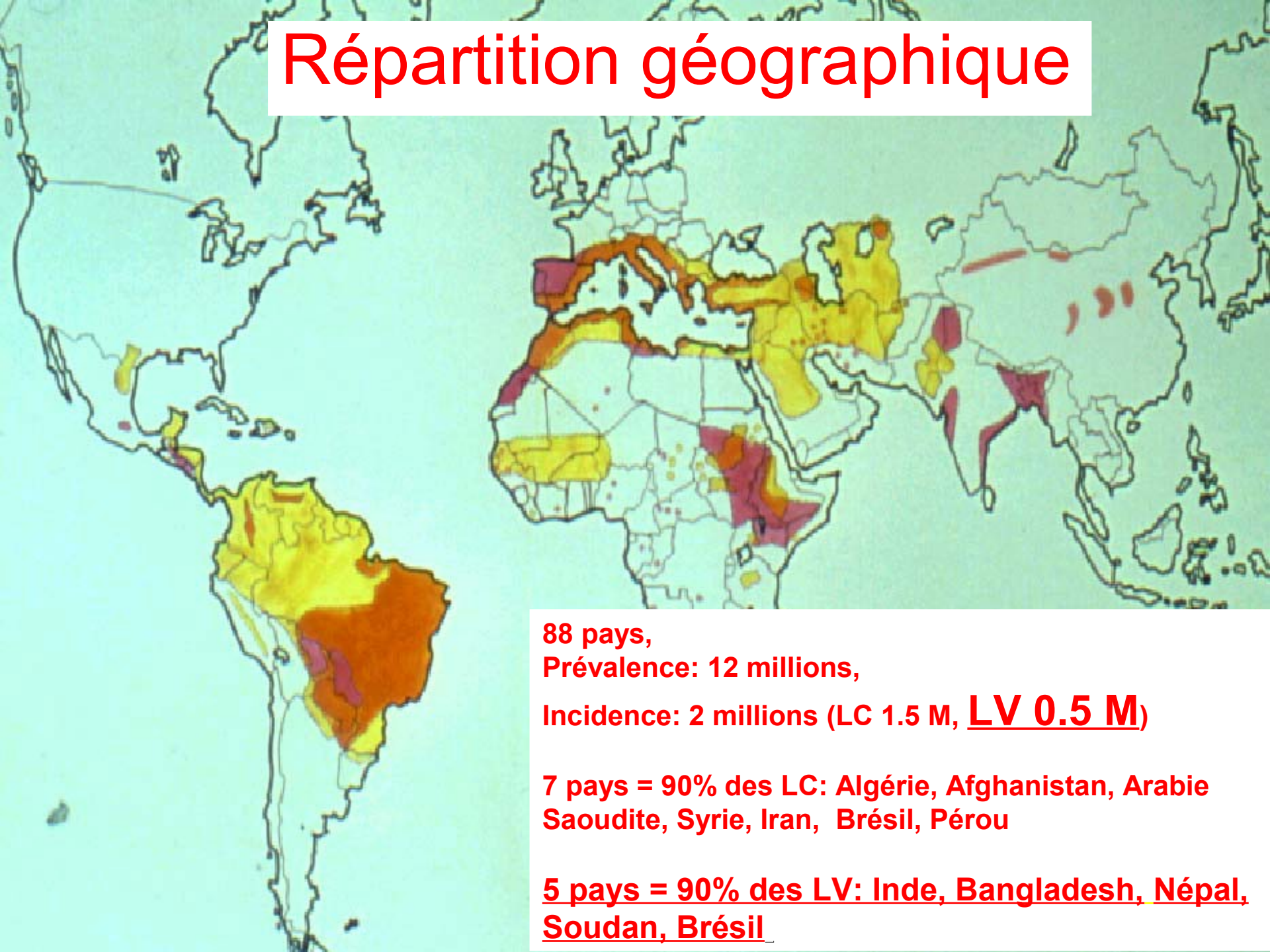


Les Leishmanioses viscérales



Professeur Pierre Marty
MD, PhD
Centre Hospitalier Universitaire
Unité Inserm 1065
Faculté de Médecine de Nice
France

Répartition géographique



88 pays,
Prévalence: 12 millions,
Incidence: 2 millions (LC 1.5 M, LV 0.5 M)

7 pays = 90% des LC: Algérie, Afghanistan, Arabie Saoudite, Syrie, Iran, Brésil, Pérou

5 pays = 90% des LV: Inde, Bangladesh, Népal, Soudan, Brésil

Les Phlébotomes



- **Répartition géographique**
 - Zones tropicales et tempérées chaudes
- **Bassin Méditerranéen**
 - Hivernage au stade larvaire
 - Adultes à la belle saison avril à octobre
- **Diptères**
 - Minuscules (2 à 5 mm)
 - Jaunâtres, bossus
 - Ailes velues dressées en V
- **Femelle seule hématoophage**
 - Activité vespéro-nocturne
- **Œufs, larves, nymphes**
 - sol des gîtes de repos (recoins humides ombragés, terriers, poulaillers...)





