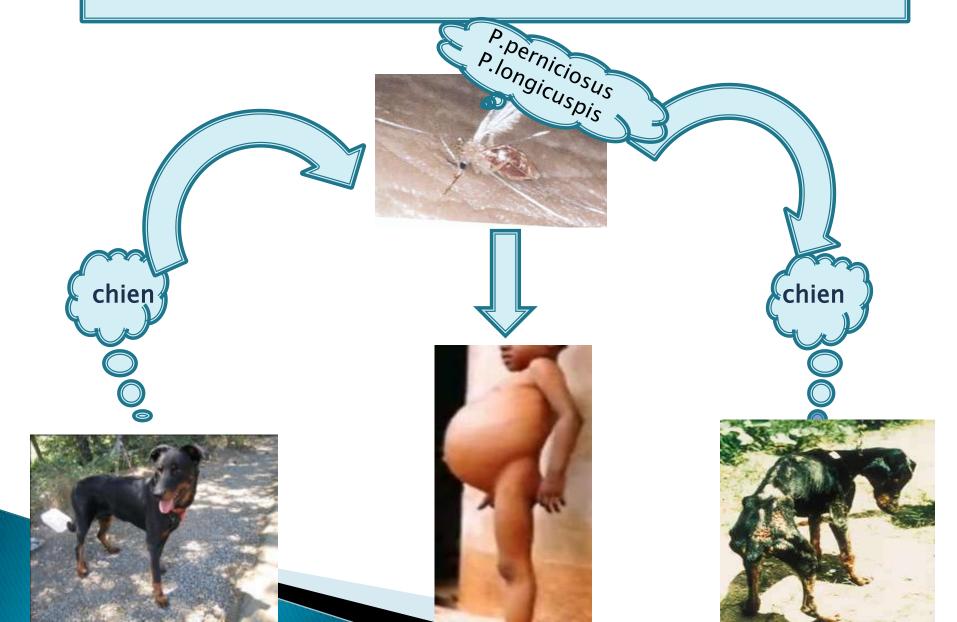
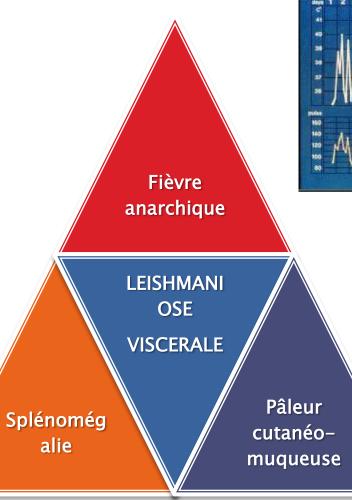


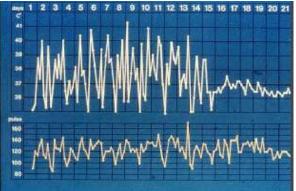
Tableau clinique de la leishmaniose viscérale

- Maladie à déclaration obligatoire
- Forme infantile
 - la + fréquente du bassin méditerrannéen
 - leishmaniose méditerranéenne infantile touchant préférentiellement le nourrisson et le jeune enfant 1-4 ans (92% < 5ans)
 - Incubation de : qq jours à plusieurs mois (pfs années)

Triade caractétistique de la LV infantile







- •Anémie importante + tb des phanères
- •SMG (type 5) pfs jusqu'à FID
- Fièvre
 - •Variable d'un enfant à l'autre en temps et intensité
 - Modérée ou élevée plateaux ou pics
 - •Fièvre folle hectique

Clinique de la LV infantile

- Signes aspécifiques
 - Hépatomégalie inconstante, souvent modérée
 - ADP rares
- Tableaux atypiques, en particulier chez le VIH = fièvre isolée, splénomégalie isolée
- Evolution
 - Enfant araignée: abdo volumineux et membres amaigris
 - Evolution = Complications hémorragiques et infectieuses

Clinique de la LV adulte

- Beaucoup moins fréquente
- ▶ 1975–1985 : 7 cas
- ▶ 1985 1997 : 18 cas hors sida
- Tableau clinique moins typique en particulier chez le patient infecté par le VIH
 - Forme fébrile prolongée
 - Splénomégalie et ADP parfois absente ou au contraire isolée
 - Signes cutanés +++ d'installation brutale
- Diagnostic différentiel : hémopathies +++
- Evolution: Sans traitement elle est fatale (cachexie, infections intercurrentes)

Leishmaniose cutanée zoonotique à *L. major*

- Leishmaniose cutanée humide des zones rurales
- Incubation courte
- Lésion caractéristiques: forme ulcéro-crouteuse avec ulcération recouverte d'une épaisse croute brune (clou de Biskra)
- Formes ulcéro-végétantes, verruqueuses, lupoïdes
- Lésions en petit nombre au niveau des zones découvertes
- Évoluent spontanément vers la guérison en 3 à 5 mois au prix d'une cicatrice rétractile indélébile
- Durée d'évolution habituellement courte





Leishmaniose cutanée du Nord à *L.* infantum

- 1 seule petite lésion siégeant au niveau de la face, très inflammatoire
- Ne s'ulcère habituellement pas
- Ne se recouvre jamais d'une croute épaisse
- Durées incubation et durée d'évolution longues
- Nécessite un ttt afin d'accélérer la cicatrisation
- Cicatrisation spontanée>1an



Leishmaniose à présentation érythémato-squameuse à *L . major* après piqûre par un phlébotome dans la région de Biskra.

