

Prise en charge des Leishmanioses cutanées

Pr. Karim Aoun

LEEP & LR 11-IPT-06 «Parasitologie Médicale, Biotechnologies et Bio-molécules», Institut Pasteur de Tunis

LC et infectiologie ... est-ce pertinent?

Un ingénieur en bâtiment, âgé de 32 ans, vivant à Mateur, consulte en Décembre pour des lésions cutanées évoluant depuis 6 semaines et très peu améliorées sous Antibiotiques. L'interrogatoire relève la notion d'un séjour de 3 jours à Nasrallah sur un chantier en Juillet.

L'examen clinique trouve 2 lésions inflammatoires, ayant l'aspect de nodule ulcéro-croûteux, localisées au pouce et à l'avant bras.

Le diagnostic de leishmaniose cutanée est évoqué.



Le(s)quel(s), parmi les éléments suivants de l'observation, celui ou ceux en faveur de ce diagnostic de LC?

- * L'âge du patient
- * La localisation des lésions
- * Le nombre de lésions
- * Le déplacement estival à Nasrallah
- * La durée d'évolution des lésions
- * La non réponse aux ATB
- * Le sexe masculin
- * Le mois de consultation
- * L'aspect morphologique des lésions

Leishmaniases in Tunisia

Visceral leishmaniasis



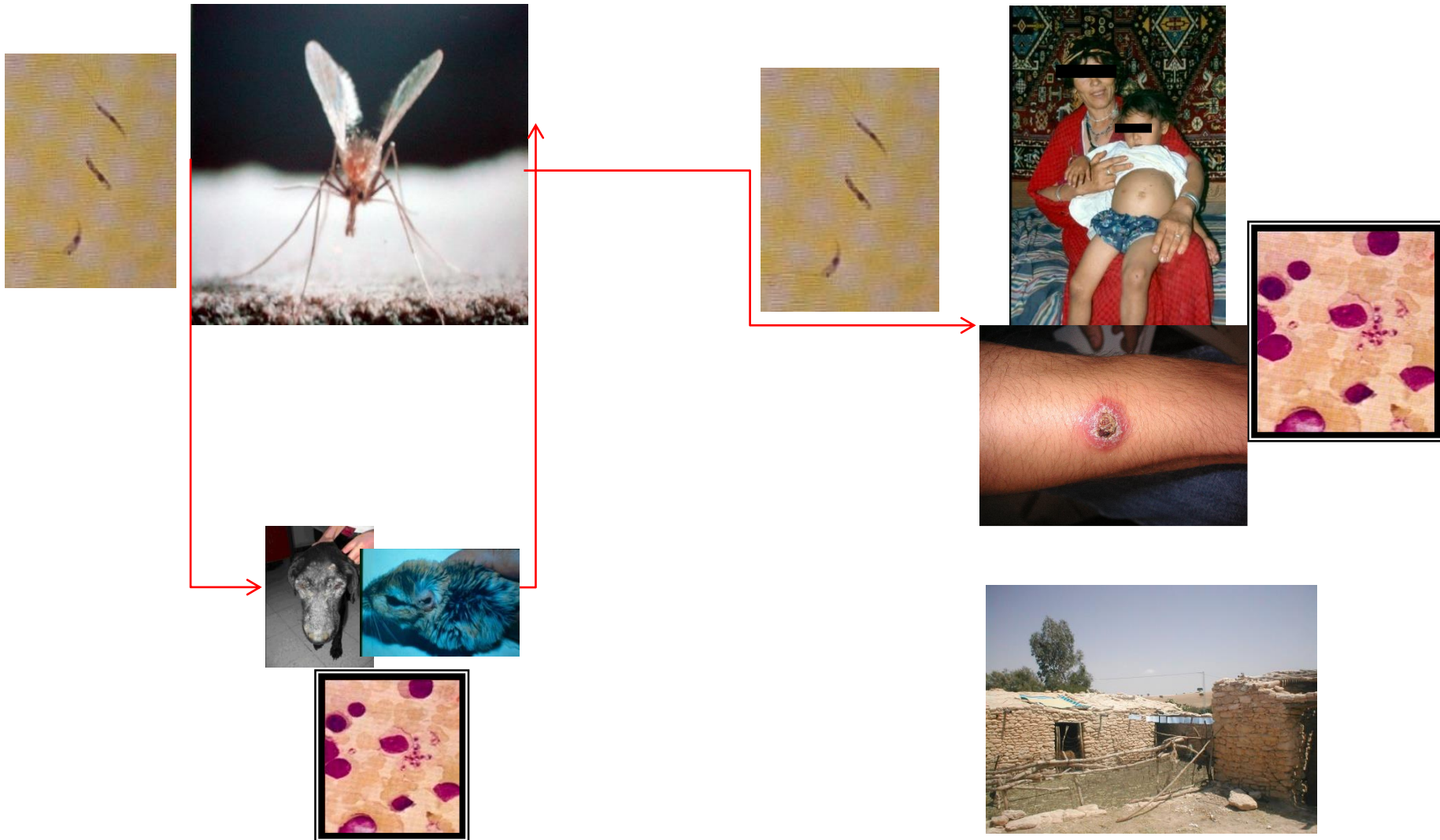
Leishmania infantum

Cutaneous leishmaniasis



L. infantum, L. major & L. tropica

Leishmania life cycles: all zoonotic, however ...

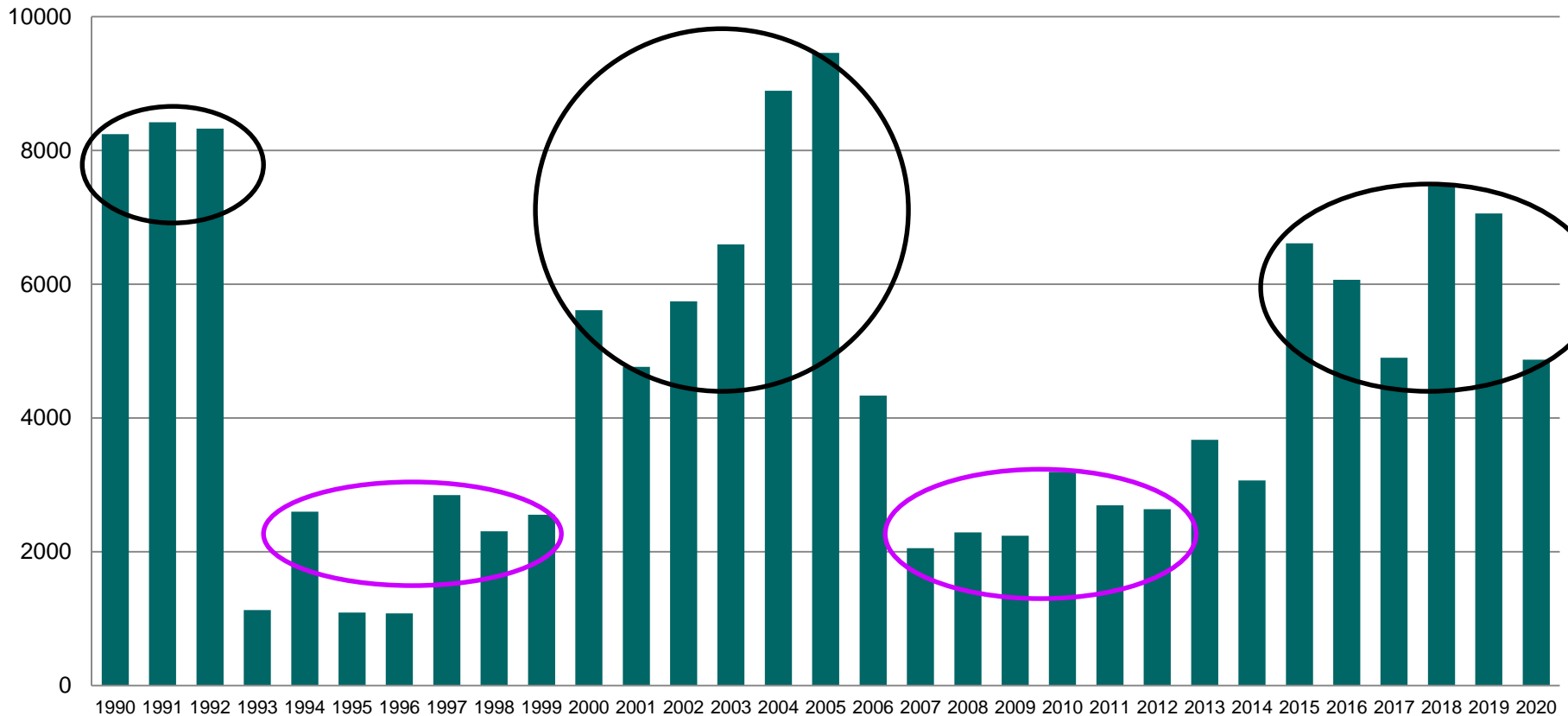


Problème sanitaire (social et économique) majeur

Incidence des cas: 2000 à 8000 par an

Taux moyen d'incidence 50/100000 (1/100 dans certains villages hyper-endémiques)