Leishmanioses viscérales (LV)

-**LV anthroponotique (LVA)** due à *L.donovani*

réservoir: l'homme... le vrai Kala-Azar

Épidémique en Inde, au Népal, au Bangladesh

au Soudan, en Ethiopie,

-**LV zoonotique (LVZ)** due à *L.infantum*

réservoir: le chien

sporadique en Chine, Amérique latine (Brésil+++),

Bassin méditerranéen

Leishmaniose canine



Photo J.A. Rioux



Photo J.P. Dedet



Photo J.P. Dedet



1903: William Leishman and Charles Donovan

Sir William Boog Leishman (1865-1926)

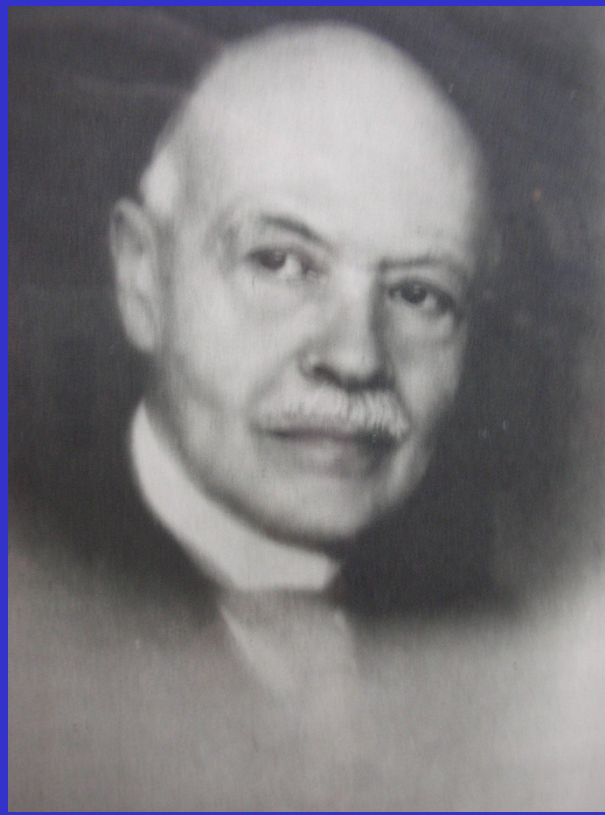
Chirurgien militaire Ecossais

Découvre en 1900 le parasite dans des frottis
de rate d'un soldat mort de fièvre
à Dum-Dum en Inde

Charles Donovan (1863-1951)

Médecin militaire Irlandais

Identifie le même parasite
dans un biopsie de rate



Charles Nicolle (Prix Nobel de Médecine 1928)

Charles Nicolle (1866-1936)

