



HAL
open science

La leishmaniose viscérale dans les pays méditerranéens : particularités de la co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

Muriel Rey

► **To cite this version:**

Muriel Rey. La leishmaniose viscérale dans les pays méditerranéens : particularités de la co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Sciences pharmaceutiques. 2001. dumas-01300590

HAL Id: dumas-01300590

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01300590>

Submitted on 11 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



2^e exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

n° : 7004

Année : 2001

**LA LEISHMANIOSE VISCERALE DANS LES PAYS
MEDITERRANEENS :**

**Particularités de la co-infection avec le Virus de
l'Immunodéficience Humaine (VIH).**

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

REY Muriel

Née le 16 septembre 1977 à St Martin d'Hères (Isère)

Thèse soutenue publiquement le 19 février 2001 à 16h

Devant le jury composé de :

Madame le Professeur **Renée GRILLOT**, Présidente de jury

Madame le Docteur **Claudine PINEL**, Directrice de thèse

Madame le Docteur **Pascale LECLERCQ**, Praticien Hospitalier

Monsieur le Docteur **Didier ROUGIER**, Pharmacien



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2001

**LA LEISHMANIOSE VISCERALE DANS LES PAYS
MEDITERRANEENS :**

**Particularités de la co-infection avec le Virus de
l'Immunodéficience Humaine (VIH).**

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

REY Muriel

Née le 16 septembre 1977 à St Martin d'Hères (Isère)

Thèse soutenue publiquement le 19 février 2001 à 16h

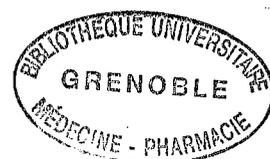
Devant le jury composé de :

Madame le Professeur **Renée GRILLOT**, Présidente de jury

Madame le Docteur **Claudine PINEL**, Directrice de thèse

Madame le Docteur **Pascale LECLERCQ**, Praticien Hospitalier

Monsieur le Docteur **Didier ROUGIER**, Pharmacien



**LA LEISHMANIOSE VISCERALE DANS LES PAYS
MEDITERRANEENS :**

**Particularités de la co-infection avec le Virus de
l'Immunodéficience Humaine (VIH).**

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco- toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio- technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
RIBUOT	Christophe	Physiologie-Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFÉRENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT	<i>Delphine</i>	<i>Parasitologie</i>
ALLENET	<i>Benoît</i>	<i>Pharmacie Clinique</i>
BARTOLI	<i>Marie-Hélène</i>	<i>Pharmacie Clinique et Biotech.</i>
BOUMENDJEL	<i>Ahcène</i>	<i>Pharmacognosie</i>
BURMEISTER	<i>Wilhelm</i>	<i>Physique</i>
CARON	<i>Cécile</i>	<i>Biologie Moléculaire</i>
CHARLON	<i>Claude</i>	<i>Chimie Pharmacie</i>
DELETRAZ	<i>Martine</i>	<i>Droit Economie pharmaceutique</i>
DIJOUX-FRANCA	<i>M.-Geneviève</i>	<i>Pharmacognosie</i>
DURMORT-MEUNIER	<i>Claire</i>	<i>Virologie moléculaire structur</i>
ESNAULT	<i>Danielle</i>	<i>Chimie Analytique</i>
FAURE	<i>Patrice</i>	<i>Biochimie C</i>
FAURE-JOYEUX	<i>Marie</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie.</i>
FOUCAUD-GAMEN	<i>Jacqueline</i>	<i>Bactériologie-Virologie.</i>
GEZE	<i>Annabelle</i>	<i>Pharmacotechnie Galénique</i>
GILLY	<i>Catherine</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
GUIRAUD	<i>Pascale</i>	<i>Biologie cellulaire</i>
GROSSET	<i>Catherine</i>	<i>Chimie analytique</i>
HININGER-FAVIER	<i>Isabelle</i>	<i>LBSO-Biochimie C</i>
KRIVOBOK	<i>Serge</i>	<i>Botanique-Cryptogamie</i>
MORAND	<i>Jean-Marc</i>	<i>Chimie thérapeutique</i>
NICOLLE	<i>Edwige</i>	<i>Chimie organique</i>
PERA	<i>Marie-Hélène</i>	<i>Chimie organique</i>
PEYRIN	<i>Eric</i>	<i>Chimie Analytique Alimentaire</i>
PINEL	<i>Claudine</i>	<i>Parasitologie</i>
RAVEL	<i>Anne</i>	<i>Chimie Analytique</i>
RIBUOT	<i>Diane</i>	<i>Physio. Pharmaco</i>
RICHARD	<i>Jean-Michel</i>	<i>Chimie Toxico-Ecotoxicologie</i>
RIONDEL	<i>Jacqueline</i>	<i>Physiologie Pharmacologie</i>
TAILLANDIER	<i>Georges</i>	<i>Chimie organique</i>
VILLEMMAIN	<i>Danièle</i>	<i>Physique Pharmacie</i>
VILLET	<i>Annick</i>	<i>Chimie analytique</i>

Aux membres du jury,

Madame le Professeur R. GRILLOT, Présidente de jury, Madame le Docteur P. LECLERCQ, qui m'honorent de leur présence dans ce jury et ont accepté de consacrer un peu de leur temps précieux pour examiner ce travail,

Madame le Docteur C. PINEL, Directrice de thèse, qui m'a apporté aide, conseils et encouragements, et a passé beaucoup de son temps pour relire et corriger ce travail,

Monsieur le Docteur D. ROUGIER, Maître de Stage, pour ses conseils et sa présence dans ce jury,

j'exprime mes plus vifs remerciements.

A mes parents, pour leur présence et leur soutien pendant ces six années d'études,

A mon frère, à mes amis, pour leurs encouragements,

A Cédric, pour son soutien et sa très grande patience...

INTRODUCTION

Avec l'épidémie de SIDA, l'incidence des infections opportunistes a considérablement augmenté. Du fait de la dépression immunitaire causée par le VIH, le profil des infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires, d'incidence négligeable ou de gravité modérée chez les personnes immunocompétentes, a considérablement été modifié chez le malade sidéen. Parmi ces parasitoses, la leishmaniose viscérale a, au cours de ces vingt dernières années, eu une prévalence plus importante, et des controverses concernant l'opportunité de cette parasitose entre les équipes européennes et américaines n'ont pas encore permis d'adopter une position catégorique et consensuelle.

Le sujet de cette thèse consiste à étudier l'évolution épidémiologique de la leishmaniose viscérale dans le bassin méditerranéen, et à comprendre comment le SIDA et d'autres conditions d'immunosuppression, augmentent le risque de développer la maladie chez les patients infectés.

Cette parasitose est causée par des protozoaires du genre *Leishmania* et transmise par les insectes du genre *Phlebotomus*. Elle était connue bien avant l'épidémie de SIDA, puisqu'elle est relatée depuis le début du siècle. Elle évolue de manière endémique dans de nombreux pays du monde, où elle touche préférentiellement des populations pauvres, particulièrement les enfants.

Pourtant, depuis une quinzaine d'années, dans les pays développés du sud de l'Europe, et notamment en France, ce sont les malades atteints par le VIH qui sont les plus touchés. Cette maladie parasitaire connaît une évolution particulière au cours du SIDA, différente de celle des pays en voie de développement. Cette co-infection engendre des difficultés spécifiques en terme de diagnostic et de traitement. On peut donc considérer la co-infection *Leishmania* / VIH comme une réelle menace, particulièrement dans le sud-ouest de l'Europe.

Certains agents médicamenteux sont connus depuis de nombreuses années, mais malgré les progrès techniques en matière de galénique, les molécules les plus efficaces présentent encore des toxicités marquées, ce qui rend délicat le traitement des malades co-infectés. Mais la découverte des anti-rétroviraux a permis une restauration partielle des fonctions du système immunitaire des patients, ouvrant ainsi une perspective d'amélioration de leur condition.

Aujourd'hui, la leishmaniose viscérale n'est pas reconnue officiellement comme maladie opportuniste du SIDA. Pourtant, une modification de la définition du SIDA, permettrait une prise de conscience de l'importance de cette parasitose, améliorerait sa prise en charge, et favoriserait la mise en place de moyens de prévention plus étendus et plus efficaces.

Quels sont les critères épidémiologiques et immunologiques permettant de considérer la leishmaniose viscérale comme une véritable maladie opportuniste ?

Quelle va en être l'évolution, face à l'augmentation de la population VIH / SIDA ?

Quels sont les moyens préventifs disponibles à l'heure actuelle ?

Cette problématique fait actuellement l'objet de débats et de discussions dont nous relaterons les principaux arguments et résultats, d'ores et déjà disponibles.

I / LA LEISHMANIOSE VISCERALE :

1 LES DIFFERENTES FORMES DE LEISHMANIOSE :

La leishmaniose peut présenter chez les humains trois formes différentes, avec des manifestations cliniques très diverses.

Tout d'abord, la **leishmaniose cutanée** (LC) produit des ulcères cutanés, parfois nombreux, sur les parties exposées du corps. Malgré une guérison souvent spontanée, cette forme peut générer des lésions importantes (81). Après un traitement efficace, la LC induit une immunité contre une éventuelle re-infection par les mêmes espèces. Les formes cutanées de la leishmaniose sont les plus fréquentes et représentent 50 à 75% des nouveaux cas. Il existe une forme appelée **leishmaniose cutanée diffuse** (LCD), qui ne guérit jamais spontanément et tend à récidiver après un traitement.

La **forme cutanéomuqueuse** (LCM), elle, produit des lésions pouvant conduire à une destruction extensive et défigurante des muqueuses du nez, de la bouche ou de la gorge. La chirurgie représente alors une part importante du traitement.

Enfin la **leishmaniose viscérale** (LV), également connue sous le nom de kala-azar, est la forme la plus sévère de la maladie, qui, si elle n'est pas traitée, peut entraîner une mortalité proche de 100%. Elle est caractérisée par une fièvre irrégulière, une perte de poids, une anémie, et une hépato-splénomégalie. C'est elle qui sera le sujet majeur de notre travail.