LC Tunisie 1990-2020



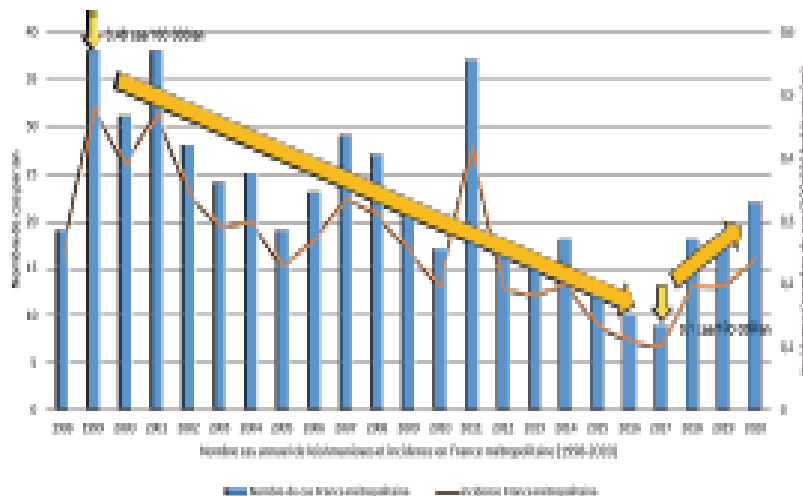
Leishmaniasis epidemiology in endemic areas of metropolitan France and its overseas territories from 1998 to 2020



Grégoire Pasquier¹, Magalie Demar², Patrick Lami¹, Asma Zribi¹, Pierre Marty³, Pierre Buffet⁴, Nicole Desbois-Nogard⁵, Jean Pierre Gangneux⁶, Stéphane Simon², Romain Blaizot⁷, Pierre Couppié⁷, Louis Thiebaut¹, Francine Pratlong¹, Jean-Pierre Dedet¹, Patrick Bastien¹, Yvon Sterkers¹, Christophe Ravel¹, Laurence Lachaud^{1*}, Working Group for the Notification of Human Leishmanioses in France[†]

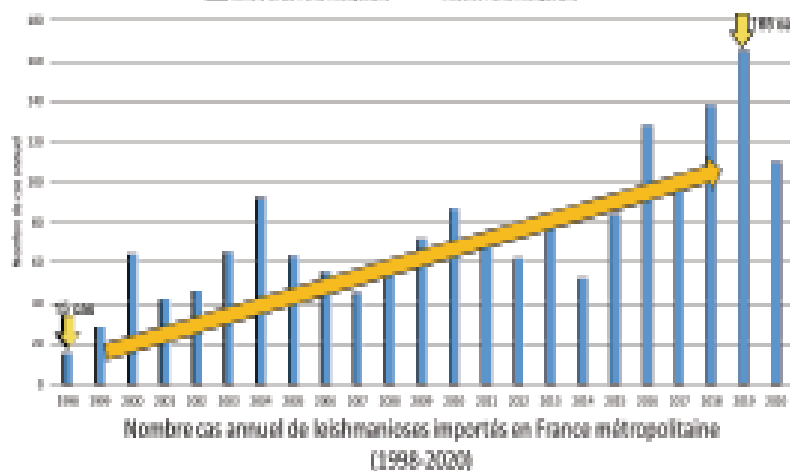


Leishmanioses en France (1998-2020)



517 cas (1998-2020)
0,26 cas/100 000 habitants/an
Soit 22,5 cas/an

Cas autochtones, majorité LV



1725 cas (1998-2020)
Soit 75 cas/an

Cas importés, majorité LC (Maghreb)

NON

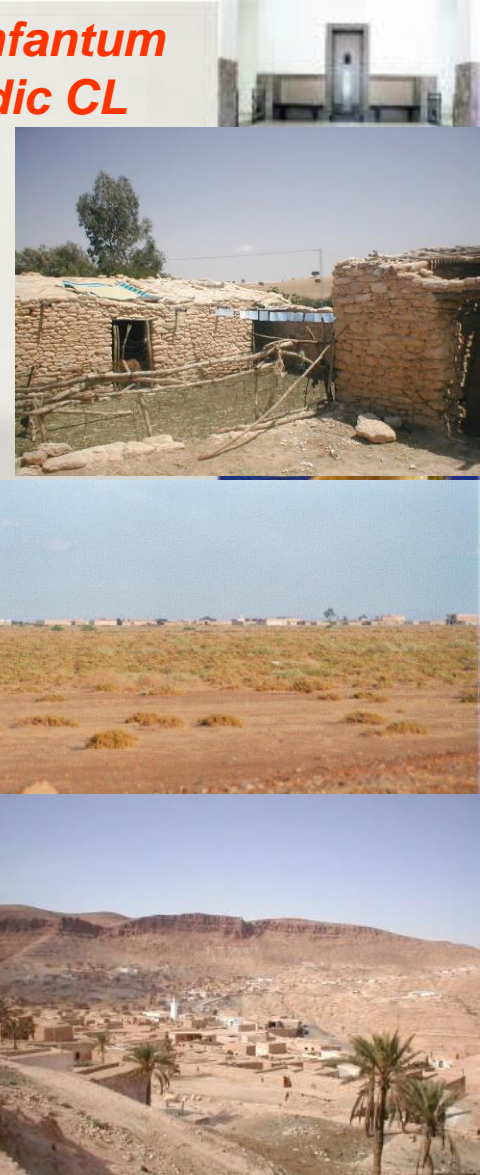
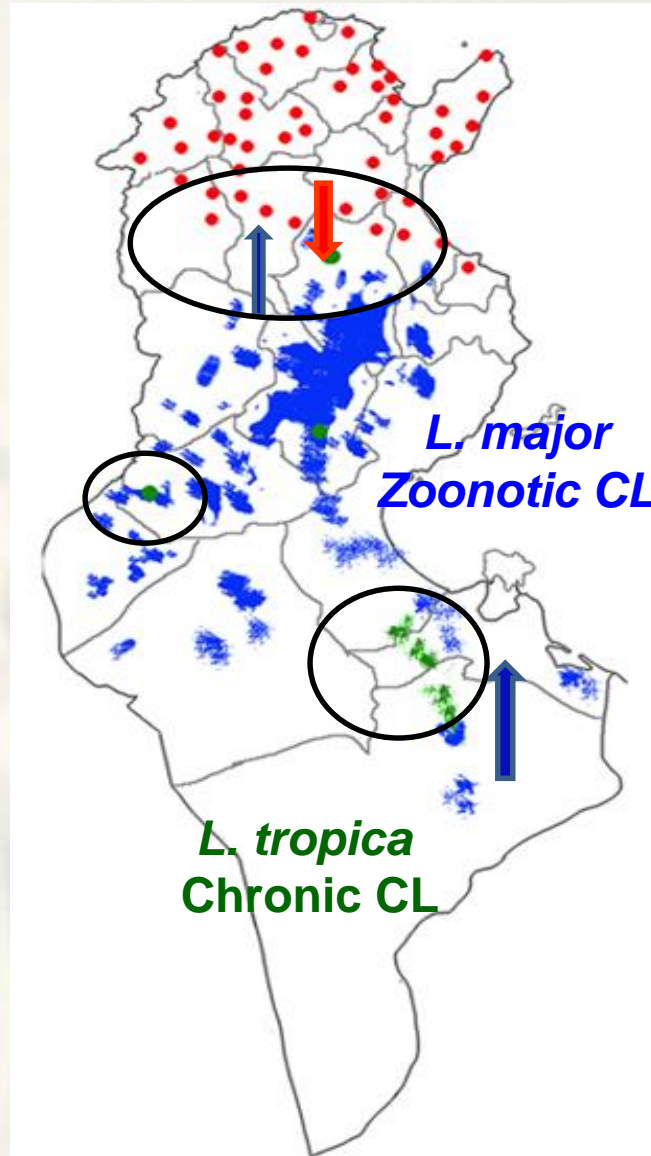
- L'âge du patient
- Le sexe masculin

OUI ... plutôt en faveur sans être suggestif

- La localisation des lésions (+)
- Le nombre de lésions (+/-)
- La durée d'évolution des lésions (+)
- La non amélioration sous ATB (+)