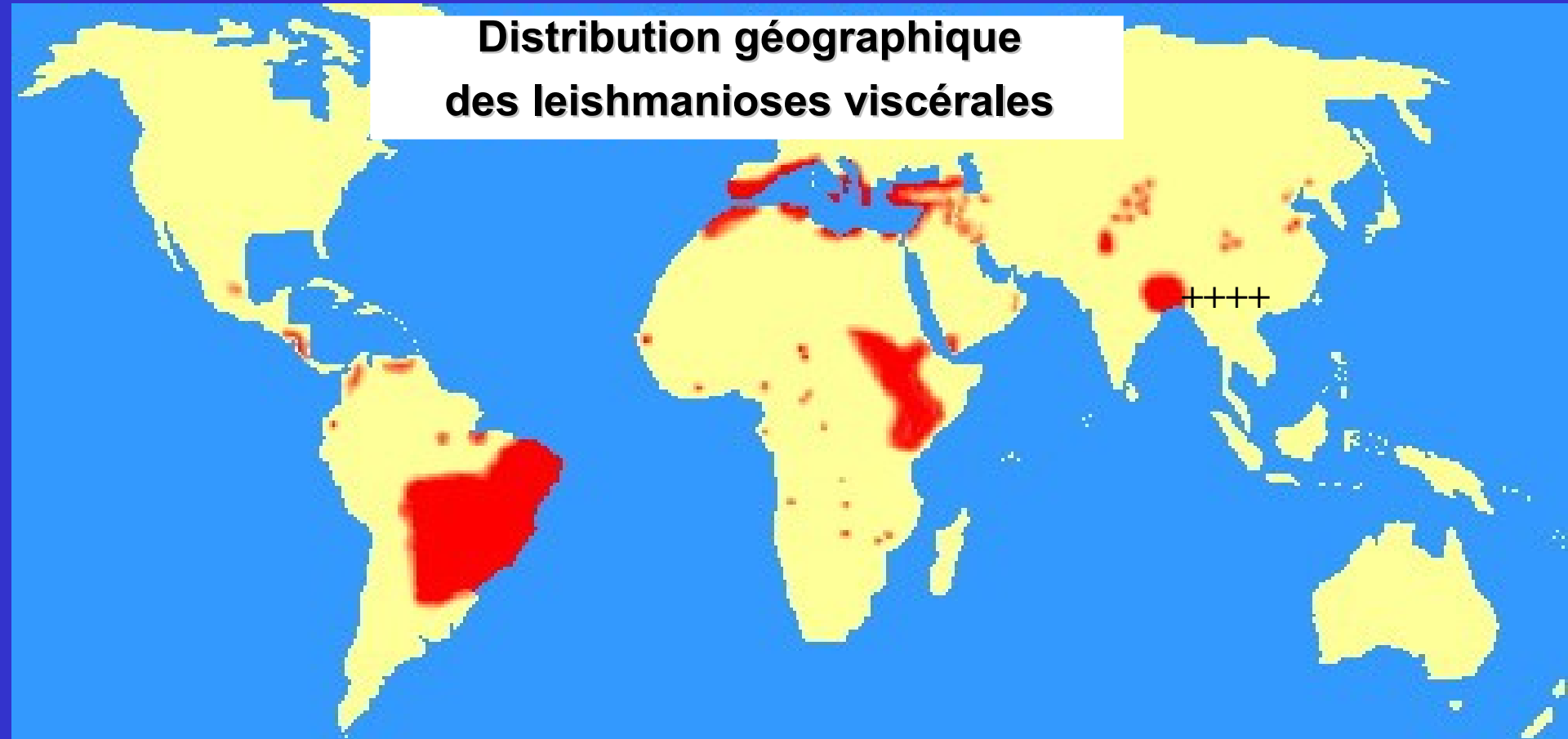
Médecin Français

Directeur Institut Pasteur de Tunis

décrit *Leishmania infantum*

démontre que le Chien est réservoir

**Distribution géographique
des leishmanioses viscérales**



Leishmanioses viscérales (LV)

INDE



Transmission à l'intérieur des habitations par *Phlebotomus argentipes*
qui pique surtout entre 20h et 1h

INDE

300 000 cas dans l'Etat du Bihar entre 1977 et 1980 avec 2% de mortalité. En 1992, 77 000 cas avec plus d'un millier de morts. Actuellement, environ 200 000 nouveaux cas par an à la frontière du Bangladesh et du Népal

90% des cas mondiaux sont en Inde et 80% des cas indiens sont dans l'état du Bihar

Problème majeure: croissance de la résistance aux médicaments antileishmaniens

SOUDAN



Région Ouest du Haut Nil

BRESIL

environ 4 à 5000 cas de LVZ/an (*L. chagasi* syn *L. infantum*)
souvent en relation avec la malnutrition pédiatrique

MAGHREB

quelques centaines de cas par an

Algérie surtout en Kabylie

Tunisie: environ 100 cas par an

Maroc (Région de Rabat): 20 cas par an

95% de formes classiques (enfants de moins de 5 ans)

EUROPE MEDITERRANEENNE

environ 2500 cas de co-infections avec le VIH cumulés à partir du milieu des années 1980

nette régression de ces cas de co-infections depuis l'instauration de la trithérapie hautement active

MAIS

augmentation des cas chez les transplantés d'organes du fait de l'immunodépression