2 HISTORIQUE:

Tout au long du XIXe siècle survinrent des épidémies relatées sous le nom de **kala-azar** ou de **fièvre dum-dum** (= fièvre noire, misère noire, fièvre fatale). Le doute plana un certain temps au sujet de l'étiologie de l'infection (les premiers auteurs évoquaient une forme de paludisme), jusqu'à l'année 1903 où **Sir William LEISHMAN**, du corps de santé britannique, étudia les parasites mis en cause. En novembre, le genre *Leishmania* fut créé pour ces nouveaux protozoaires (53).

Sur la côte sud de la Croatie, la leishmaniose humaine et canine est rapportée depuis 1931 (70). Après cette date, le nombre de cas a décliné dans cette région et depuis les années 1950, les cas n'étaient rapportés que sporadiquement, certainement grâce aux aspersions massives d'insecticides anti-malariques (70). Mais de nouveau, aujourd'hui, l'incidence augmente de façon incontestable dans cette région.

La LV est également présente depuis de nombreuses années sur l'**île de Malte**, puisqu' elle était appelée localement « marda tal-bicca » (maladie de la rate), bien avant l'identification du parasite par LEISHMAN en 1903 et avant le premier diagnostic de LV à Malte en 1911. La LV était la seule forme de leishmaniose rapportée localement entre 1946 et 1983 (37) et c'est en 1948 que le plus grand nombre de cas (207) a été rapporté. L'incidence annuelle a ensuite décliné (2 à 19 cas par an depuis les années 1980), grâce à l'efficacité des mesures prises dans les années 1950 (37).

Par ailleurs, la LV zoonotique, causée par le protozoaire *Leishmania infantum*, est connue pour être endémique en **Sicile** depuis 1909 (21).

Quant au nord de la Tunisie, des cas isolés de LV y sont régulièrement rapportés depuis la mise en évidence du premier cas en 1903 (18).

3 EPIDEMIOLOGIE DE LA LV HUMAINE DANS LE BASSIN MEDITERRANEEN :

3.1 Géographie de la LV :

La répartition géographique de la leishmaniose est limitée par l'incapacité des insectes vecteurs à survivre dans des régions froides (6).

Aussi, **88 pays dans le monde** (fig. 1) sont touchés par la maladie sous ses trois formes, sur quatre continents (l'Océanie n'est pas touchée), ce qui représente **14 millions de personnes** (ce chiffre inclue les cas symptomatiques et asymptomatiques) (47, 63).

Cela représente : le sud de l'**Europe**, l'**Afrique**, certains pays de l'est (notamment la Croatie (70)), l'**Inde** (qui est le foyer le plus important actuellement), l'**Asie**, et l'**Amérique latine**. Les pays touchés sont historiquement regroupés sous le nom d'Ancien Monde (Europe, Orient, Asie, Afrique) et de Nouveau Monde (continent américain). Parmi ces pays, 16 sont des pays industrialisés et 72 des pays en voie de développement, dont 13 font partie des moins développés (63).

Certains d'entre eux sont actuellement sujets à des épidémies de LV : l'**Inde**, le nord-est du **Brésil**, le sud-est du **Soudan**. Par ailleurs, la maladie est endémique en Europe, dans les

pays du pourtour méditerranéen : France, Espagne, Portugal, Italie, Sicile, Grèce, et aussi à Malte (37).

Les cas observés aux USA sont pour la plupart des cas importés ; les populations du Nord de l'Europe et des autres régions non endémiques sont infectées par *Leishmania* de manière occasionnelle, par exemple lors de voyages touristiques dans les pays Méditerranéens (37).

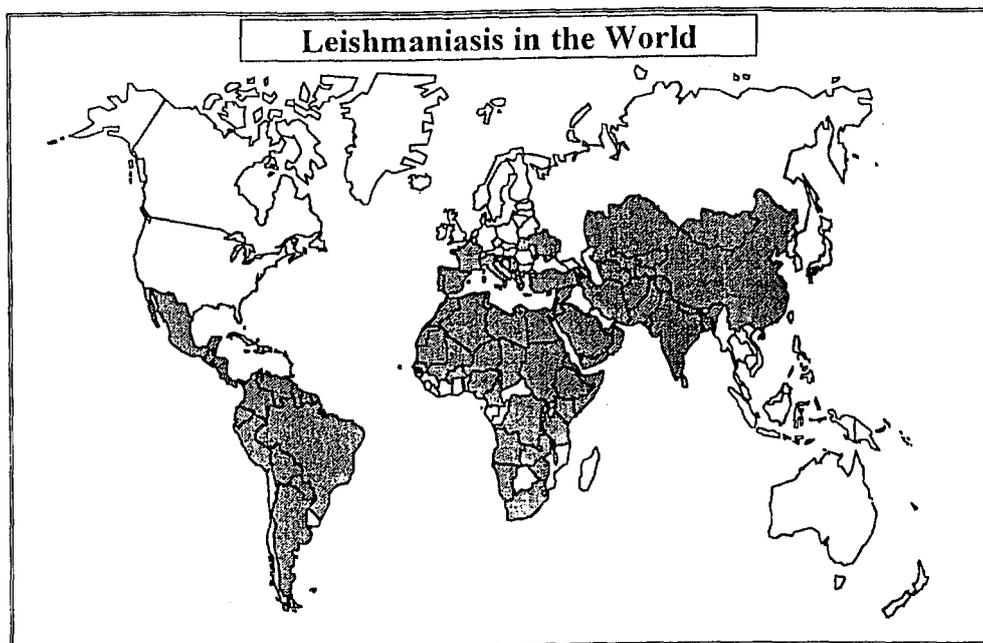


Figure 1 – La leishmaniose dans le monde. D'après les données de l'OMS (32).

◆ En France, la leishmaniose à *L. infantum* est endémique dans le sud, depuis la frontière espagnole jusqu'à celle de l'Italie (71) ; elle touche particulièrement les régions **Languedoc-Roussillon, Provence-Côte d'Azur et Corse** (12). Dans la zone marseillaise, 150 cas de LV ont été répertoriés de 1985 à 1992, soit 11 à 24 cas par an (43).

Une étude rétrospective portant sur la période 1933-1994 (12) a également permis de recenser, dans les **Cévennes**, 157 cas de leishmaniose humaine, dont 123 cas de LV (78 %). Ce foyer de leishmaniose est localisé sur le versant méridional du Massif Central, depuis l'Ardèche jusqu'aux monts de l'Espinouse.

Les 123 cas de LV se répartissent de façon non homogène depuis 1933 (fig.2) : faible jusqu'en 1971 (un à deux cas par an, avec une période sans aucun cas signalé entre 1938 et 1947), leur fréquence est multipliée par dix depuis 1975 (de deux à dix cas par an). Les incidences annuelles moyennes pour ces deux périodes sont respectivement de 0.039 (1933-1972) et 0.24 (1973-1993) pour 100 000 habitants. Dans 106 cas, le lieu précis de

contamination a pu être déterminé ; il se situait dans le **Gard** pour 45.2 % des cas, dans l'**Hérault** pour 35.8 %, en **Ardèche** (12.4 %), en **Lozère** (3.8 %) et en **Aveyron** (2.8 %).

Les départements de l'**Ardèche**, du **Gard** et de l'**Hérault** sont les plus fréquemment touchés, avec des incidences annuelles moyennes de l'ordre de 0.10 à 0.20 pour 100 000 habitants.

◆ **Le cas soudanais** quant à lui, est compliqué par une malnutrition concomitante sévère, et dans certains villages la mortalité a atteint 50 %. Localement, on parle de « maladie tueuse » (47).

◆ **En Tunisie**, dans une étude réalisée en 1993 (17), BOURATBINE *et al.* ont constaté que la maladie était distribuée surtout aux étages bioclimatiques sub-humides et semi-arides. Le nombre de cas le plus élevé était observé dans le gouvernorat de Kairouan, situé au centre du pays.

La leishmaniose viscérale est donc un problème de santé publique majeur dans plusieurs régions du monde.

3.2 Les chiffres :

On estime à 12-14 millions le nombre de cas de leishmaniose à travers le monde, toutes formes confondues (32) mais la **population à risque** est estimée à **350 millions** de personnes (47).

D'après l'OMS (79), le nombre de **nouveaux cas** de LV est de **500 000 par an**, dont 90 % dans les 3 régions suivantes : Bengladesh / Inde / Népal ; Soudan / Ethiopie / Kenya et dans le nord du Brésil (25, 47).

Chaque année, la majorité des cas est associée **aux épidémies**, surtout au Soudan (et en Inde) : suite à la **guerre civile de 1989 à 1994**, le **Soudan**, qui compte moins d'un million d'habitants, a été touché par une épidémie dans une province proche du Nil (35, 46, 47). Médecins sans Frontières a estimé que la maladie avait fait environ 100 000 morts. Des études ont montré une incidence de 38.5 / 1000 entre 1991 et 1993 dans le village d'Umsalala à l'est du Soudan (1430 habitants). (ce chiffre incluait à la fois les cas de LV confirmés et ceux diagnostiqués rétrospectivement, sans confirmation parasitologique.)

De plus, **une épidémie sévère sévit depuis 1997** dans l'est du pays (32) ; l'un des centres de traitement rapporte une moyenne de 700 cas par mois.

Concernant les zones endémiques, la plus forte prévalence enregistrée a été de 1 à 10 pour 1000 personnes, et différentes sources (5, 6) estiment le nombre de morts à 1000-5000 par an. Malheureusement, on peut considérer que ces chiffres sont sous-estimés, surtout dans les régions endémiques, car la déclaration n'est pas obligatoire dans de nombreux pays.

3.3 Les populations atteintes :

3.3.1 Répartition par sexe :

Il semble ne pas exister de différence réelle entre les hommes et les femmes (25, 28). La plus grande fréquence des cas rapportés chez les hommes reflèterait, plutôt qu'une plus grande sensibilité, leur plus grande exposition aux phlébotomes ou même, dans certaines sociétés, une plus grande importance accordée à la vie des hommes (25).

3.3.2 Répartition par âge :

L'âge de survenue de la maladie varie sensiblement avec l'espèce parasitaire en cause (61). Ces espèces différant selon les régions, l'âge de survenue de la LV symptomatique varie de la même façon, selon la géographie.

De ce fait, elle survient à tout âge dans les foyers indiens et de l'Afrique sub-saharienne (où sévit *Leishmania donovani*). Les individus touchés sont les enfants de plus de dix ans ou les jeunes adultes, souvent des jeunes hommes que le travail amène dans des régions habitées par les phlébotomes (79).