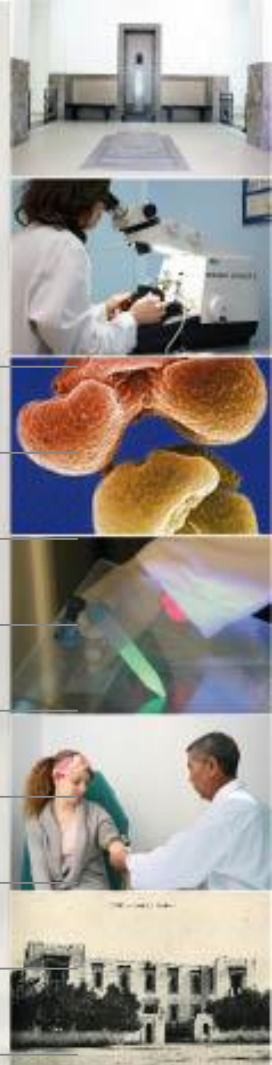
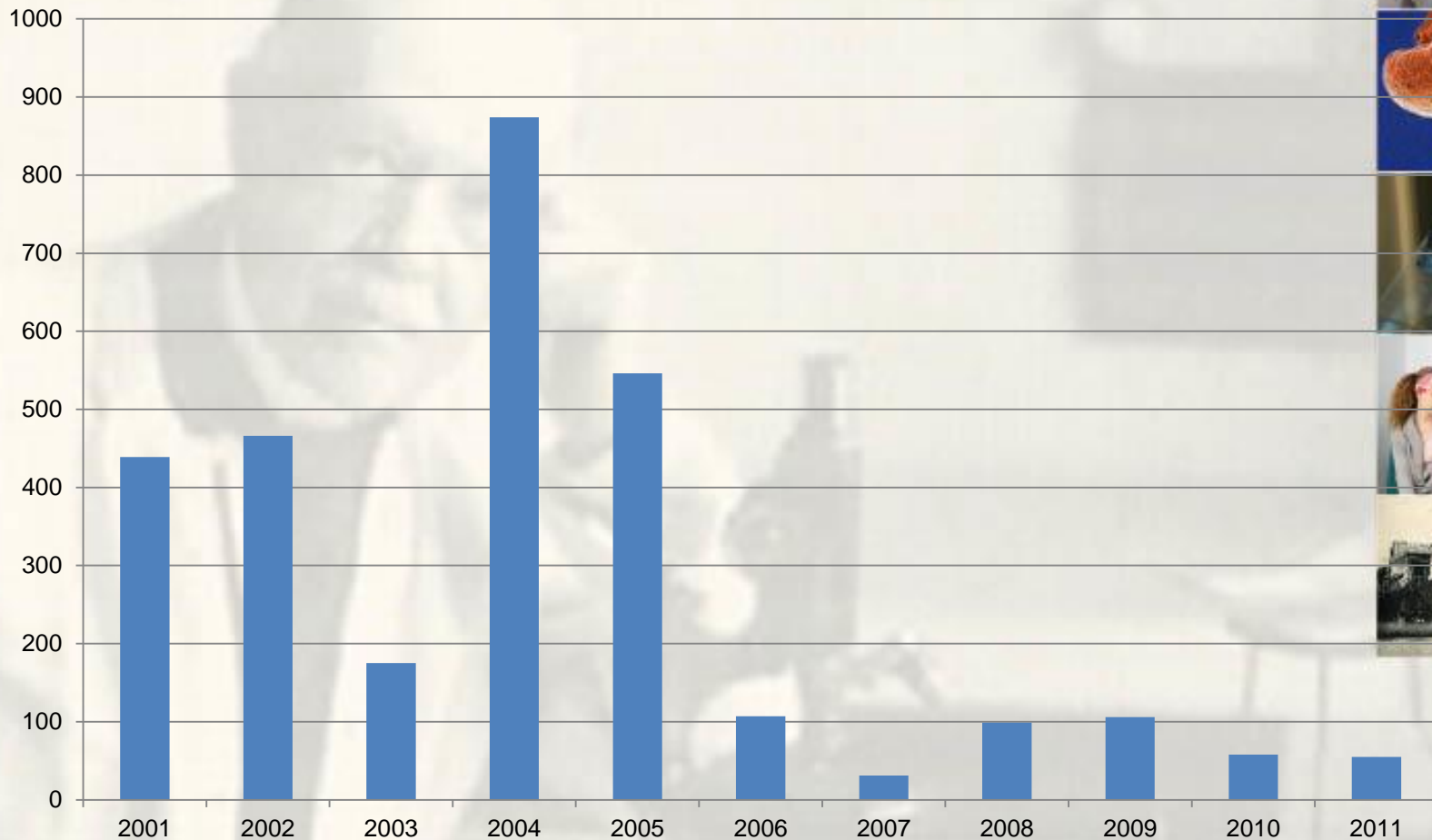
Leishmania infantum
Sporadic CL



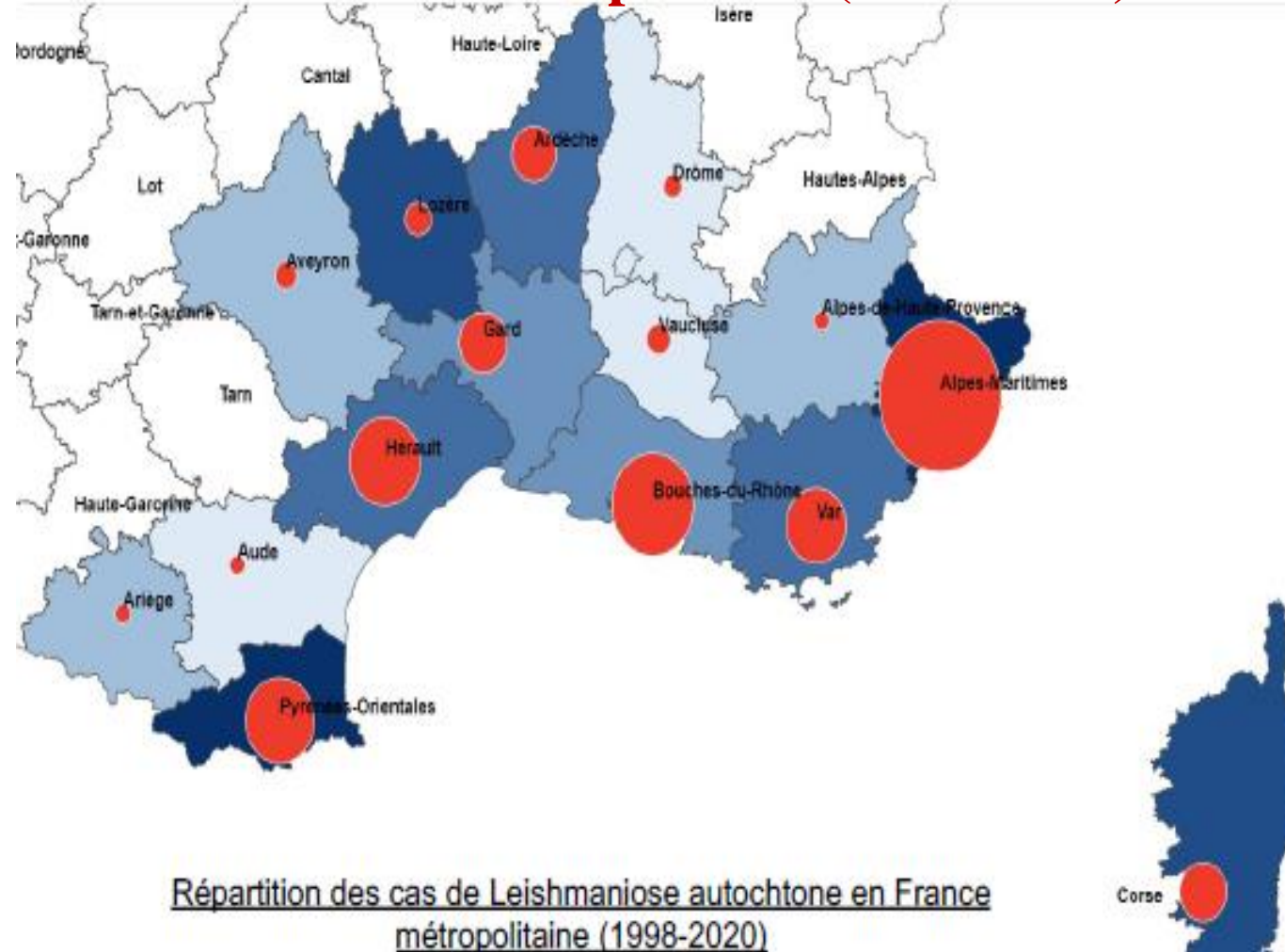
Extension géographique des trois formes
Des foyers où plus d'une espèce se transmettent