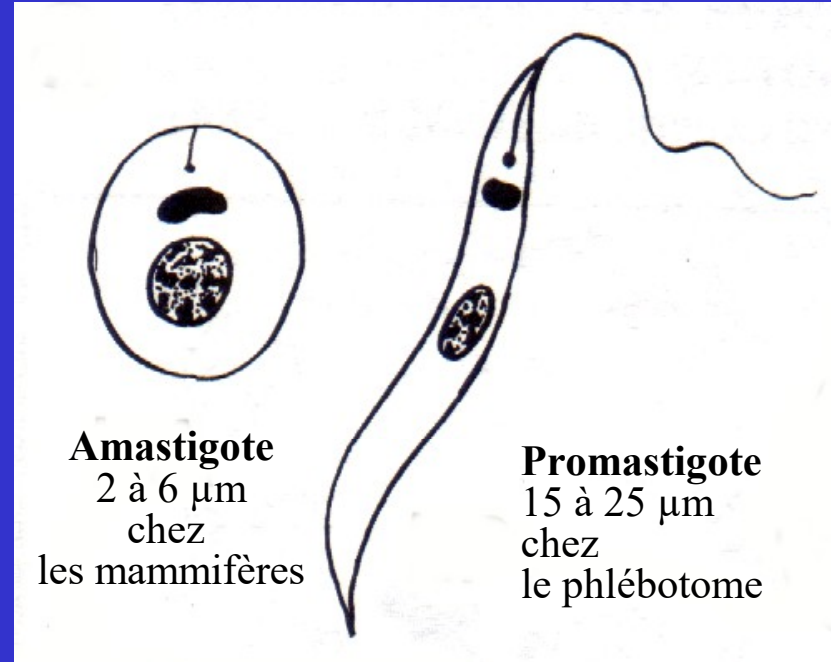
émergence des cas chez des patients présentant des maladies autoimmunes et des traitements anti- TNF

Estimation: environ 700 cas de LV autochtone par an en Europe

Leishmanioses viscérales (LV)

Epidémiologie

Les formes amastigotes présentes dans les cellules mononucléées de l'hôte vertébré sont prélevées lors du repas sanguin du phlébotome puis transformées en formes promastigotes dans le tube digestif de l'insecte puis inoculées à un nouvel hôte.



Leishmanioses viscérales (LV)

Clinique

LVZ classique (jeune enfant)

fièvre irrégulière, pâleur, splénomégalie

LVZ de l'adulte

triade moins constante et immunodépression permanente dans un cas sur deux

LVA (tous les âges)

triade quasi constante avec adénopathies et macules noirâtres ou bistres (kala azar)

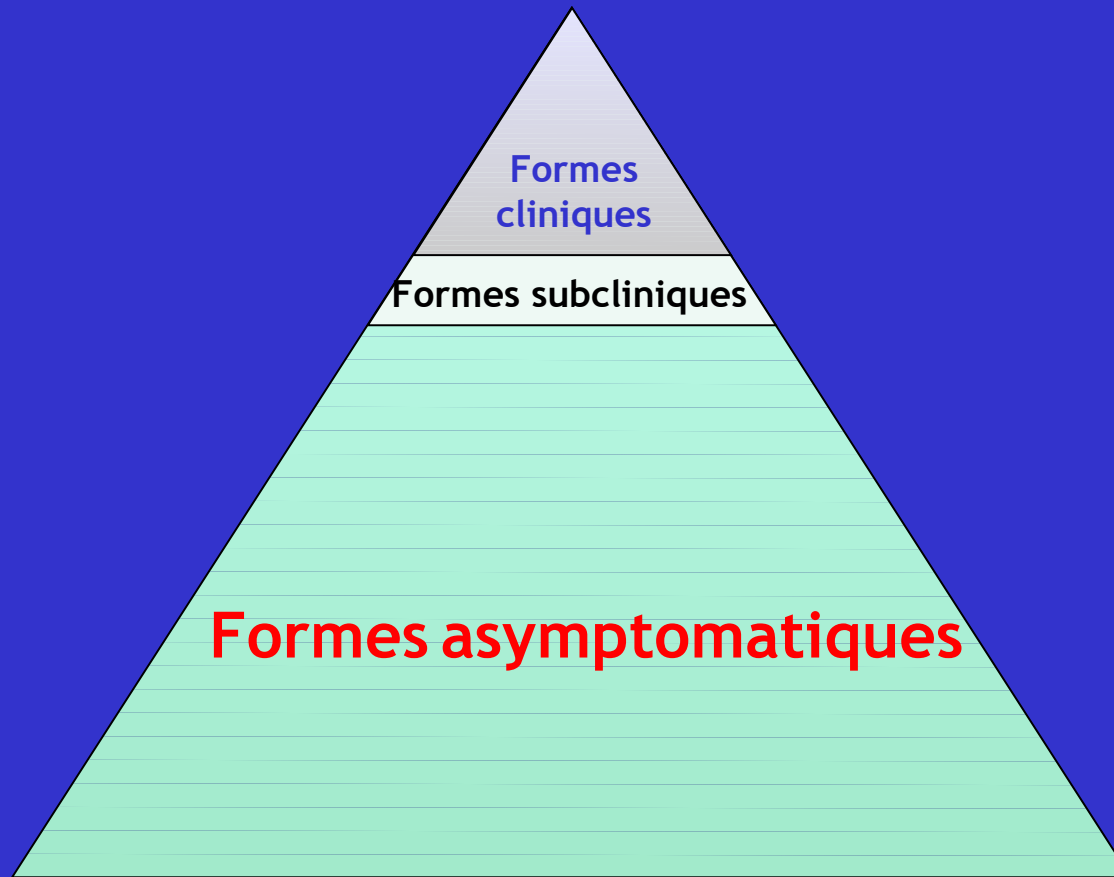
La Leishmaniose Méditerranéenne à *L. infantum*