Inversement, elle est considérée comme une maladie de l'enfant dans certains pays du pourtour méditerranéen, où sévit *L. infantum* (d'où le nom donné à cette espèce). Ainsi, dans les pays du Maghreb, la maladie est essentiellement infantile : plus de 90 % des malades ont moins de 5 ans (61).

Cependant, dans les pays du sud de l'Europe, le profil d'âge a changé et la maladie est devenue également une maladie de l'immunodéprimé (cf partie II).

3.4 Une augmentation des cas :

Une augmentation de l'incidence de la maladie a été rapportée durant les dix dernières années, dans plusieurs pays méditerranéens où la maladie est endémique (70).

Plusieurs facteurs de risque liés au comportement, à l'environnement, ou au développement, permettent d'expliquer cette augmentation (24, 31) :

- tout d'abord, lorsque les terres agricoles sont rares, l'émigration de populations vers les plaines tropicales et l'installation de ces populations en zone d'endémie, où les risques de transmission sont très élevés ;
- ensuite, le développement de nouveaux projets agricoles ou industriels, comme la construction de routes, la recherche pétrolière, les activités agricoles, l'irrigation ou l'urbanisation de certaines zones, les activités militaires... qui occasionnent non seulement des changements environnementaux, mais aussi un afflux de population dans des zones à risque, accroissant le risque de contact avec les vecteurs naturels.
- on peut y ajouter la réduction ou l'achèvement des campagnes de pulvérisation d'insecticides pour la lutte contre le paludisme. Après le succès des plans de lutte, plusieurs pays ont fait face à de graves résurgences en raison de l'interruption du programme.
- des éléments socio-politiques entrent également en jeu (70) :
 - En Croatie, il a été observé une augmentation des cas durant la guerre (1992-1995) et dans la période d'après guerre. Une alimentation pauvre en quantité et en qualité, ainsi que de moins bonnes conditions de vie, peuvent en effet affecter le statut immunologique de la population et augmenter le risque de développer la maladie ; à souligner aussi, une augmentation du nombre de chiens infectés.
 - Dans le sud du Soudan, la famine, la guerre civile et les changements écologiques ont précédé une épidémie massive de LV à *L. donovani* ; l'incidence de la LV est actuellement en augmentation dans le nord du pays.
 - L'absence de cas en Cévennes de 1938 à 1947 peut être rapportée aux difficultés du diagnostic clinique et biologique en temps de guerre (12).
- mais l'augmentation des cas de LV est également due à l'évolution des techniques biologiques de diagnostic : amélioration de la sensibilité et de la spécificité de détection au fil des années (12).
- un facteur de risque nouveau est associé à cette évolution : celui des pathologies entraînant une immunodépression ; en Europe, l'augmentation des LV à *L. infantum*

est essentiellement due à la co-infection avec le virus du VIH ; cela expliquerait l'accroissement du nombre de cas observés depuis les années 1983-1985 dans les foyers français des Alpes Maritimes et de la région marseillaise. Cette particularité distingue ces foyers d'autres foyers méditerranéens demeurés à dominante infantile, comme ceux de l'Afrique du Nord. Nous traiterons cet aspect en deuxième partie.

Concernant l'évolution de la situation en France, le foyer cévenol apparaît comme un foyer d'endémie ancienne, datant au moins de 1933, et présentant une recrudescence des cas depuis les années 1970 (fig.2) (12). Les cas humains dans cette région ont été plus fréquemment des cas de LV (78 %). Quelle que soit la forme clinique, l'espèce en cause a toujours été *L. infantum*.

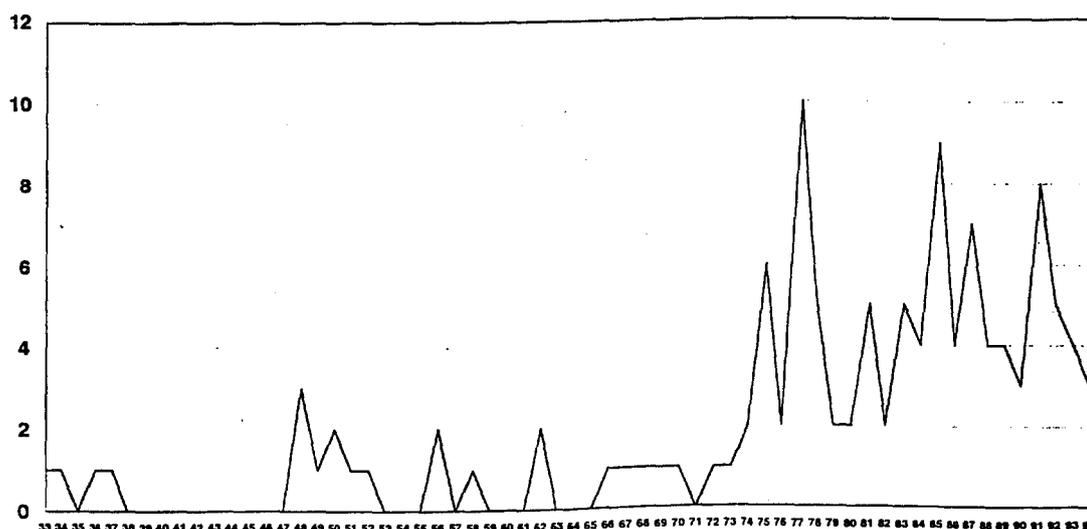


Figure 2 – Répartition annuelle des cas de leishmaniose viscérale humaine dans le foyer cévenol (12).

Au cours des dernières années, on a donc vu apparaître une recrudescence des cas, commune aux trois principales zones endémiques du Sud de la France (**Languedoc-Roussillon, Provence-Côte d'Azur et Corse**), avec une nette prédominance du foyer provençal : 531 cas en 64 ans, soit 8.3 cas par an. Les Alpes maritimes quant à elles, présentent un niveau d'endémicité tout à fait comparable à celui du foyer cévenol, tant par le nombre de cas cumulés que par l'incidence annuelle moyenne.

Contrairement à la tendance observée dans les régions précédentes, à Malte l'incidence des cas de LV est en déclin depuis une vingtaine d'années (de 2.8 pour 100 000 en 1980 à 1.6 pour 100 000 en 1998) (45). Ce déclin est attribué à l'urbanisation de l'île ainsi qu' à l'efficacité des mesures employées, visant à éliminer les chiens errants et infectés, et à traiter efficacement la maladie humaine.

4 LE PARASITE :

La maladie sous ses 3 formes est causée par plus de 25 espèces de *Leishmania*, transmises à différents hôtes par 30 espèces d'insectes hématophages, appelés **phlébotomes** (47).

Les *Leishmania* sont des protozoaires intracellulaires obligés ; la leishmaniose viscérale, en particulier, est due à la réplication du parasite dans les macrophages du système réticulo-endothélial de certains mammifères.

4.1 Les *Leishmania* ont un cycle de vie dimorphique :

Ils se présentent à leurs hôtes successifs sous 2 stades morphologiques distincts : les **promastigotes** et les **amastigotes**.

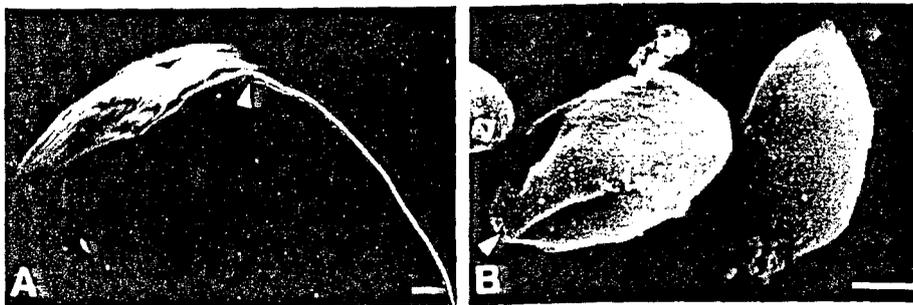


Figure 3 – Promastigote (A) et amastigotes (B) de *Leishmania amazonensis* examinés par microscopie électronique à balayage. Barres : 1 µm (9).

4.1.1 Les promastigotes :

Ce sont des formes extracellulaires, mobiles grâce à leur flagelle, qui vivent dans le tube digestif des insectes hématophages piqueurs (les phlébotomes) jusqu'à maturité.

Ils présentent un corps fuselé, de 5 à 20 μm de long et de 1 à 4 μm de large, prolongé par un flagelle dont la taille peut aller jusqu'à 20 μm (9).

Sur des préparations spéciales de Wright et Giemsa, on peut distinguer le kinétoplaste (partie spécialisée de la mitochondrie qui en contient l'ADN), dont la position est spécifique des promastigotes (entre le noyau et la base du flagelle).

4.1.2 Les amastigotes :

C'est la forme que l'on retrouve à l'intérieur des macrophages des mammifères parasités, au sein de vacuoles appelées parasitophores (VP).

A ce stade, la taille du *Leishmania* atteint seulement 4 μm de long et 2 μm de large (9).

Malgré leur nom, les amastigotes sont eux aussi munis d'un flagelle, mais celui-ci est très court et ne dépasse pas le corps cellulaire. Leur kinétoplaste est le plus souvent situé à côté du noyau.

Un troisième stade parasitaire a été identifié : le paramastigote. Mais la position de ce morphotype dans le cycle biologique des *Leishmania* n'est pas encore bien connue. Il ne semble pas nécessaire à l'obtention de formes virulentes (9).

4.2 Les différentes espèces :

4.2.1 Le genre *Leishmania* comporte environ 25 espèces :

L. donovani et *L. infantum* sont les deux principales espèces responsables de LV dans le monde (fig.4 et 5) (38).

L. donovani sévit sur le continent indien, le territoire asiatique (Yémen, Arabie Saoudite jusqu'en Chine) et dans les régions de l'Afrique de l'est (Kenya et Soudan), tandis que *L. infantum* est impliqué dans le bassin méditerranéen, en Afrique sub-saharienne, en Amérique du Sud, en Asie centrale et en Chine ; il est aussi appelé *L. chagasi* sur le continent américain (28, 61, 78).