Nasrallah

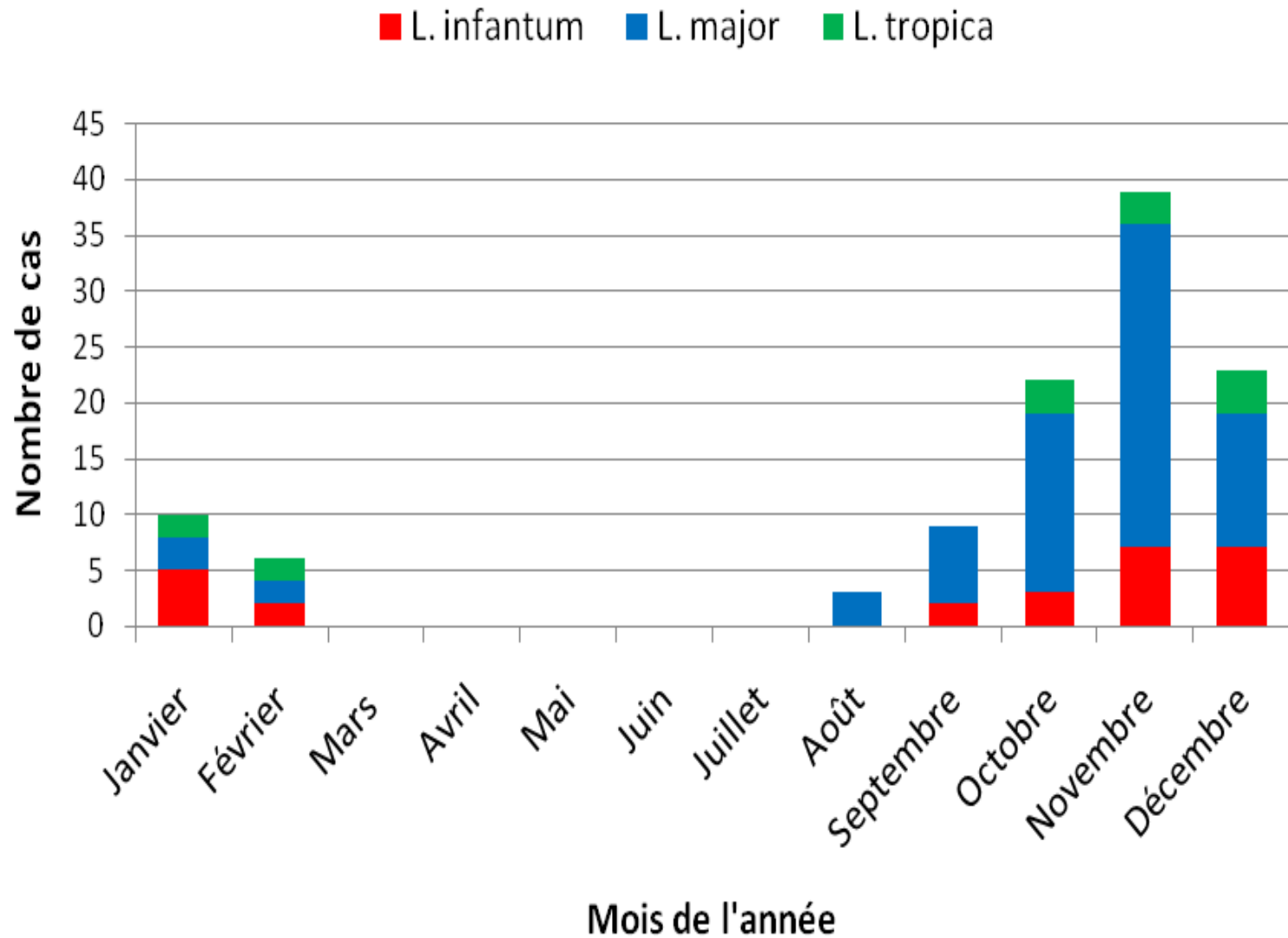
Incidence annuelle des cas de LC
dans la délégation de Nasrallah (2001-2011)

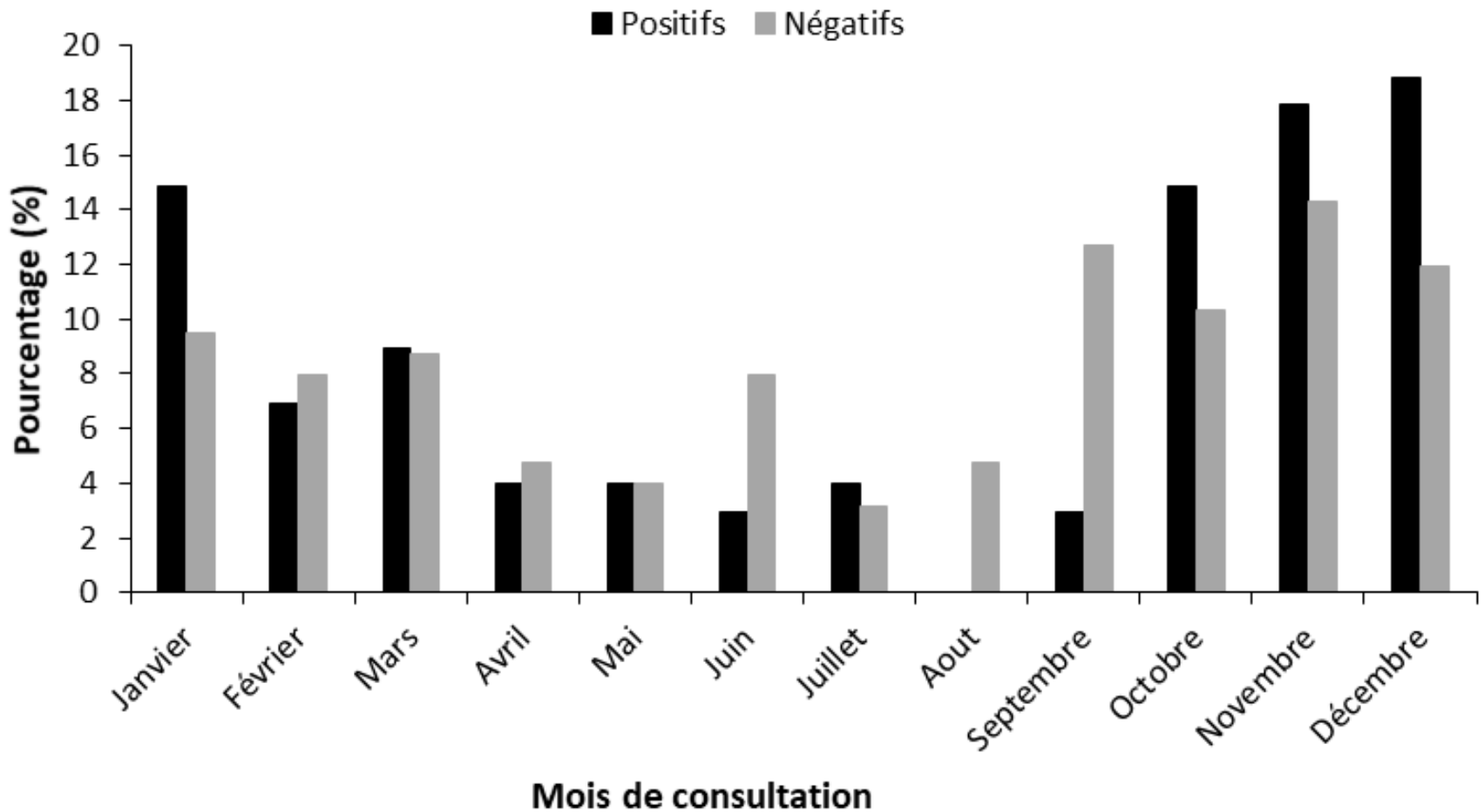


Leishmanioses en France métropolitaine(1998-2020)



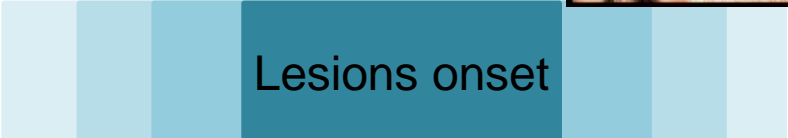
Mois d'apparition des lésions





Répartition des patients (positifs et négatifs) selon le mois de consultation
66,3% des cas entre Octobre et Janvier (versus 46%; p=0,003)

Maladie (et transmission) saisonnière(s)