- Maladie commune à l'homme et au chien
 - **Chien réservoir de parasite** (environ 100 cas canins pour 1 cas humain)
- Chez l'homme:
 - Beaucoup de porteurs asymptomatiques (10 à 30% de la population sur les collines niçoises)
 - Expression clinique conditionnée par le « terrain »



PARASITE OPPORTUNISTE

Le Portage asymptomatique de *L. infantum* chez l'Homme



A propos du portage asymptomatique de *Leishmania infantum* chez l'homme

TRES FREQUENT

+ de 90% des infections n'évoluent pas vers une expression clinique

1 maladie pour 16 infections au Brésil (Badaro et al, JID, 1986)

Incubation parfois très longue (plusieurs décennies)

Expression clinique conditionnée par des facteurs de risque:

- liés à l'hôte (immunodépression , facteurs génétiques)
- liés au parasite (inoculum, virulence)
- liés au phlébotome (salive)

La Leishmaniose Méditerranéenne
à *Leishmania infantum*

Les expressions cliniques

Le portage
asymptomatique +++



La leishmaniose viscérale

La leishmaniose cutanée





Splénomégalie palpable au niveau para-ombilical

Leishmanioses viscérales

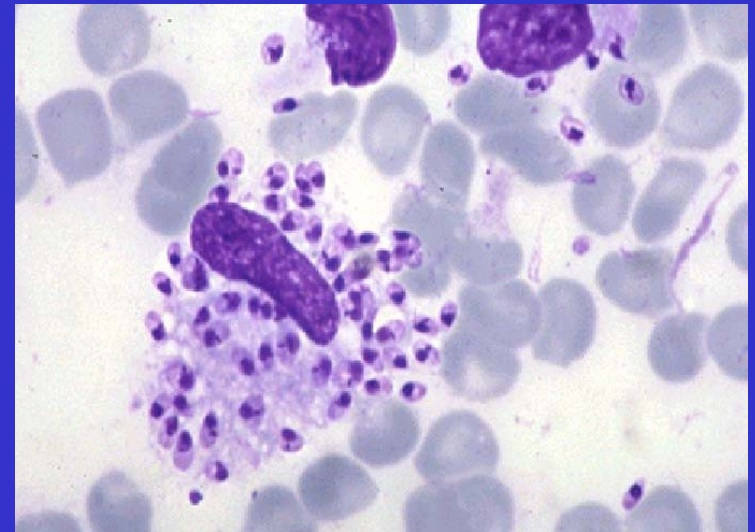


Forme évoluée avec hépatomégalie et ascite

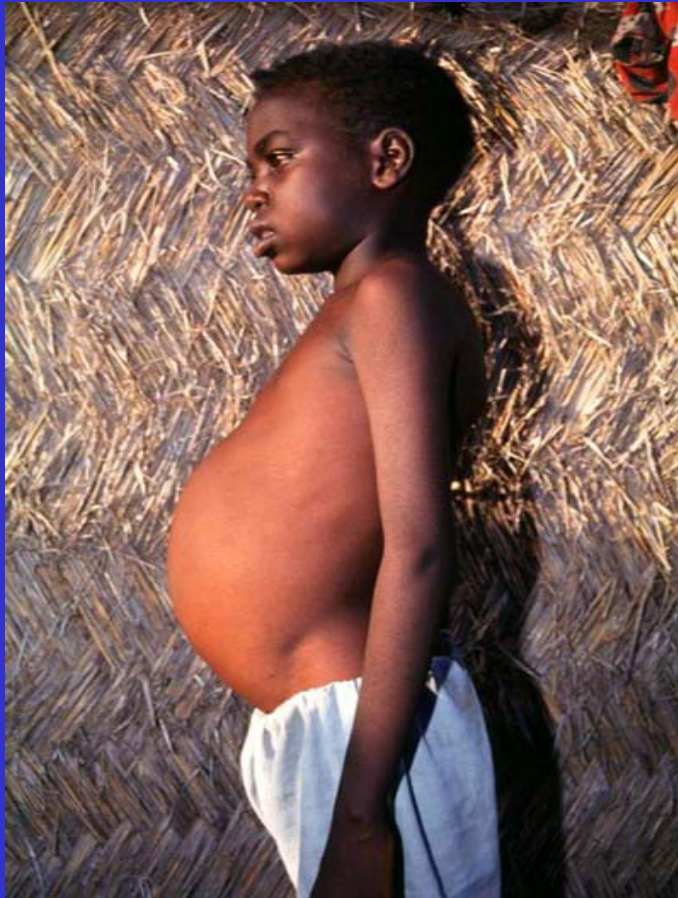


Leishmaniose viscérale

**Triade clinique évocatrice
mais d'installation progressive**
Fièvre « folle »
Pâleur cireuse
Splénomégalie (+/- hépatomégalie)



**Biologie: Tricytopénie,
Syndrome Inflammatoire**
**Diagnostic: Sérologie, Mise en
évidence du parasite, PCR**



Sans traitement évolution vers la cachexie et le décès

DiaMed-IT LEISH



**Test sérologique de terrain
(détection d'anticorps contre antigène rK39)**

Leishmanioses viscérales (LV)

Biologie

DIAGNOSTIC DE CERTITUDE VISUALISATION DES FORMES AMASTIGOTES

- prélèvement de moelle osseuse: gold standard
- ponction splénique chez les anglo-saxons
- intérêt du sang périphérique chez les immunodéprimés (après concentration du sang)

Leishmanioses viscérales (LV)

Biologie

DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

DIAGNOSTIC MOLECULAIRE (PCR)

prélèvement de moelle osseuse ou de sang
périphérique ou de sérum ou de salive

INTERET: suivi post-thérapeutique et études
épidémiologiques sur le portage asymptomatique

La Leishmaniose Méditerranéenne à *L. infantum*

Quelles mesures prophylactiques?



Photo J.A. Rioux

- **Actions sur le réservoir :**
 - Dépister et traiter les chiens atteints
 - Vaccin récent (CaniLeish® Virbac)
- **Actions sur le vecteur :**
 - Insecticides intra et péridomiciliaires
 - Colliers insecticides pour les chiens
 - « Repellents »