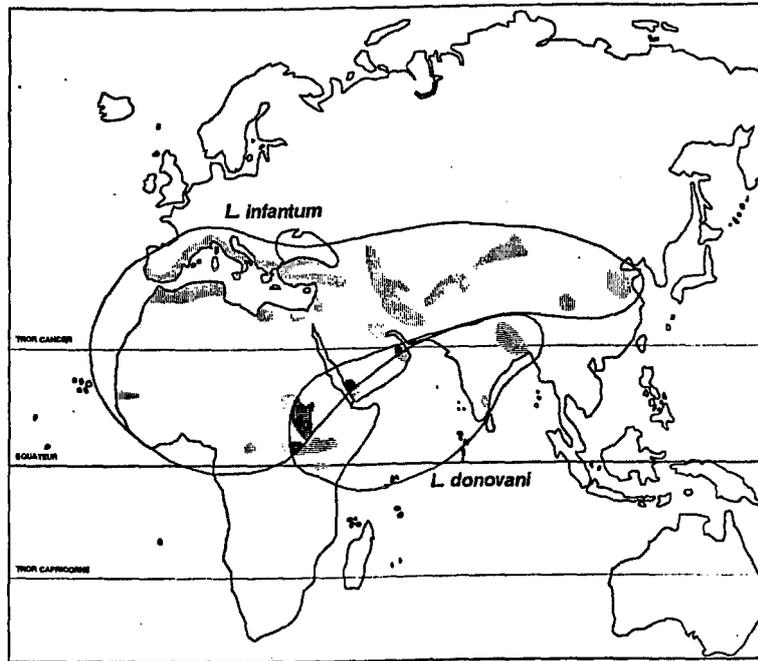


Figure 4 – distribution dans l’Ancien Monde de la leishmaniose viscérale (zones hachurées) (10). Les limites se rapportent aux aires d’extension de *Leishmania donovani* et de *Leishmania infantum*, qui se superposent en partie.

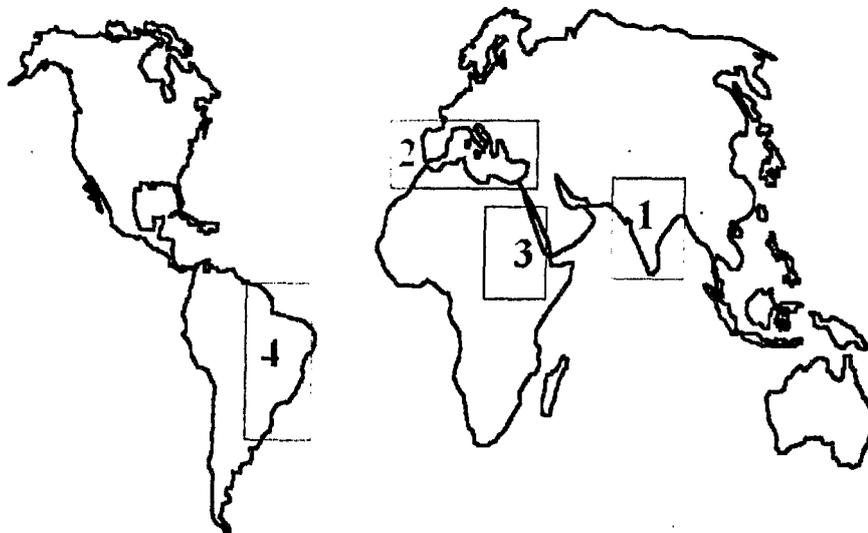


Figure 5 - Les quatre foyers endémiques majeurs de leishmaniose viscérale dans le monde et les principales espèces parasitaires majoritaires (Estimations du nombre de cas d’après les données de l’OMS, 1998 (38)).

1. Péninsule indienne (*Leishmania donovani*) et Chine (*Leishmania infantum* et *Leishmania donovani*) : 200 000 cas estimés. 2. Bassin méditerranéen (*Leishmania infantum*) : 1 000 cas estimés. 3. Afrique de l’Est (*Leishmania donovani*) : 5 000 cas estimés. 4. Amérique du Sud (*Leishmania chagasi*) : 3 000 cas estimés.

4.2.2 Les zymodèmes :

La méthode la plus employée pour étudier la variabilité des espèces de *Leishmania* en général, et de *L. infantum* en particulier, est l'analyse enzymatique. Cette technique est un outil taxonomique très utile, qui a largement contribué à une meilleure compréhension de l'épidémiologie de la leishmaniose ; elle a permis la description de différents zymodèmes, différenciés grâce à l'électrophorèse isoenzymatique de 15 enzymes parasitaires.

Les zymodèmes impliqués dans la LV varient selon la géographie et le type de population touchée : **dans le pourtour méditerranéen**, l'agent causal habituel de la LV canine et humaine est *L. infantum* **MON-1**. **Toutefois, 16 autres zymodèmes** ont été décrits chez les sujets immunocompétents, selon la nomenclature proposée par le Laboratoire d'Ecologie Médicale de Montpellier (7).

En général, et selon la distribution géographique de la maladie, **chaque espèce ou sous-espèce de *Leishmania* est responsable d'une forme clinique particulière** (61) : tandis que certains sont exclusivement responsables de la forme **viscérale**, (MON-27, MON-28, MON-72, MON-77, MON-98, MON-187), ou **cutanée** (MON-11, MON-24, MON-29, MON-33, MON-78, MON-111), d'autres peuvent causer à **la fois la forme viscérale et la forme cutanée** (MON-1, MON-34, MON-80, MON-189) (7).

Toutefois cette règle n'est pas stricte et connaît des exceptions, surtout dans le cas des patients immunodéprimés.

Une étude rétrospective portant sur les dix dernières années a montré que **MON-1 est responsable de LV dans 90% des cas et de LC dans 20% des cas** (7).

Une étude rétrospective effectuée dans les Cévennes (12) a recensé les cas de leishmaniose (quelle que soit la forme), entre 1933 et 1994 ; le parasite a été isolé et caractérisé par isoélectrofocalisation chez 66 patients sur 157 cas diagnostiqués (42 %). Dans tous les cas, il s'agissait de *L. infantum*, dont seuls deux zymodèmes étaient présents : **MON-1** (90 %) et **MON-29** (10 %).

En effet, dans le foyer cévenol et celui des Alpes Maritimes, c'est *L. infantum* **MON-1** qui prédomine dans les formes viscérales et **MON-29** dans les formes cutanées, mais il est responsable de LV chez les patients VIH +.

Le zymodème MON-1 est donc le plus courant dans les pays du pourtour méditerranéen (12) ; c'est également le zymodème présent chez le chien, qui en constitue le réservoir. Aussi, contrairement aux résultats obtenus dans les populations immunodéprimées, les

zymodèmes impliqués se présentent avec une faible variabilité chez les sujets immunocompétents (8).

4.3 Le cycle :

Comme la plupart des parasites, les leishmanies possèdent une grande capacité d'adaptation au cours de leur cycle biologique, ce qui leur permet de coloniser des habitats variés, caractérisés par des températures, des pH et des compositions très différentes. Ainsi, une variation des paramètres pH et température, lors du passage insecte-vecteur → hôte-mammifère, pourrait influencer la différenciation promastigote → amastigote (9).

Trois cycles ont été identifiés (8) :

- **Le cycle zoonotique sylvestre :**

Il se déroule entre les animaux sauvages et les phlébotomes, impliquant l'homme de manière ponctuelle, lorsqu'il pénètre dans la forêt.

- **Le cycle zoonotique rural :**

C'est le plus fréquent des trois. Les animaux domestiques sont contaminés par la proximité avec les animaux sauvages, et constituent alors de nouveaux réservoirs pour les leishmanies, amenant l'homme au contact du parasite.

- **Le cycle urbain anthroponotique :**

Dans ce cycle, l'homme est lui-même le réservoir. La maladie peut donc être transmise d'homme à homme par l'intermédiaire des phlébotomes ou, dans le cas des co-infections, par le partage de seringues entre utilisateurs de drogues intraveineuses (cf partie II).

Chacun de ces cycles a des implications épidémiologiques et préventives différentes, et met en jeu des espèces particulières :

- **la maladie causée par *L. infantum* est zoonotique** et le réservoir est constitué par le chien, accessoirement par certains canidés sauvages (61).
- **la maladie causée par *L. donovani* est, elle, anthroponotique** et l'homme constitue le seul réservoir du parasite. *L. donovani* est probablement un parasite plus virulent que *L. infantum*.

Comment se déroulent les cycles pour les parasites *Leishmania* ?

→ Le cycle zoonotique rural (fig.6) :

Les *Leishmania* sont inoculées à l'hôte mammifère (humains et autres animaux) durant le repas sanguin d'un phlébotome, sous la forme promastigote. Malgré leur sensibilité aux facteurs de l'immunité de l'hôte (système du complément, phagocytes), dans la peau les promastigotes pénètrent dans les macrophages locaux, où ils sont protégés de ces facteurs. Une fois dans les macrophages, les parasites se transforment en amastigotes intracellulaires, capables de vivre dans les macrophages pendant une longue période (79).

A l'intérieur des cellules-hôtes, les parasites peuvent rester dans la peau et donner la LC, ou disséminer dans le système réticulo-endothélial pour causer la LV.

Les amastigotes des macrophages infectés sont ensuite repris lors du repas sanguin par un phlébotome non infecté, et c'est dans le tube digestif de l'insecte qu'ils se transformeront en forme infestante promastigote.

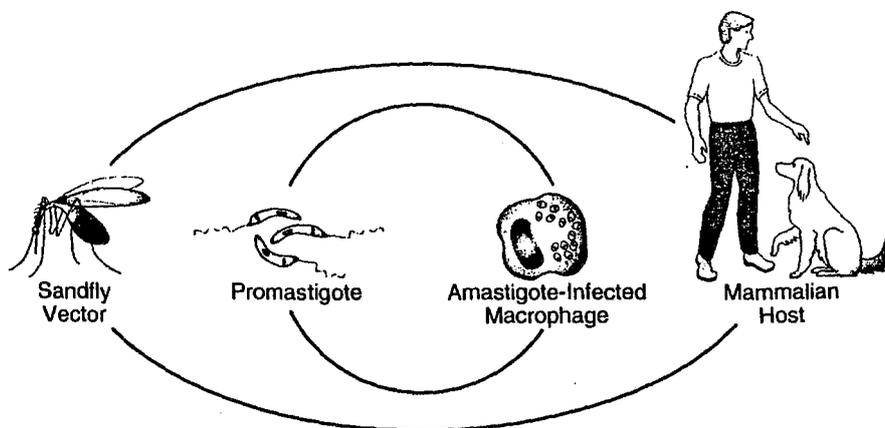


Figure 6 – Cycle zoonotique des *Leishmania* : les parasites sont transmis au mammifère par piqûre d'un insecte vecteur sous la forme promastigote. Ils séjournent alors chez l'hôte infecté sous la forme amastigote et infectent ensuite d'autres vecteurs lors d'un nouveau repas sanguin (79).