JAN FEV MAR AVR MAI JUI JUIL AOU SEPT OCT NOV DEC JAN FEV MAR

T

Incubation LCZ, grande question ... longtemps sans réponse

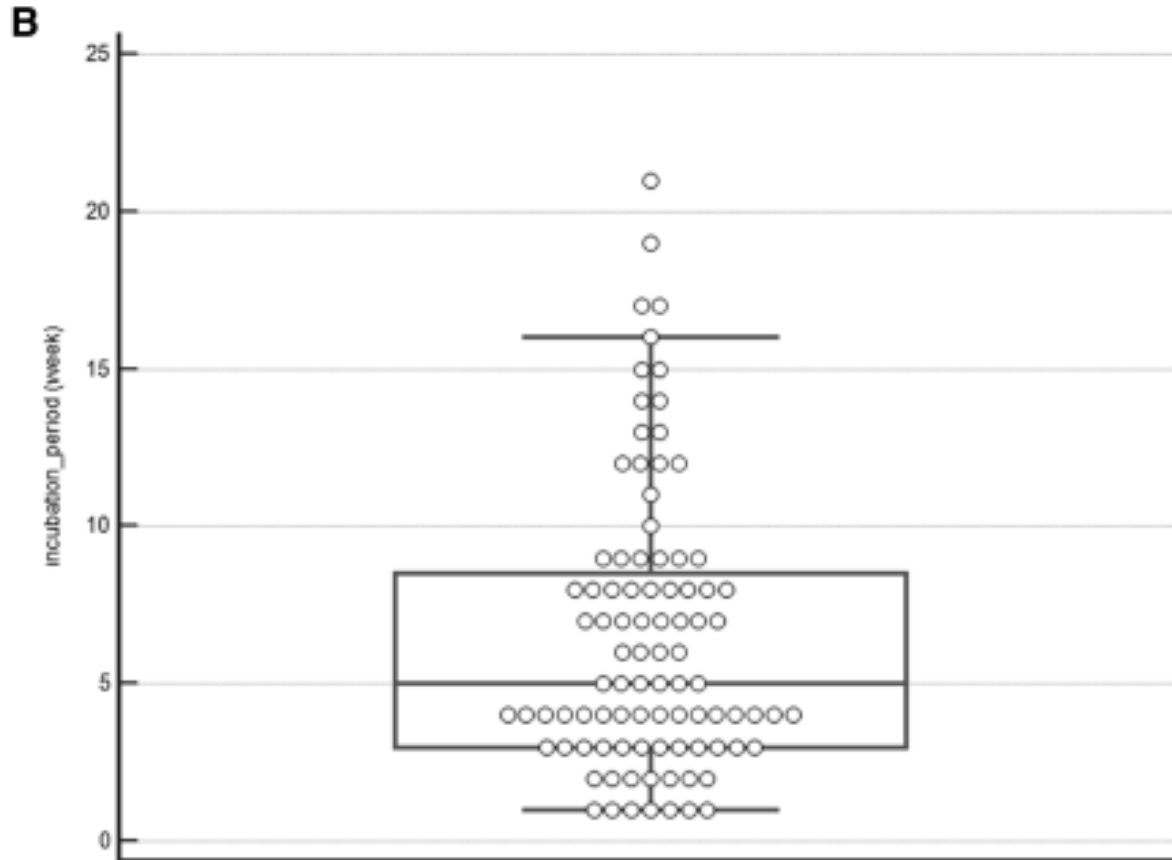
1 à 21 semaines, médiane de 5 semaines, moyenne 6,5 semaines

Am. J. Trop. Med. Hyg., 103(5), 2020, pp. 1934–1937
doi: 10.4269/ajtmh.20-0439
Copyright © 2020 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Assessment of Incubation Period of Cutaneous Leishmaniasis due to *Leishmania major* in Tunisia

Karim Aoun,^{1,2} Yasmine Kalboussi,³ Ines Ben Sghaier,¹ Olfa Souissi,³ Houda Hammami,⁴ Hedia Bellali,⁵ and Aïda Bouratbine^{1,3*}

¹Laboratory of Medical Parasitology, Biotechnology and Biomolecules (LR 16-IPT-06), Pasteur Institute of Tunis, El Manar University, Tunis, Tunisia; ²Department of Epidemiology and Ecology of Parasites, Pasteur Institute of Tunis, Tunis, Tunisia; ³Department of Parasitology and Mycology, Pasteur Institute of Tunis, Tunis, Tunisia; ⁴Department of Dermatology, Habib Thameur Hospital, Tunis, Tunisia; ⁵Department of Epidemiology, Abderrahmane Mami Hospital, Ariana, Tunisia

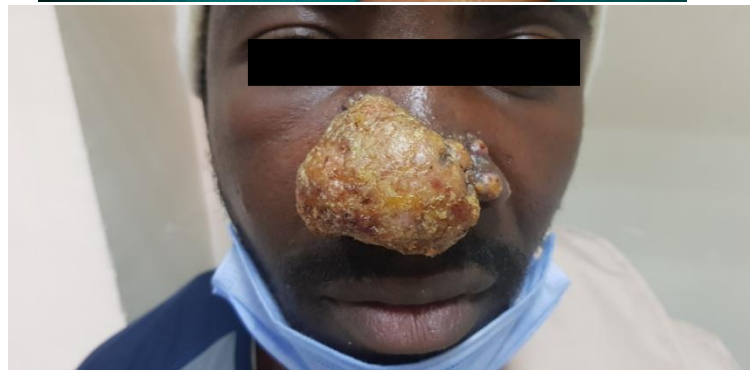


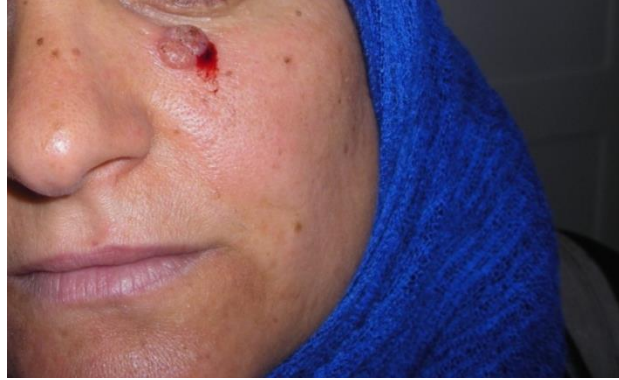
- L'âge du patient
- La localisation des lésions (+)
- Le nombre de lésions (+/-)
- **Le déplacement estival à Nasrallah (+++)**
- La durée d'évolution des lésions (+)
- La non amélioration sous ATB (+)
- Le sexe masculin
- **Le mois de consultation (++)**
- **L'aspect morphologique des lésions (++)**

Parmi le(s) examen(s) biologique(s) suivant(s), le(s)quel(s) permettrai(en)t de confirmer le diagnostic?

- Examen microscopique de frottis dermiques
- Culture sur milieu NNN
- Culture sur milieu de Sabouraud
- PCR recherchant l'ADN de *Leishmania dans le sang*
- Sérologie
- Xénodiagnostic

La Leishmaniose Cutanée







Dacryocystite



Carcinome épidermoïde



Carcinome baso-cellulaire



Tuberculosis



Kaposie



Leg ulcer



Sarcoïdosis

Diagnostic de LC

Contexte épidémiologique
Présentation clinique
Biologie

Le(s)quel(s) parmi ces examens permettraient de confirmer le diagnostic de LC?

- Examen microscopique de frottis dermiques
- Culture sur milieu NNN
- Culture sur milieu de Sabouraud
- PCR *Leishmania* dans le sang
- Sérologie de la leishmaniose
- *Le Xénodiagnostic*

Désormais, la PCR sur suc dermique est l'examen de choix

Biological Diagnostic Confirmation

Parasite demonstration
And/or DNA detection

Specific antibodies

Rarely used

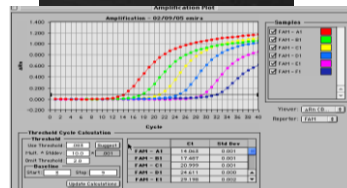
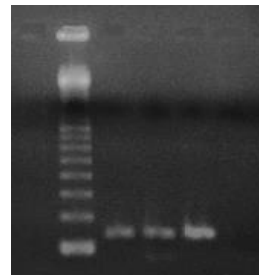
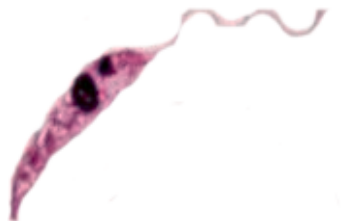
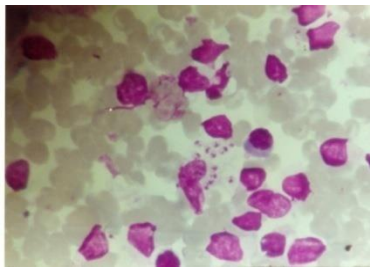
Parasite