Formes cutanées dues à *Leishmania infantum*: polymorphisme ++



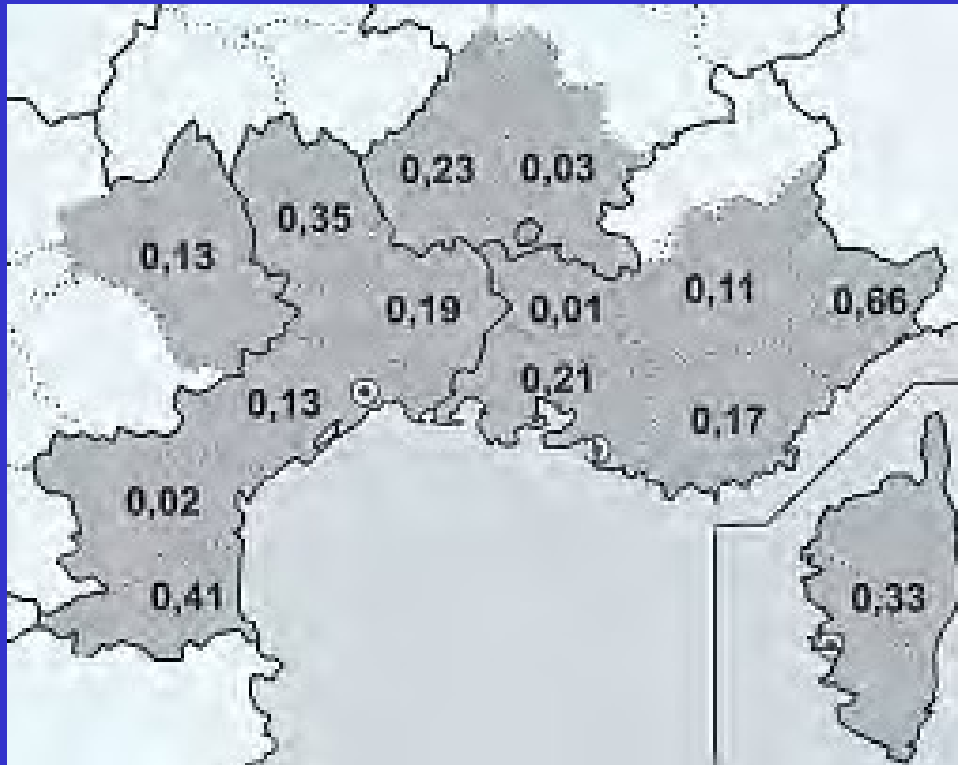
La leishmaniose viscérale en France

30-40 cas humains par an
reliés à une immunodépression retrouvée dans
60 à 70% des cas

(jeunes enfants, VIH, Hémopathies, transplantations d'organe , grand âge)