→ **Le cycle anthroponotique :**

Parmi les nombreuses espèces de *Leishmania* capables d'entraîner la maladie chez les humains, seulement 2 peuvent participer à ce cycle (toujours par piqûre d'un phlébotome) : *L. tropica* pour la LC et *L. donovani* pour la LV (7).

D'ailleurs, le cycle parasitaire de *L. donovani* est considéré comme **strictement anthroponotique** : l'homme est en effet pratiquement la seule espèce retrouvée régulièrement infestée en zone d'endémie ; exceptionnellement, d'autres mammifères ont été décrits comme porteurs de façon isolée : chacals, rongeurs (29).

4.4 Mode de vie parasitaire :

C'est principalement par reproduction asexuée que se propagent les *Leishmania*.

4.4.1 Croissance et migration des leishmanies dans le tube digestif des phlébotomes :

Les phlébotomes femelles peuvent s'infester pendant leur repas sanguin, mais l'ingestion de forme infestante n'aboutit pas forcément à la formation de promastigotes infectieux pour les mammifères. En effet, **chaque espèce de *Leishmania* infeste préférentiellement une ou plusieurs espèces de phlébotomes** et les interactions entre le vecteur et le parasite, qui régissent le développement des stades parasitaires, sont très spécifiques.

C'est dans le tube digestif du phlébotome qu'a lieu la différenciation des amastigotes en promastigotes (9) :

- elle se fait par division active.
- il existe deux voies de différenciation.
- les promastigotes formés s'accumulent dans le tube digestif du phlébotome et migrent vers les pièces buccales, à partir desquelles ils seront transmis aux hôtes mammaliens lors d'un repas sanguin ultérieur.

4.4.2 Transmission à l'hôte mammalien :

Les promastigotes sont inoculés lors de la piqûre d'un phlébotome femelle, au niveau du tissu conjonctif du derme. Au cours de cette opération, 10 à 100 promastigotes sont injectés conjointement à de la salive. Celle-ci semble contenir des substances favorisant l'établissement de l'infection (9).

C'est dans le tissu dermique que se trouvent les cellules phagocytaires mononucléées ou macrophages résidents. Ce sont les premières et les principales cellules de l'hôte auxquelles se lient initialement les promastigotes, avant d'être internalisés.

4.4.3 Formation de la vacuole parasitophore et différenciation des promastigotes en amastigotes :

Les macrophages vont ensuite procéder à l'internalisation des parasites, qui se retrouvent dans des vacuoles intracellulaires appelées phagosomes. En quelques heures, ceux-ci vont migrer vers le centre cellulaire et se modifier pour donner de véritables organites appelés **vacuoles parasitophores (VP)**. A l'intérieur, le pH diminue progressivement, suite à la fusion de compartiments d'endocytose tardifs (9). De ce fait les VP, très riches en enzymes lysosomales fonctionnelles, sont considérées comme des phagolysosomes (9).

Dans ce compartiment cellulaire phago-endo-lysosomal, les promastigotes se différencient en amastigotes et / ou se multiplient. Le temps nécessaire à cette transformation semble variable selon les espèces de *Leishmania* (entre 3 et 7 jours).

Les VP ont une morphologie très différente selon l'espèce de *Leishmania* qu'elles hébergent. La plupart des leishmanies vivent dans des vacuoles individuelles et dans ce cas, un macrophage infecté peut contenir de très nombreuses VP.

4.4.4 Progression de l'infection chez les mammifères (9) :

Le mode de dissémination des leishmanies dans l'organisme mammalien n'est pas connu de façon formelle. Toutefois, on privilégie les hypothèses suivantes :

- les macrophages très infestés se rompent et libèrent les formes amastigotes, qui sont capturées de manière très efficace par les macrophages sains environnants.
- ces amastigotes, contrairement à la plupart des micro-organismes pathogènes, sont acidophiles et résistent aux enzymes lysosomales (9), pour des raisons encore

inconnues. Ils sont donc d'une part, moins aptes à stimuler une flambée oxydative et d'autre part, mieux équipés au cas où celle-ci serait déclenchée. Ainsi, ils sont mieux adaptés à l'environnement lysosomal et leur établissement au sein des cellules hôtes est favorisé.

On ne connaît toujours pas clairement la façon dont les parasites se propagent au sein de l'organisme (dissémination au niveau de la peau, colonisation d'organes profonds (foie, rate, moelle osseuse)). Mais il se peut que la biologie des *Leishmania*, qui n'est pas encore parfaitement connue, soit étroitement liée au type et à l'état d'activation des macrophages hôtes.

4.5 Virulence :

Elle varie selon les espèces et les sous-espèces, mais aussi selon la région du monde où sévit le parasite. Par exemple, la plupart des humains immunocompétents infectés par *L. infantum* développeront seulement une maladie sub-clinique, ce qui leur confèrera une immunité contre les *Leishmania* (25) ; c'est particulièrement le cas pour *L. infantum* dans son cycle zoonotique en Europe.

En revanche, en Afrique et en Inde, où sévit le parasite anthroponotique *L. donovani*, la maladie est souvent franche, particulièrement durant les épidémies.

De plus, il est maintenant admis qu'il existe une variabilité selon les espèces en terme de sensibilité aux traitements.

5 LE VECTEUR :

5.1 Généralités :

Tous les vecteurs de leishmaniose sont des **phlébotomes**, ce qui explique l'intérêt qu'ils suscitent depuis de nombreuses années. Au sein de la famille des *Psychodidae*, ils constituent la sous-famille des *Phlebotominae* qui comporte actuellement 700 espèces environ.

Les phlébotomes sont des diptères de petite taille (2 à 5 mm). Ils possèdent un corps grêle et allongé, ainsi que des ailes, recouverts d'une fine pilosité. Seules les femelles sont hématophages et constituent le vecteur de transmission de la leishmaniose. Certains transmettent également la bartonellose et diverses ARBOviroses (ARthropod BOrn Virus) (57).

5.2 Répartition géographique et saisonnière :

Les phlébotomes sont largement répandus dans le monde, partout où règne une température assez élevée pour leur permettre d'entrer en activité, au moins pendant une période de l'année. Ils sont abondants en **zone tropicale et subtropicale**. A l'intérieur d'une même région, l'importance des populations varie avec l'altitude. Ainsi, chaque type de paysage (désert, savane, forêt) a ses propres espèces de phlébotomes.

Dans les pays tropicaux, on observe des phlébotomes toute l'année, alors que dans les zones modérément chaudes, il intervient dans la vie de cet insecte, une phase de repos et d'adaptation à la période hivernale, appelée diapause (57). Ainsi, dans les pays du pourtour méditerranéen, la transmission par les phlébotomes semble avoir lieu de façon saisonnière, préférentiellement durant les mois les plus chauds (25, 44).

C'est le genre *Phlebotomus* qui est vecteur des leishmanies en **Europe**, mais aussi en Afrique, en Inde et en Asie (79). **En France**, les 2 espèces vectrices sont *Phlebotomus ariasi* en milieu rural et *Phlebotomus perniciosus* en milieu péri-urbain (62). Ce dernier est largement majoritaire dans de nombreuses zones, comme à Malte où il représente 94 % de la population de phlébotomes (37).

5.3 Habitudes de vie et comportement :

Les phlébotomes ont des moeurs nocturnes : ils commencent à s'agiter à la tombée du jour, si la température est assez élevée (19-20 °C) et s' il n'y a pas de vent (<1 m/sec). Certaines espèces sont attirées par la lumière, ou l'intérieur, d'autres préfèrent l'extérieur. Les phlébotomes se déplacent en vol court, avec des arrêts fréquents. Leur rayon maximal de déplacement est d'environ 1 km. Dans la journée, ils se cachent dans des endroits retirés, sombres et humides ; de nombreuses espèces affectionnent les terriers.

5.4 Nutrition :

En règle générale, le repas sanguin (qui dure de 30 secondes à 5 minutes) est indispensable à la maturation des oeufs, qui se développent au fur et à mesure de la digestion. Entre les repas sanguins, les mâles et les femelles se nourrissent de jus sucrés ; on a montré que le fructose était le principal sucre recherché et qu'il était peut-être indispensable à la maturation des leishmanies (57).

Les femelles, selon les espèces, se nourrissent sur les oiseaux, les reptiles, les batraciens ou les mammifères. **En général, celles qui piquent l'homme sont également zoophiles, ce qui explique leur rôle dans la transmission des zoonoses comme les leishmanioses.**

Chez l'homme, les parties exposées aux piqûres sont les parties découvertes du corps (visage, cou, main, pied) ; chez les animaux, ce sont les zones moins velues (museau, oreilles).

5.5 Reproduction et cycle :

Contrairement aux moustiques, le phlébotome ne pond pas ses oeufs dans l'eau mais dans des gîtes humides, riches en matières organiques, comme les trous des murs, les clapiers ou les terriers de rongeurs (62).

Au total, le développement de l'oeuf au stade adulte dure 35 à 60 jours et la durée de vie des adultes dépend de la température et de l'humidité ; en moyenne les femelles vivent de deux semaines à deux mois.

5.6 Le couple phlébotome / Leishmania :

Il existe une **spécificité zoologique** relativement étroite au niveau du couple leishmanie-phlébotome (57), chaque espèce de leishmanie possédant un spectre d'hôtes relativement étroit (Tableau I).