DNA

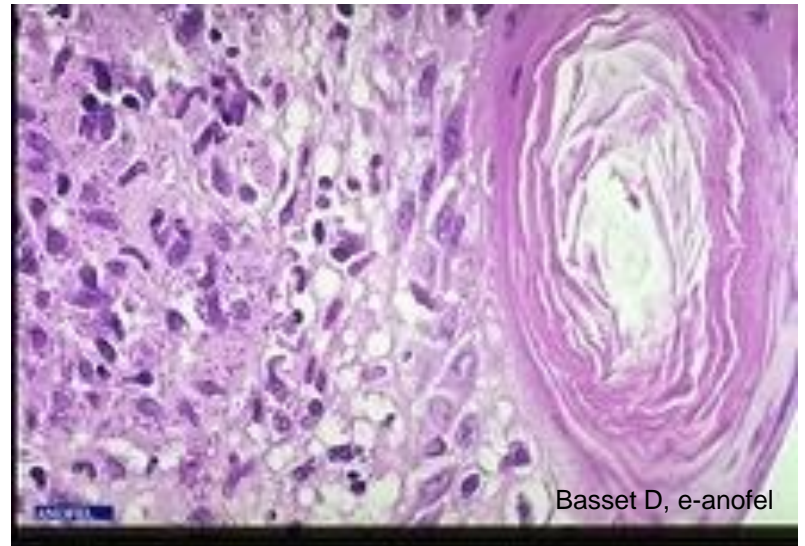
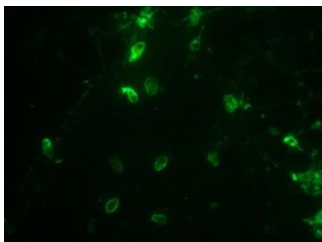
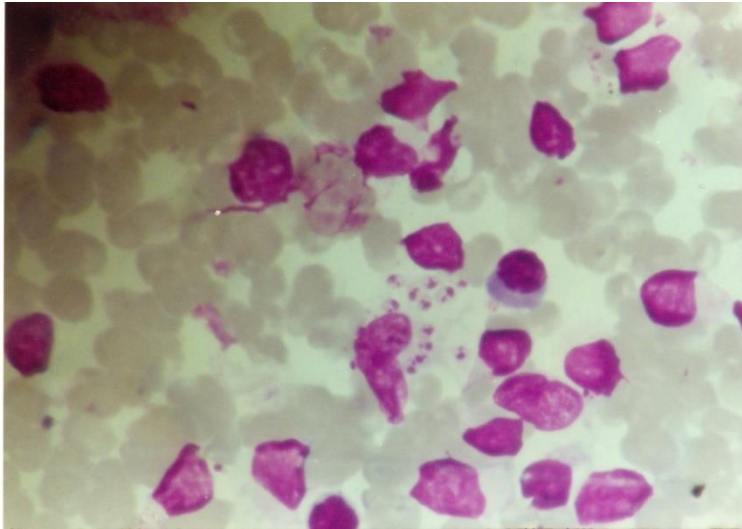
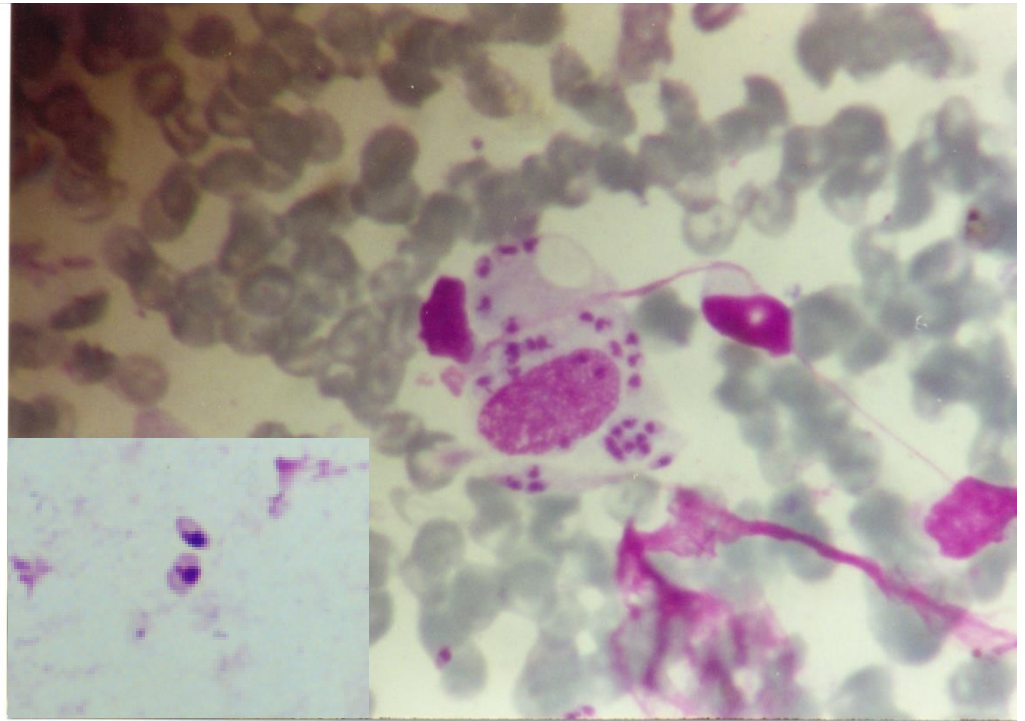
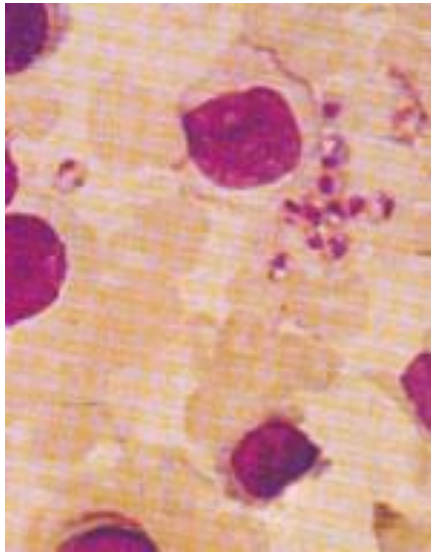
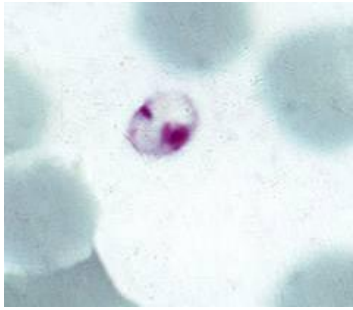
DirectEx

Culture

PCR



Dermoscopy?



Basset D, e-anofel

Sensibilités des techniques utilisées



Article
Cutaneous Leishmaniasis in Algeria; Highlight on the Focus of M'Sila

Razika Benikhlef ^{1,2,*}, Karim Aoun ^{2,3}, Abdelkarim Boudrissa ⁴, Meriem Ben Abid ², Kamel Cherif ⁵, Wafa Aissi ⁶, Souad Benrekta ⁷, Said C. Boubidi ¹, Gerald F. Späth ⁸, Aïda Bouratbine ², Denis Sereno ^{9,10,*} and Zoubir Harrat ¹

Table 3. Diagnostics of the 96 *Leishmania* isolates, using parasitological (Giemsa staining and in vitro culture) and molecular methods (PCR-RFLP and qPCR).

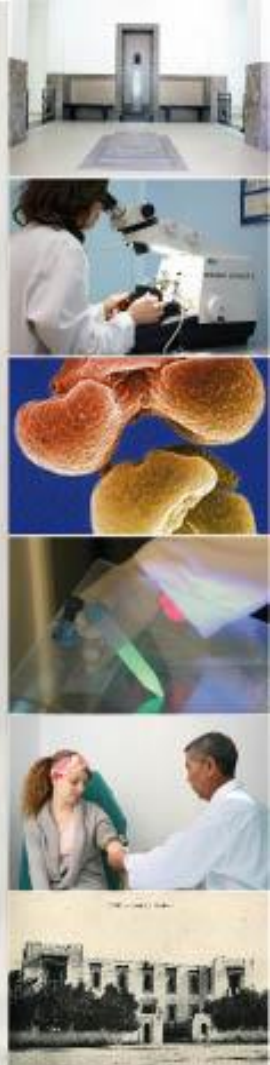
| Test | Number of Samples | | % | | Sensitivity | |
|----------|-------------------|---------------|---------------|---------------|-------------|-------------|
| | Positive Case | Negative Case | Positive Case | Negative Case | % | IC |
| Smears | 44 | 52 | 45.83 | 54.16 | 62 | [50.7–73.3] |
| Culture | 51 | 44 | 53.68 | 46.31 | 72.9 | [62.4–83.3] |
| ITS1-PCR | 54 | 40 | 57.44 | 42.55 | 78.3 | [66.5–88.0] |
| RT-PCR | 69 | 25 | 73.40 | 26.59 | 100 | [94.8–100] |
| Total | 71 | 25 | 73.95 | 26.04 | | |

Le diagnostic de LC est confirmé par la microscopie, le patient est adressé en Dermatologie pour prise en charge. Le dermatologue appelle le laboratoire pour demander une identification de l'espèce de leishmania en cause.