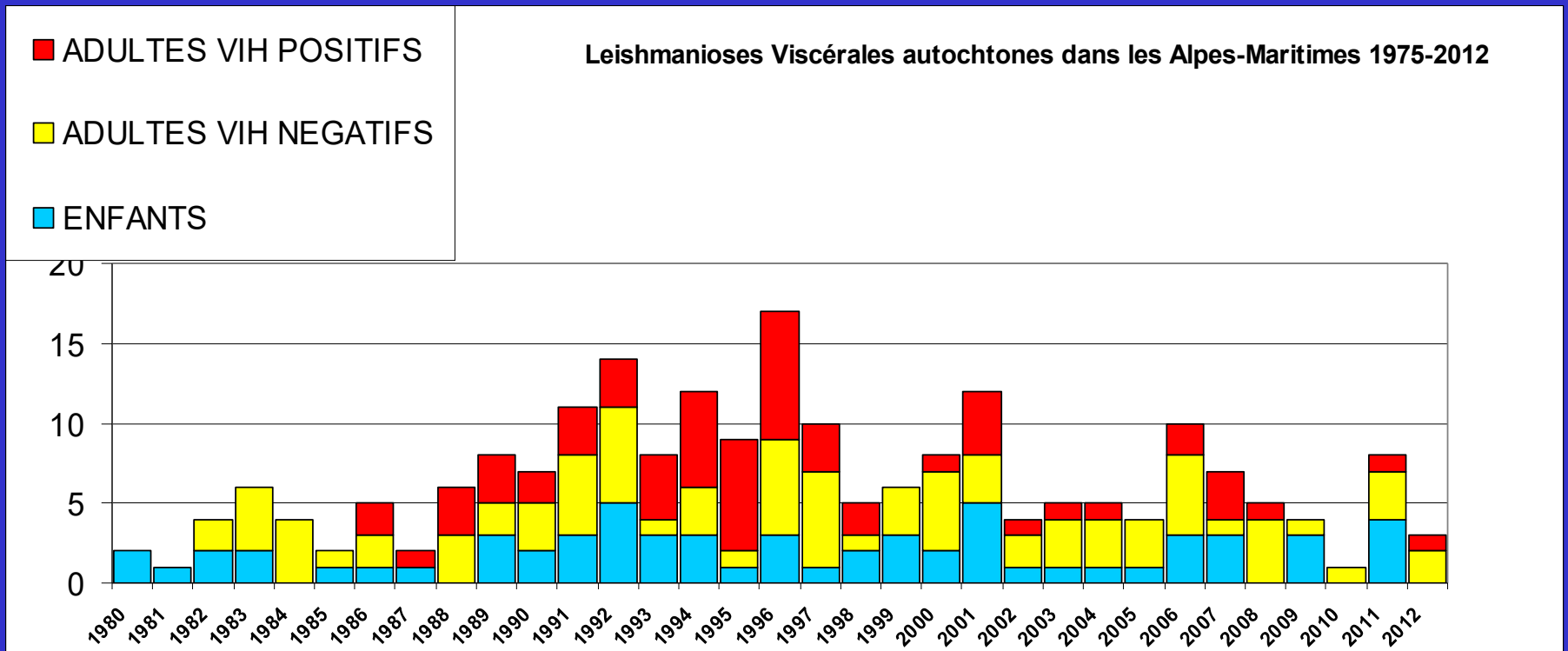


FRANCE



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-Roussillon. Deux autres régions moins concernées: la région Rhône-Alpes (Ardèche et Drôme), et la région Midi-Pyrénées (Aveyron)