Genres	Sous-genres	Espèces incriminées	Espèces de <i>Leishmania</i> transmises
<i>Phlebotomus</i>	<i>Paraphlebotomus</i>	<i>alexandri</i>	<i>L. donovani</i>
	<i>Synphlebotomus</i>	<i>martini</i>	<i>L. donovani</i>
	<i>Larrousius</i>	<i>perniciosus, ariasi, perfilewi, neglectus, langeroni, longipes, pedifer chinensis</i>	<i>L. infantum</i>
	<i>Adlerius</i> <i>Euphlebotomus</i>	<i>argentipes</i>	<i>L. infantum</i> <i>L. donovani</i>

Tableau I - Sous-genres et principales espèces de Phlébotomes impliqués dans la transmission de *L. infantum* et *L. donovani*, dans l'Ancien monde (57).

6 LES RESERVOIRS :

6.1 Généralités :

Les leishmanioses sévissent dans les foyers endémiques, où coexistent l'insecte-vecteur et le mammifère-réservoir, nécessaires au développement du parasite (29). Pour qu'il y ait transmission à l'homme, il faut que la niche écologique du vecteur intègre à la fois celle de l'homme et celle d'un réservoir (29).

La pathogénicité du parasite envers l'animal réservoir est particulière : en effet, elle résulte d'un équilibre entre le protozoaire et les mécanismes de défense de l'organisme qui l'héberge.

Un vrai réservoir doit pouvoir permettre la survie du parasite jusqu'à la prochaine saison de transmission, et être infestant pour le vecteur ; pour cela, le parasite doit se trouver au niveau de la peau (saine ou lésée) du mammifère ou de son sang. Un mammifère, dans le cycle du parasite, peut donc jouer le rôle d'hôte ou de réservoir (29).

Les infections sont qualifiées de **zoonotiques** lorsque les **animaux** servent de réservoirs et **d'anthroponotiques** lorsque les **humains** servent de réservoirs (7). La transmission est **rurale et péri-urbaine** pour la leishmaniose zoonotique et **urbaine** pour la forme anthroponotique (7).

Contrairement à *L. donovani*, dont l'homme constitue le principal réservoir (29), **c'est essentiellement le chien qui est impliqué dans le cas de *L. infantum* (région méditerranéenne)**, surtout les chiens domestiques, bien que des canidés sauvages puissent également être infestés : loup, renard (des cas ont été décrits en France, au Portugal, en Italie) (11), chacal (en Iran, Iraq, et au Kazakhstan).

6.2 Les chiens :

Dans des régions isolées comme l'île de Malte en méditerranée, le chien domestique est le seul réservoir connu (37).

En fait, les chiens jouent le rôle de réservoir dans environ 20 % des cas totaux de LV (34) ; l'enzoote canine est donc importante. Ainsi en Europe, comme dans de nombreuses régions du monde où la LV est causée par *L. infantum* et où les chiens sont très nombreux, cela représente un important problème médical et vétérinaire mais également socio-économique (12).

6.3 Symptômes chez le chien :

Chez les chiens symptomatiques on peut essentiellement observer une dermatite autour des yeux et du nez, un gonflement au niveau des ganglions lymphatiques poplités, une pelade disséminée, une conjonctivite, une perte de poids, des oedèmes et une hépatosplénomégalie (78).

6.4 Epidémiologie chez le chien :

En France, les foyers d'enzoote canine sont essentiellement répartis dans le sud du pays, formant un triangle dont le sommet correspond au nord des départements de l'Ardèche et de la Drôme, et la base au littoral méditerranéen, de la frontière espagnole à la frontière italienne (29). Ils se situent entre le niveau de la mer et environ 800 m d'altitude (62).

C'est dans la région **Languedoc-Roussillon** que la prévalence de l'affection canine est maximale, puisqu'elle compte 6 à 10 % des chiens examinés (29). La transmission y est assurée par *P. ariasi*. En région **Provence-Côte d'Azur**, l'affection est caractérisée par une prévalence élevée en zone péri-urbaine surtout, où le vecteur est essentiellement

P. perniciosus. Le foyer de leishmaniose humaine des **Cévennes** est, par ailleurs, localisé préférentiellement à la strate de la chênaie-mixte (71 % des cas de LV), ce qui correspond à l'aire d'enzootie canine maximale (12).

La maladie a progressé en fréquence et sur le plan géographique (29), puisqu'elle est apparue dans les zones d'urbanisation périphérique des grandes villes (zones dites « rurbanisées »). Aussi, dans le foyer cévenol, l'augmentation du nombre de cas peut être reliée à un facteur socio-culturel : développement des meutes de chiens de chasse, augmentation des chiens domestiques, impliquant un accroissement du nombre de chiens de garde et de compagnie et ainsi une extension du réservoir canin (12).

Par ailleurs, il est extrêmement difficile de recenser de façon exhaustive tous les chiens atteints de leishmaniose sur le territoire. On peut simplement dire que le nombre des cas augmente mais le nombre de chiens aussi... Quoi qu'il en soit, le dépistage sérologique au cours d'enquêtes prospectives en zone d'enzootie, révèle **qu'un chien séropositif sur deux est asymptomatique** et qu'il n'y a **pas d'âge, de sexe, ou de race plus atteint** (62).

Alors que faire de ces chiens ? Seront-ils un jour malades ? Servent-ils de réservoirs ?

Certains chercheurs (62) distinguent deux types d'évolution possible après la piqûre du phlébotome : les chiens A développent la maladie après une longue période de séropositivité. Les chiens B sont des asymptomatiques séropositifs qui guérissent spontanément et négativent leur sérologie. Les chiens A participeraient à la transmission, les chiens B ne joueraient aucun rôle. Cependant, certains auteurs ont démontré que les chiens asymptomatiques infectaient les phlébotomes d'élevage.

Des techniques sérologiques plus spécifiques sont nécessaires pour différencier, dans l'avenir, les profils des chiens malades, des chiens porteurs asymptomatiques et des chiens sains.

6.5 Un problème de santé publique :

Dans la région centrale d'Israël, des cas de LV canine et infantile ont été rapportés depuis 1994, alors qu'aucun cas autochtone n'avait été rapporté durant les 30 années précédentes. Une étude préliminaire sur la distribution actuelle de la LV canine dans cette région (11) a montré qu'une proportion importante de chiens étaient séropositifs (11.5 %) dans deux des villages étudiés. Vingt-huit pour-cent des chiens ne montraient aucun signe clinique. Mais le taux d'infection dans cinq des villages avoisinants n'était que de 1 %.

La maladie semble avoir émergé depuis peu dans cette zone, et on ignore si le parasite a été réintroduit ou s'il a continuellement été présent mais à taux bas (11). Cette distribution

par spots a également été observée en Italie (44). Les raisons en sont inconnues et pourraient dépendre de facteurs spécifiques écologiques (11).

Néanmoins, la découverte de cas de LV à proximité des grands centres urbains comme Jérusalem ou Tel Aviv pose un véritable problème de santé publique.

Dans ces villages, les chiens infestés appartiennent à des populations de classe sociale moyenne à sub-moyenne, les chiens sont gardés dehors mais ils sont bien nourris, vaccinés, et surveillés par des vétérinaires de façon annuelle, ce qui les différencie des régions endémiques du Nord-Est d'Israël où la maladie est établie dans des villages ruraux, avec une population à niveau socio-économique plus bas et une surveillance vétérinaire et médicale bien moindre (11).

En fait, les chiens et / ou les hommes peuvent être infestés à partir des chacals par les phlébotomes, soit lorsque les animaux sauvages entrent dans les villages chercher de la nourriture, soit lorsque les chiens domestiques sortent dans les zones non cultivées des villages avoisinants (11). Concernant la progression de la LV dans certaines régions, il ne faut donc pas négliger l'importance d'autres animaux sauvages vecteurs (11).

Dans la région Méditerranéenne, la prévalence de la LV canine varie considérablement (1 à 37 %) et paraît fluctuer avec le temps, l'infection apparaissant dans certaines régions et disparaissant dans d'autres. Cependant, les estimations concernant cette prévalence devraient certainement être revues à la hausse, puisque les chiens peuvent rester séronégatifs et asymptomatiques pendant plusieurs mois avant l'apparition d'anticorps anti-leishmanies et de symptômes cliniques.

A Malte, la diminution de l'incidence de la LV est attribuée à l'éradication des chiens errants sur l'île.

On voit ici qu'il est important de trouver des **solutions adéquates, rapides et efficaces**, pour traiter les chiens susceptibles de participer à la transmission de la maladie.

7 MODE DE TRANSMISSION A L'HOMME:

7.1 Par piqûre d'une femelle phlébotome infestée :

C'est le mode de transmission le plus courant chez les patients immunocompétents. Dans l'histoire de la maladie, il y a deux possibilités : soit le sujet vit en zone endémique, et la maladie peut alors être rapidement soupçonnée ; soit il a effectué un voyage en zone endémique quelques années auparavant, et le diagnostic est parfois plus difficile à établir, puisqu'on a observé des délais allant jusqu'à huit ans entre le voyage et l'apparition des symptômes. En effet, on suspecte rarement une leishmaniose chez les sujets ne résidant pas en zone endémique (6).

7.2 Autres modes de contamination :

Quelques cas transfusionnels ont été rapportés en 1993 (28, 30), pour lesquels le diagnostic a été tardif lorsque le malade n'avait pas séjourné en zone d'endémie.

La transmission congénitale est rare (28, 30).

7.3 Facteurs de risque pour la transmission des *Leishmania* :

Dans les pays d'Europe touchés par la LV, certains facteurs peuvent augmenter le risque de contamination (8) :

- les conditions d'habitation : vivre dans une maison avec un jardin implique plus de risques que de vivre en appartement.
- Posséder un ou des chien(s) représente aussi un risque augmenté.
- Dans les zones péri-urbaines, aucune profession particulière n'a été identifiée comme facteur de risque.

8 IMMUNOLOGIE DE L'INFECTION A LEISHMANIA :

8.1 Généralités :

L'inoculation à l'hôte d'un parasite du genre *Leishmania* aboutit à la mise en jeu de mécanismes complexes, combinant l'immunité naturelle (non spécifique) et l'immunité acquise (spécifique avec mémoire) (61).

Comme pour d'autres infections, les individus ayant fait une leishmaniose viscérale ou une infection asymptomatique développent classiquement une mémoire immunitaire spécifique et résistent à la ré-infection. Il existe également des défenses immunitaires par réactions croisées, efficaces dans le contrôle de l'infection secondaire par des souches plus virulentes du parasite (61).