Est-ce qu'il y a un intérêt(s) à une telle identification et si Oui, le(s)quel(s)?

- Il n'y a pas d'intérêt à cela
- Compléter les données épidémiologiques
- Peut orienter les choix thérapeutiques
- Estimer les délais de cicatrisation
- Instaurer des mesures prophylactiques contre la contagiosité
- Anticiper une viscéralisation

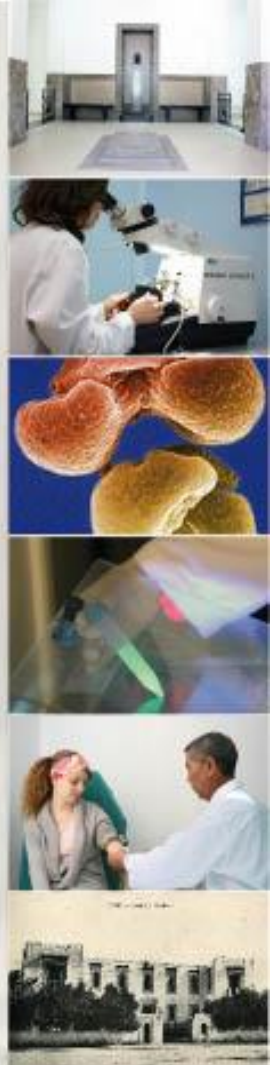
- Il n'y a pas d'intérêt à cela
- Compléter les données épidémiologiques
- * **Peut orienter les choix thérapeutiques**
- * **Estimer les délais avant cicatrisation**
- * Prévenir la contagiosité
- * Anticiper une viscéralisation



Lesquels parmi les techniques et/ou critères suivants permettraient d'orienter ou de confirmer cette identification?

- La morphologie des amastigotes
- La morphologie des promastigotes
- La présentation clinique des lésions
- L'origine géographique
- Le typage iso-enzymatique
- La Biologie moléculaire
- La spectrométrie de masse

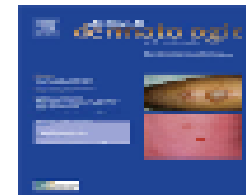
- * La morphologie des amastigotes (+/-)
- * La morphologie des promastigotes
- La présentation clinique des lésions
- L'origine géographique
- **Le typage iso-enzymatique**
- **Les PCRs (HRM, PCR-RFLP, ...)**
- La spectrométrie de masse





Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.emconsulte.com



MÉMOIRE ORIGINAL

Caractérisation comparative des trois formes de leishmaniose cutanée endémiques en Tunisie

Comparative characterization of skin lesions observed in the three endemic varieties of cutaneous leishmaniasis in Tunisia

K. Aoun^{a,*,b}, I. Ben Abda^{a,b}, N. Bousslimi^a,
J. Bettaieb^c, E. Siala^{a,b}, R. Ben Abdallah^{a,b},
R. Benmously^{a,d}, A. Bouratbine^{a,b}

Objectifs:

Identifier des critères cliniques associés aux différentes formes de LC en Tunisie

Apport et utilité

- Prise en charge des cas: Délais de cicatrisation / Réponse aux traitements disponibles
- Contrôle de la maladie selon le cycle local

Nombre de lésions

| | Lésion unique | Moy |
|------------|---------------|-----------|
| LCS | 92,3% | 1,1 + 0,3 |
| LCZ | 25% | 2,7 + 1,4 |
| LCC | 78,6% | 1,2 + 0,4 |



LCS vs LCZ (p<0,001) et LCC vs LCZ (<0,001)

**Incapacité de *Ph. papatasi* à prendre un bon repas sanguin
Plus grande pression de transmission de *L. major***



Siège des lésions

| | Visage | Membres |
|------------|--------------|-------------------|
| LCS | 84,6% | 19,2% (MS) |
| LCZ | 30,6% | 84,7% |
| LCC | 71,4% | 42,9% (MS) |

LCS vs LCZ ($p < 0,001$) et LCC vs LCZ ($p = 0,02$)

Comportement des espèces de Phlébotomes en cause



Aspect morphologique des lésions

LCZ: Aspect ulcéro-croûteux (69,4%)

LCS: Aspect (en Plaques) érythémateux infiltré (64,3%)





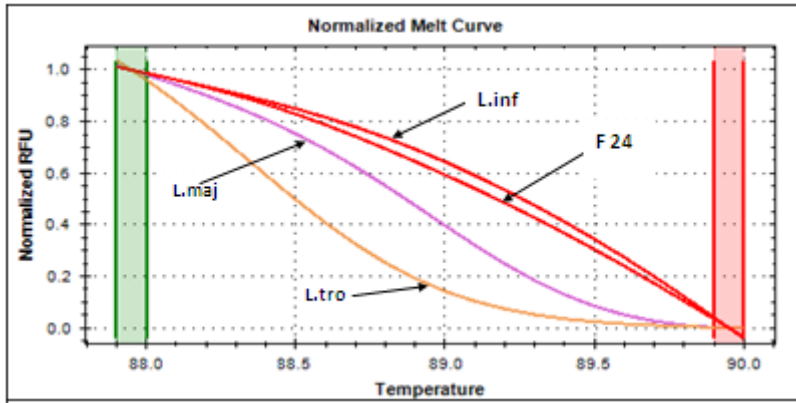
Species identification

Epidemiology & Management

Molecular biology / MLEE / Mass spectrometry/ ...

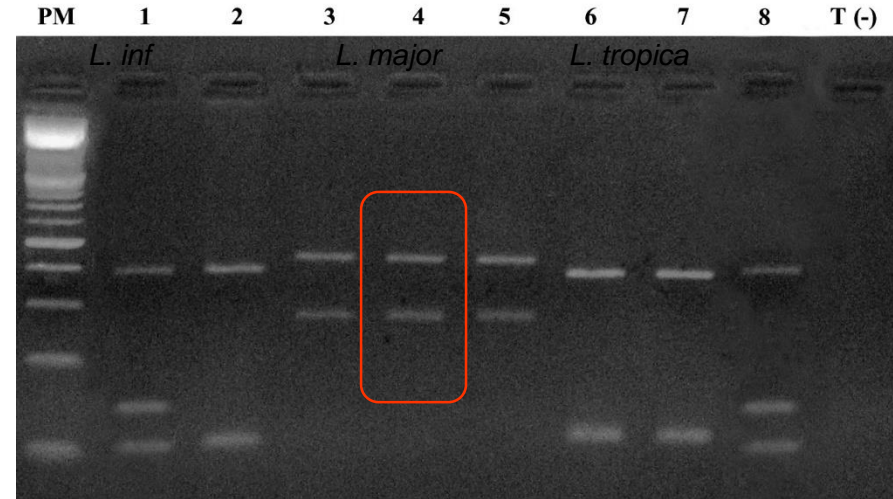
CFX96™ real-time system Bio Rad

PCR-HRM (7 SL-RNA)



Courbes de fusion: Dénaturation progressive de l'ADN amplifié par augmentation progressive de la température (profils selon % en CG; Tm = 50%).