LV Alpes-Maritimes, France, 1975-2012



Les cas pédiatriques représentent 30% des cas

CO-INFECTION LV-VIH

* Incidence

∩ 100 à 1000 fois supérieure/population générale

∩ Régression depuis les trithérapies

0.2 *versus* 0.04 pour 100 personne/année

Rosenthal et al, AIDS 2001

* Immunodéficit profond ($CD4 < 200/mm^3$)

* Viscéralisation de zymodèmes dermatropes,
découverte de nouveaux zymodèmes

LV de Primoinfection ou de Réactivation (opportuniste)

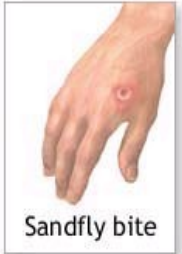
Nette diminution des cas avec la trithérapie

Comparaison LV Non VIH - LV VIH+

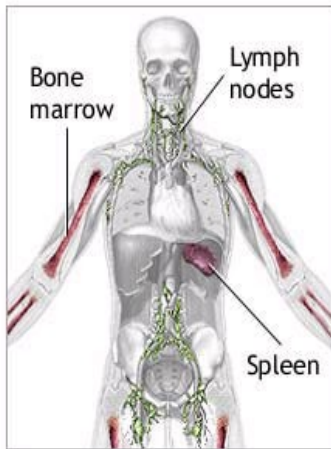
« IMMUNOCOMPETENT »



Sandfly



Sandfly bite



Bone marrow

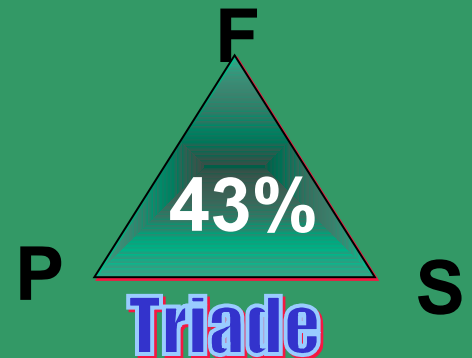
Lymph nodes

Spleen

ADAM.

- H Fièvre
- H Splénomégalie
- H Pâleur
- ♀ Anémie
- ♀ Leucopénie
- ♀ Thrombopénie

CO-INFECTÉ



LOCALISATIONS ATYPIQUES, DISSEMINATION

- ♀ Tube digestif, poumon, peau, ...
- ♀ Fréquentes (>30%) et corrélées au déficit immunitaire
- ♀ Symptomatiques & révélatrices

aucun signe
9%

Rosenthal et al, CID 2000

Le Traitement

Gros progrès !

L'Amphotéricine B liposomale a supplanté en Europe les antimoniés

- Plus coûteux
- Moins toxique
- Durée plus courte, moins d'hospitalisation donc ... économies en Europe...



Le Traitement



Et dans le Maghreb!
Et en Tunisie!...

Réunion « Leishmaniose viscérale au Maghreb », 2-4 avril 2015 à Tunis. Recommandations

K. Aoun · A. Laamrani El Idrissi · Z. Harrat · P. Marty

© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2015

Il a été convenu à l'unanimité d'œuvrer pour l'introduction de l'amphotéricine B liposomale en tant qu'alternative thérapeutique dans les 3 pays du Maghreb. Cette molécule devrait devenir assez rapidement le médicament de 1^{re} intention de la LV dans nos pays. Elle permettra de raccourcir considérablement, à quelques jours, la durée des cures thérapeutiques (un mois d'hospitalisation en moyenne actuellement) tout en améliorant l'efficacité du traitement et son innocuité. Il est à signaler que plusieurs séries hospitalières maghrébines ont rapporté des cas de non-réponse à l'antimoniote de méglumine. Ces résultats sont corroborés par l'expression par des isolats maghrébins de *Leishmania infantum* de plusieurs marqueurs moléculaires de résistance à cette molécule.