L'immunité anti-leishmanienne est médiée par les lymphocytes T, les anticorps ne jouant aucun rôle protecteur contre ce pathogène à développement intra-cellulaire. Mais de façon typique au cours de la maladie, les patients développent des taux d'anticorps importants, spécifiques et non spécifiques du parasite (79). Ainsi, on observe une hypergammaglobulinémie liée à une activation polyclonale ; les immunoglobulines G et M sont les plus élevées.

8.2 Dichotomie de la réponse immunitaire :

Les mécanismes font intervenir des interactions multidirectionnelles mettant en jeu plusieurs types cellulaires. En plus des contacts cellule-cellule, une grande partie de ces interactions est liée aux médiateurs de communications intercellulaires que sont les cytokines / chimiokines. Celles-ci interviennent à la fois dans les mécanismes de résistance naturelle, de guérison, mais aussi dans le développement de la forme viscérale de la maladie (61).

Les mécanismes de résistance ou de sensibilité à l'infection parasitaire ont largement été étudiés dans le modèle murin (61), à propos duquel il existe une littérature très abondante. En effet, les souris se révèlent être d'excellents modèles, non seulement pour l'étude de la réponse à *Leishmania*, mais aussi pour la compréhension générale des réactions aux agents pathogènes à développement intra-cellulaire (61).

Aussi bien chez les souris que chez les hommes, les cellules T et en particulier les lymphocytes CD4+ (ou lymphocytes T helper (Th)), jouent un rôle crucial dans la défense anti-leishmanienne (61). Or, immunologiquement, la LV s'accompagne d'une diminution de l'immunité cellulaire spécifique de *Leishmania* et d'une baisse du nombre de ces lymphocytes Th (64). De plus, dans certaines maladies comme la leishmaniose, ceux-ci présentent une hétérogénéité fonctionnelle (59). En effet, on peut observer deux types de maladie extrêmement différents, selon les populations cellulaires mises en jeu. Ceci est illustré par les études expérimentales utilisant des souris dites susceptibles (BALB / c), et d'autres résistantes (C57BL / 6) (59) ; la différence entre ces deux souches de souris transgéniques réside dans le fait qu'elles produisent des cytokines appartenant à des profils immunitaires différents.

Ainsi, chez les souris sensibles, la maladie évolue progressivement et de manière fatale, alors que le même parasite entraîne, chez les souris résistantes, une simple inflammation locale et contrôlée.

Ces observations ont permis à MOSMANN *et al.* (59) de décrire deux populations de cellules T helper, appelées Th1 et Th2, se différenciant nettement l'une de l'autre par le profil des lymphokines sécrétées après stimulation *in vitro*.

Ainsi, il est actuellement clairement établi que le contrôle de l'infection à *Leishmania* chez les souris dépend du développement d'une **réponse de type Th1**, dont les cytokines activent les mécanismes leishmanicides des macrophages (6, 59). Ces cytokines sont : l'interféron- γ (IFN- γ), l'interleukine-2 (IL-2), l'interleukine-12 (IL-12), et les facteurs de nécrose des tumeurs (TNF- α). A l'inverse, le développement d'une **réponse de type Th2** (prédominance de cytokines comme l'interleukine-4 (IL-4) et l'interleukine-10 (IL-10)) favorise la dissémination du parasite.

Cette expression séparée Th1 ou Th2 de cytokines est présente à la fois dans les tissus et dans le serum (75).

En fait c'est l'IFN- γ , en synergie avec le TNF- α , qui active les mécanismes leishmanicides du macrophage, notamment l'induction de la synthèse de l'oxyde nitrique synthétase, à l'origine de la production de NO, toxique pour le parasite intracellulaire *Leishmania* chez la souris. Toutefois, dans les leishmanioses humaines, le rôle du NO comme mécanisme leishmanicide est controversé (61).

8.3 Interactions entre les cytokines :

Les deux populations de cellules Th1 ou Th2 peuvent interagir l'une sur l'autre, par l'intermédiaire des cytokines sécrétées. Ainsi, la réponse de défense Th1 peut être inhibée par les effets suppresseurs des cytokines de type Th2 (75). En effet, l'infection *in vitro* de macrophages murins ou humains par *Leishmania* supprime la production de l'IL-12 et favorise l'expression du TGF- β et de l'IL-10 (61, 75). Ces deux dernières cytokines sont de puissants suppresseurs de la fonction macrophagique et de la production de cytokines par les cellules Th1 (61). De plus, sous l'action du TGF- β et de l'IL-10, les macrophages humains infectés par *L. donovani* deviennent moins sensibles aux effets activateurs de l'IFN- γ (61).

On sait que les cellules Th1 sont capables d'entraîner l'extension des deux types cellulaires Th1 et Th2, alors que les Th2, elles, ne provoquent que leur propre développement (59). D'un autre côté, il a été montré que l'IFN- γ (produit par les Th1) bloque la prolifération des cellules Th2 de manière très efficace, alors qu'il n'a aucun effet sur la prolifération des cellules Th1 (59). En retour, l'IL-10 a été caractérisée pour sa capacité à supprimer la sécrétion de cytokines des cellules Th1, mais non Th2 (59). Ces interactions sont donc très complexes.

On peut simplement dire que les populations cellulaires Th1 et Th2 sont chacune équipées de mécanismes de régulation négative contre la prolifération du groupe opposé (59). En conséquence, une perturbation de l'équilibre Th1 / Th2, et la prépondérance de l'une de ces populations, conduit à une polarisation de la réaction immunitaire vers l'un ou l'autre des profils ; des études montrent que ce sont essentiellement les quantités relatives d'IL-4 ou d'IL-12 au commencement de la réponse immunitaire, qui décident de la tendance de la réponse vers un profil Th1 ou Th2 (59).

8.4 La réponse immunitaire chez l'homme :

De manière générale, l'interprétation des différentes études de la réponse immune au cours des leishmanioses doit se faire de façon prudente (61). La dichotomie Th1 / Th2, clairement établie dans le modèle murin, est controversée dans les leishmanioses humaines, bien que des données indirectes suggèrent que cet équilibre Th1 / Th2 détermine également le devenir de l'infection chez l'homme (61). Par analogie au modèle murin, on admet donc que, durant sa phase active, la LV est caractérisée chez l'homme par une réponse immunitaire de type Th2, qui se transforme en réponse Th1 après traitement et guérison (61).

En effet, après stimulation par des antigènes parasitaires, on observe de façon caractéristique une absence de réponse proliférative des cellules mononucléées du sang, associée à une absence de production d'IL-2 et d'IFN- γ (61). Une production intense de TNF- α a également été observée chez des patients malades. Ces taux se normalisent après un traitement efficace (64).

A l'inverse, L'IL-12 joue un rôle clé dans le développement de l'immunité cellulaire, en induisant les cellules T naïves vers une différenciation en cellules Th1 et en induisant la production d'IFN- γ (47).

De plus, dans l'étude de SUNDAR *et al.* (75) (1997), chez 29 patients indiens dont le traitement avait échoué, les taux d'IFN- γ étaient 67% plus bas et ceux d'IL-4, 2 fois plus hauts que chez les 32 patients qui n'avaient jamais été traités. Face à cette observation, il est tentant de spéculer que les effets combinés d'un taux bas d'INF- γ et d'un taux haut d'IL-4 peuvent influencer la résistance aux traitements ou la rechute de l'infection viscérale (75).

On voit donc que chez l'homme, les réponses des cellules T en terme de cytokines sont plus complexes, et sont polarisées de façon moins nette que chez la souris. De plus, ces réponses diffèrent selon les syndromes induits et les espèces parasitaires en cause (47). Néanmoins, l'IFN- γ semble jouer un rôle important dans la guérison de la maladie humaine, et fait de l'IL-12 une interleukine attractive, pouvant potentiellement servir d'adjuvant dans la vaccination ou la thérapie contre la maladie (47).

Bien que les mécanismes génétiques impliqués dans l'immunorégulation soient, là encore, plus complexes que chez la souris, on sait qu'il existe une susceptibilité génétique aux différentes formes de leishmaniose (47).

8.5 Immunologie dans les cas de LV asymptomatique :

Comme nous l'avons vu, le développement de la LV est précédé par la disparition des réponses de prolifération cellulaire et par la production d'IFN- γ . A l'inverse, les individus qui restent asymptomatiques, doivent maintenir un niveau élevé de réponses cellulaires aux antigènes du parasite (61). Ainsi ces sujets, sans avoir aucune manifestation clinique, présentent généralement des tests cutanés positifs. Ces cas pourraient être à l'origine des formes patentes ultérieures, si le statut immunologique du sujet venait à changer (immunodépression iatrogène pour greffe, ou SIDA).

8.6 Stabilité des réponses Th1 et Th2 :

Une meilleure compréhension de la réponse immunitaire aux pathogènes intracellulaires en général, et à *Leishmania* en particulier, permettrait de déterminer l'intérêt de certaines thérapeutiques, comme le développement d'un vaccin (47).

En effet chez l'homme, de nombreuses maladies, y compris les maladies auto-immunes, sont caractérisées et potentiellement causées par cette dualité des populations cellulaires Th, en Th1 ou Th2 (59). De ce fait, il serait souhaitable de pouvoir rétablir un équilibre immunitaire chez un individu donné, et il est de première importance de savoir si cette polarité est réversible ou non (59), c'est à dire si une réponse Th2 peut être renversée en Th1.

Les discordances à ce sujet ont rapidement été résolues par un rapport, qui décrivait une relation étroite entre le délai qui précédait cette mutation de populations cellulaires T et le côté irréversible du phénotype (59). La polarité d'une réponse paraît donc aujourd'hui difficile à renverser et aucun protocole n'a été décrit, permettant de renverser en Th1, une réponse Th2 installée depuis longtemps (59).

9 LES SYMPTOMES :

Nous développerons ici uniquement les symptômes de la leishmaniose viscérale chez l'adulte immunocompétent.

9.1 Facteurs à prendre en compte :

Les formes cliniques de l'infection à *Leishmania* dépendent à la fois (79) de la réponse immunitaire de l'hôte à l'infection, et des caractéristiques intrinsèques des différentes espèces de *Leishmania*.