PCR-RFLP (ITS 1)



Digestion par l'enzyme HaeIII

ORIGINAL ARTICLE

10.1111/1469-0691.12387

Identification of Leishmania at the species level with matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry

C. Cassagne¹, F. Pratibon^{2,3}, F. Jedd¹, R. Benkhlef⁴, K. Aoun⁵, A.-C. Normand¹, F. Faurat¹, P. Baudien^{2,3} and R. Piarroux¹

1) Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU Timone, UMR HD3 Aix-Marseille University Marseille, 2) Montpellier Université 1, UMR MIVEGEC (CNRS 5296) RD 2 24 LUMINUM 2), 3) CHRU de Montpellier, Montpellier, France, 4) Service Eco-épidémiologie Parasitaire et Génétique des Populations, Institut Pasteur d'Algérie Alger, Alger, Algérie and 5) Laboratoire de Recherche Parasitose Médicale, Biotechnologie & Biomolécules, UR 11 IPT 06, Institut Pasteur de Tunis, Tunis, Tunisie

APPORT DE LA MORPHOLOGIE DES FORMES AMASTIGOTES DANS LA DIFFÉRENCIATION DES ESPÈCES *LEISHMANIA INFANTUM* ET *LEISHMANIA MAJOR*

K. AOUN^{1*}, MK. CHAHED², M. MOKNI³, Z. HARRAT⁴ & A. BOURATBINE⁵.

1- TAILLE DES LEISHMANIES

Tableau I- Moyennes en mm des grands et petits axes des amastigotes de L. major et L. infantum

| | <i>L. major</i> | <i>L. infantum</i> | p |
|-------------------------------|-----------------|--------------------|--------|
| Grand axe (Ecart Type) | 4,38 (0,38) | 3,80 (0,25) | <0,001 |
| Petit axe (Ecart Type) | 3,55 (0,68) | 2,33 (0,23) | <0,001 |



Figure 1 : Amastigotes de *Leishmania major* sur frottis dermique (coloration Giemsa, X100)

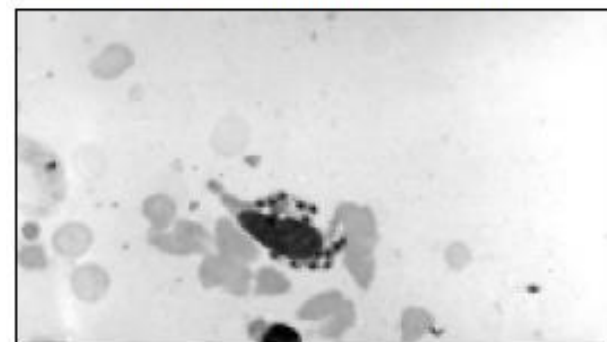


Figure 2 : Amastigotes de *Leishmania infantum* sur frottis dermique (coloration Giemsa, X100)

**Le diagnostic de LC confirmé et l'espèce
identifiée (*L. major* - LCZ)**

Faut-il traiter le patient?

- Oui
- Non

* Oui

* Non

Ça se discute ...

L'option de l'abstention est évoquée (quasi-consensuelle) dans les consensus méditerranéens pour la LCZ

REPUBLIQUE TUNISIENNE
MINISTÈRE DE LA SANTÉ
Direction des Soins de Santé de Base

Tunis, le 22 MARS 2016

Circulaire N° 22... *Traitement de la Leishmaniose Cutanée*

Le Ministère de la Santé rappelle tout d'abord que la leishmaniose cutanée est une maladie à déclaration obligatoire.

Dans le cadre de la mise à jour de la stratégie de prise en charge thérapeutique, la Direction des Soins de Santé de Base invite les professionnels de la santé des secteurs public et privé à observer les dispositions suivantes pour le traitement de la maladie.

Presse Med. 2011; 40: 173-184
© 2010 Elsevier Masson SAS.
Tous droits réservés.

en ligne sur / on line on
www.em-consulte.com/revue/lpm
www.sciencedirect.com

DERMATOLOGIE/MALADIES INFECTIEUSES

Mise au point

Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel

Pierre A. Buffet^{1,6,10}, Éric Rosenthal^{2,10}, Jean-Pierre Gangneux³, Edward Lightburne⁴,
Pierre Couppié⁵, Gloria Morizot⁶, Laurence Lachaud⁷, Pierre Marty⁸, Jean-Pierre Dedet⁹

Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel

Pierre A. Buffet^{1,6,10}, Éric Rosenthal^{2,10}, Jean-Pierre Gangneux³, Edward Lightburne⁴, Pierre Couppié⁵, Gloria Morizot⁶, Laurence Lachaud⁷, Pierre Marty⁸, Jean-Pierre Dedet⁹

Référentiel proposé pour la prise en charge des principales formes de leishmanioses rencontrées en France

| Indications principales | Option |
|---|---|
| LV de l'immunocompétent | Amphotéricine B liposomale (dose totale 20 mg/kg) Enfant : 10 mg/kg J1 et J2 Adulte : 5 mg/kg J1 à J4 |
| LV chez le patient VIH immunodéprimé : attaque | Amphotéricine B liposomale 30–40 mg/kg cumulés (posologie unitaire \geq 5 mg/kg) |
| LV chez le patient VIH immunodéprimé : prophylaxie secondaire | Amphotéricine B liposomale (posologie unitaire \geq 5 mg/kg) ou antimoniate de méglumine [†] (20 mg SbV/kg toutes les 2 à 4 semaines) ou iséthionate de pentamidine (3–4 mg/kg (sel) toutes les 2 à 4 semaines) Arrêt possible de la prophylaxie secondaire et surveillance clinicobiologique incluant PCR quantitative si : Absence de récurrence clinique depuis 3–6 mois Et CD4 > 200/mm ³ depuis au moins 6 mois Et remontée des CD4 avec un delta > 100/mm ³ sous traitement antirétroviral |
| LC à <i>L. major</i> | 1. Lésion(s) en zone couverte peu gênante(s) et patient acceptant cette option : Abstention (cf. notes) + surveillance 2. Absence d'un ou plusieurs critères ci-dessus : Antimoniate de méglumine intralésionnel + cryothérapie (sous MEOPA et anesthésie épicutanée chez l'enfant de moins de 8 ans) 3. Lésions > 4 ou topographie incompatible avec injections ou échec : Malgré un faible niveau de preuve on propose : Amphotéricine B liposomale 20 mg/kg sur 2 à 8 jours ou Photothérapie dynamique ou fluconazole oral (2,5–3 mg/kg x 42 j éventuellement avec dose de charge) Dans tous les cas envisager la participation à une étude clinique sur aminosides topiques. |

Pourquoi il est possible de s'abstenir au cours de la LCZ

- * Evolution plus rapide vers la cicatrisation**
 - Visage souvent épargné**

Une éventuelle abstention devrait toujours se discuter (au cas par cas) avec le patient selon son envie, les conditions locales de PEC, d'éventuelles contre-indications médicamenteuses et la présentation clinique de sa LC

RESEARCH ARTICLE

Psychological and Psychosocial Consequences of Zoonotic Cutaneous Leishmaniasis among Women in Tunisia: Preliminary Findings from an Exploratory Study

Mohamed Kouni Chahed^{1,2}, Hédia Bellali^{1,2*}, Sonia Ben Jemaa³, Tarek Bellaj⁴



Le Traitement ne se discute bien-sur pas dans pareilles situations



Le patient exprime son souhait d'être traité

Lesquelles parmi ces options et molécules sont recommandées

- * Antimoniote de méglumine par voie générale**
- * Antimoniote de méglumine en infiltrations lésionnelles**
- * Amphotéricine B par voie générale**
- * Amphotéricine B liposomale**
- * Paramomycine**
- * Cryothérapie**
- * Antibiothérapie**
- * Association Antimoniés-Cryothérapie**

- * **Antimoniates de méglumine par voie générale**
- * **Antimoniates de méglumine en infiltrations lésionnelles**
- * **Amphotéricine B par voie générale**
- * **Amphotéricine B liposomale**
- * **Cryothérapie**
- * **Antibiothérapie**
- * **Association Antimoniés-Cryothérapie**

Treatment

Raccourcir la période d'évolution et de morbidité
Améliorer la qualité des cicatrices résiduelles



- **Pentavalent antimony (Glucantime®, Pentostam®)**
Local infiltration or general injections (Side effects +++)
20mg Sb/kg/j 20 to 28j (OMS)
- **Amphotericin B:** 0,5-1 mg/kg every 2 days
(liposomal presentation **AmBisome®** +++)
- **Cryotherapy / Thermotherapy**
- **Others:** Miltefosine, Pentamidine, Paramomycine (also local!), Fluconazole, ...



Traitement décentralisé et gratuit (Programme national) Circulaire 22/16 du Ministère de la Santé: Experts locaux et Consensus OMS

Les choix dépendent de:

- Choix du patient
- Options médicamenteuses disponibles
- Siège des lésions (visage +++, articulations, orifices et zones de cartilage, paupières et lèvres)
- Nombre de lésions ($>$ ou \leq 4 lésions)
- Taille des lésions ($>$ ou \leq 4 cm)
- Pathologies associées, allergies, contre indications à certains médicaments
- Pathologies chroniques associées: maladies,
- Contre indications à certains médicaments
- Espèce de *Leishmania* en cause
- Disponibilité du patient par rapport aux exigences du traitement
- Réponse à des traitements antérieurs

Traitement des LC

Problèmes réels:

- * Peu de standardisation
- * Essais rares et méthodologies discutables
- * Lourdeur d'administration (antimoniés, cryothérapie, thermothérapie)
- * Efficacité discutée et variable selon les espèces
- * Disponibilité
- * Coût exorbitant
- * Toxicité

Accompagnement psychologique et réparation esthétique +++

Mesures préventives et Lutte

Autres: Récidives? Coinfection avec le VIH? Viscéralisation? Vaccins?