Quand penser à la LC?

- Patient originaire d'une zone d'endémie
- Piqures de mouches
- Période d'incubation moyenne à longue
- Localisation sur les zones découvertes
- Lésions indolores
- ▶ En général < 10 lésions
- Echec d'un traitement ATB empirique

Clou de Biskra – aspect ulcérocrouteux



Leishmaniose cutanée – Iupoïde



Leishmaniose cutanée – nodulo-papuleux





Autres formes de LC

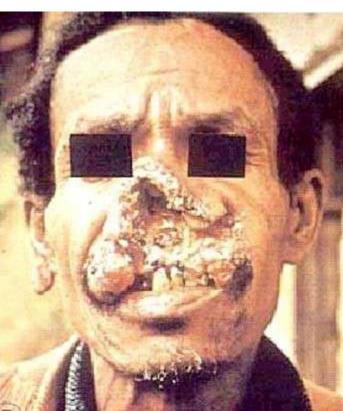
LCM

LCL









Diagnostic microbiologique de la leishmaniose viscérale

Diagnostic de la LV

Diagnostic d'orientation

- anémie normochrome normocytaire
- bi ou pancytopénie
- VS accélérée, CRP élevée
- Hypoalbuminémie + hypergammaglobulinémie
- Proposer systématiquement la sérologie VIH!!!

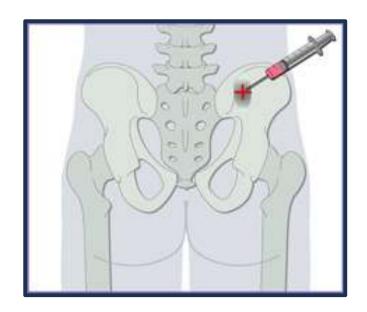
La leishmaniose: diagnostic

Diagnostic de certitude

- Ponction de moëlle
- Examen direct après coloration au MGG
- mise en évidence des leishmanies amastigotes
- Culture sur milieu NNN (Novy, Mac-Neal et Nicolle)
- PCR (détecte l'ADN du parasite dans divers prélèvements)

Diagnostic indirect:

- Sérologie (différentes techniques (IFI...)
- Utile si l'examen direct est négatif et pour le suivi thérapeutique



Diagnostic de la leishmaniose cutanée

- Généralement pas d'anomalie sur le bilan standard
- Sérologie négative
- Frottis cutanés prélevés à la périphérie des lésions
 - Examen direct après coloration au MGG
 - Mise en évidence des leishmanies amastigotes
 - Culture sur milieu spécifique
 - PCR
 - Examen anatomopathologique

The most useful tool (s) for diagnosing leishmaniasis is :

- LM examination : amastigotes seen on staining but no species identified
- 2. PCR applied on skin smear or cutaneous biopsy
- 3. Cultures applied on skin smear or cutaneous biopsy

Diagnostic de la leishmaniose









Traitement de la LV

▶ GLUCANTIME®

- Dérivés de l'antimoine : antimoniate de méglumine
- Ampoules de 5 ml / 1,5g soit 405 mg d'antimoine
- IM profonde ou IV pendant 1 mois
- Recommandations OMS:
 - 60 à 75 mg/kg/j soit 20 mgkg/j d'antimoniate de méglumine
 - Max 850 mg d'antimoine au total
 - Traitement poursuivi jusqu'à disparition des parasites dur les ponctions de moëlle /15 jours
- Médicament toxique → surveillance clinique et biologique :
 - Clinique : risque d'allergie +++ (sulfites)
 - ECG
 - bilan hépatique et rénal pendant tout le traitement.
 - pose en cas d'anomalie



Traitement de la LV

- Souches résistantes:
- Amphotéricine B
- Amphotericine B liposomale = AMBISOME®
- pas disponible en algérie
- Miltefosine® voie orale (à l'étude)



Traitement de la LC

- ▶ Abstention thérapeutique (*L. infantum* ++)
- Parfois un traitement est proposé pour raccourcir l'évolution, minimiser les séquelles

Traitement local

- En cas de lésion unique
- Cryothérapie
- Glucantime® en infiltrations périlésionelles x 2 / semaine pendant 4 à 5 semaines (1 ml par 1 cm) pour les lésions uniques

Traitement par voie générale

- lésions multiples ou localisation au visage
- IM pendant 15 jrs

Prophylaxie

Actions sur les réservoirs

□LCZ: L'atteinte des réservoirs sauvages est illusoire.

□LV:

- □ Abattage des chiens errants et des chiens leishmaniens
- □Colliers imprégnés d'insecticides pour les chiens

Actions antivectorielles

- Insecticides et répulsifs contre la piqûre du phlébotome
- Lutte anti larvaire est difficile