♦ **En effet, l'état du système immunitaire de l'hôte détermine si l'infection sera clinique ou subclinique ; si la maladie sera viscérale, cutanée ou cutanéomuqueuse ; si la guérison sera spontanée ; si les lésions seront localisées ou diffuses ; si la réponse au traitement sera complète ou partielle (24).**

Et, bien qu'aucune forme clinique ne soit caractéristique d'une espèce, il existe de façon statistique des aspects plus particulièrement fréquents selon l'espèce responsable, *L. donovani* ou *L. infantum*. Les fréquences estimées sont (28) :

- une hépatomégalie dans 98 % des cas avec *L. donovani*, et dans 65 % des cas avec *L. infantum*.
- des atteintes cutanées dans seulement 8 % des cas avec *L. donovani* et dans 29 % des cas avec *L. infantum*.

♦ **De plus, le tropisme est différent selon les espèces** : *L. donovani* et *L. infantum* sont toutes deux viscérotropes, contrairement à d'autres espèces dermatotropes, qui provoquent des leishmanioses cutanées (28).

La fréquence de certains symptômes est par conséquent reliée à l'espèce en cause, à l'hôte, ou aux deux, et varie dans chaque grand foyer (28). Ainsi, en Afrique de l'Est, on retrouve plus souvent des éruptions cutanées, des adénopathies et des atteintes des muqueuses.

9.2 Temps d'incubation :

La période entre l'exposition au phlébotome infesté et l'apparition des symptômes peut aller de dix jours à presque trois ans. Chez les sujets immunocompétents, la durée d'incubation la plus fréquente est de **deux à huit mois** (7, 25, 79).

9.3 Les manifestations cliniques :

Contrairement à la LV associé au VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), la présentation clinique de la maladie chez les patients immunocompétents est assez caractéristique, et l'évolution de la maladie se déroule dans les quelques semaines à quelques mois qui suivent la contamination (6).

L'intensité de la réaction de l'hôte à la piqûre varie selon l'espèce de phlébotome en cause, mais le site d'inoculation des promastigotes est généralement inapparent.

L'évolution de la maladie se fait en deux temps :

♦ Il y a tout d'abord la **phase d'invasion**, qui débute brutalement avec une fièvre anarchique et forte (se différenciant rapidement des accès palustres car elle résiste aux antimalariques) mais un état général et un appétit bien conservé, du moins au début. On observe également une splénomégalie progressive et importante ; le malade éprouve une sensation de ballonnement et l'abdomen est augmenté de volume.

A ce niveau, une éventuelle amélioration peut égarer le diagnostic ; c'est également à ce stade que l'on peut faire le diagnostic différentiel de la typhoïde ou de la brucellose.

◆ Ensuite vient la **phase d'état**, qui est d'autant plus précoce que la phase d'invasion a été marquée et brutale. Dans la plupart des cas, la fièvre diminue légèrement à 38.5°C, et s'accompagne d'une asthénie, d'une anorexie et d'un amaigrissement. Peuvent alors s'ajouter d'autres signes fonctionnels : toux sèche, douleurs abdominales avec ou sans diarrhée, épisodes hémorragiques.

L'examen est caractéristique et décrit un sujet fébrile, très amaigri et dont la splénomégalie déforme l'abdomen.

La rate, tout en restant uniforme et ferme à l'examen, augmente de volume très rapidement et peut devenir énorme.

Le foie, dont les fonctions sont conservées, est également hypertrophié. Un ictère peut éventuellement apparaître et constitue un signe de gravité et de mauvais pronostic.

Au niveau de la peau et des phanères : le teint est modifié par l'anémie et éventuellement par un ictère. L'hyperpigmentation, à l'origine du terme « kala-azar » (fièvre noire) et décrite principalement dans le foyer indien, touche surtout le visage, les mains et les pieds. On peut aussi observer une dépigmentation.

La muqueuse digestive est parfois ulcérée (gingivite, stomatite), sans doute suite à la neutropénie (28) ; les lésions intestinales occasionnent alors des diarrhées. On retrouve à ce niveau un infiltrat inflammatoire. On estime qu'au Kenya, jusqu'à 60 % des patients présentent des manifestations intestinales (79) ; une atteinte du tractus digestif est rapportée dans la moitié des cas au Soudan (7) .

L'ascite est un signe tardif, de mauvais pronostic.

Les ganglions sont parfois impliqués. La lymphadénopathie est plus commune en Afrique (24) et dans les cas méditerranéens (6).

Le rein, malgré une légère protéinurie, fonctionne normalement. La présence de complexes immuns témoigne de l'atteinte rénale, et le syndrome néphrotique, qui apparaît tardivement, est considéré comme une complication.

Les autres organes sont rarement atteints. Le système nerveux n'est qu'exceptionnellement touché et les signes cardiovasculaires sont souvent une conséquence de l'anémie (28).

En revanche, de récentes publications (50) mettent en évidence les manifestations pulmonaires de la LV. Elles peuvent être de deux types : celles propres à la LV (toux sèche

et persistante, pneumopathie interstitielle, pleurésie exsudative lymphocytaire), et surinfections dues au staphylocoque ou au pneumocoque (50).

9.4 Les manifestations biologiques :

Les réactions biologiques sont d'abord celles de tout sujet face à une agression : syndrome inflammatoire, augmentation du $TNF\alpha$, fièvre (28).

Dans les LV, on observe spécifiquement une immunodépression cellulaire et une dysprotidémie importante, qui se traduisent par des manifestations telles que :

9.4.1 Modifications hématologiques :

L'**anémie** est importante, normochrome, normocytaire. Conséquence de l'hypersplénisme, voire d'une érythropoïèse pathologique et de désordres immunologiques, c'est un des signes majeurs de la LV.

L'atteinte des lignées blanches précède parfois l'anémie : diminution des polynucléaires et des lignées lymphocytaires, constituant une **leucopénie** (1000 à 2000 cellules / mm^3). La sensibilité des malades parasités aux autres infections est en partie liée à ce déficit en polynucléaires.

Les plaquettes sont également diminuées (rarement en-dessous de 50 000), expliquant les syndromes hémorragiques observés.

L'ensemble leucopénie plus thrombopénie réalise une **pancytopénie**, qui est un des éléments de présomption d'une LV.

La VS est élevée, supérieure à 100 à la première heure. Elle reflète le syndrome inflammatoire et l'hypergammaglobulinémie. On note aussi une augmentation de la protéine C réactive (24, 37).

Les enzymes hépatiques peuvent être élevées (79).

On peut également observer une hypoalbuminémie (24).

9.4.2 modifications histologiques :

Les lésions histologiques observées au cours des leishmanioses présentent un grand polymorphisme lié à la diversité des formes cliniques, à la multiplicité des espèces en cause, et à la variabilité de l'immunité chez l'hôte réceptif (51). La persistance du parasite dans la vacuole parasitophore se traduit, selon les tissus et les prélèvements, soit par la formation de granulomes, qui sont la traduction histologique de l'équilibre complexe 'hôte-agent

infectieux', et au sein desquels le parasite pourra être mis en évidence (51), soit par la visualisation directe des amastigotes, en position typiquement intra-macrophagocytaire, et plus souvent extracellulaire (28).

9.5 Evolution et pronostic :

L'évolution de la maladie peut être progressive (plusieurs mois), mais lors des épidémies, elle est souvent plus aiguë (25).

Les complications sont principalement dues à des infections concomitantes (pneumonie, tuberculose) qui masquent parfois la maladie parasitaire. Ces infections traduisent une plus grande sensibilité des patients atteints de LV vis-à-vis des pathogènes extérieurs, même s'ils sont peu agressifs. Souvent dues à *Pseudomonas aeruginosa* ou *Staphylococcus aureus*, elles touchent environ 60 % des patients. Aussi, sur 640 patients soudanais traités par Médecins Sans Frontières en janvier 1999, 42 % étaient atteints de pneumonie, 14 % de malaria (25).

Quant au pronostic, il est souvent défavorable si la prise en charge du patient n'est pas optimale : en l'absence de traitement spécifique, la maladie est mortelle dans un délai allant de quelques semaines à quelques mois (61). Les accès fébriles se succèdent pendant plusieurs mois, et il y a majoration de la splénomégalie et de l'anémie (qui est fatale si l'hémoglobine est < 60 g/l) (25). Les manifestations hémorragiques (purpura, pétéchies, épistaxis, hémorragies gingivales, digestives...) sont tardives et souvent liées à la thrombocytopénie (79).

En revanche, sous traitement spécifique, les signes cliniques et les paramètres biologiques s'améliorent. Cependant, on note un nombre croissant de non-réponses (primaires ou secondaires) au traitement, de rechutes et de syndromes chroniques diffus (28) ; et malgré la disparition des symptômes, la résolution parasitologique n'est pas toujours atteinte (79).

En conséquence, même lorsque la maladie est traitée, on observe une mortalité variant de 1 à 20 % (61). Le décès est souvent dû aux hémorragies, aux surinfections broncho-pulmonaires, digestives ou septicémiques (6, 61) ; la leishmaniose viscérale tue le plus par surinfections bactériennes.

9.6 Formes asymptomatiques et pauci-symptomatiques:

9.6.1 Leur fréquence :

Elles sont plus fréquentes qu'on ne le supposait (28) : des investigations sérologiques (5) indiquent que seule une minorité d'individus infectés développent une maladie viscérale apparente, associée aux symptômes classiques. On peut donc considérer que l'évolution d'une infection leishmanienne vers la maladie, est un évènement rare par rapport à la fréquence de l'infection asymptomatique (61). En effet, seules 10 à 33 % des personnes infectées développeront finalement la LV, soit environ une sur cinq (7, 73). Selon les études, le ratio '**maladie clinique / patients asymptomatiques**' varie de **1 / 6.5** à **1 / 18.5**.

Un contact homme-parasite n'entraîne donc pas forcément une leishmaniose maladie.

9.6.2 Détection :

Parmi le grand nombre de sujets parasités qui présentent des infections asymptomatiques ou oligo-symptomatiques (qui se résolvent d'elles mêmes), un pourcentage non négligeable n'est pas diagnostiqué en dehors d'enquêtes épidémiologiques.

La détection des cas d'infections asymptomatiques a été initialement réalisée par la mise en évidence d'anticorps spécifiques ; secondairement, l'utilisation d'un test cutané (test de MONTENEGRO) a permis de révéler une proportion élevée (20 à 50 %) d'individus positifs dans l'entourage des cas de LV ou dans les foyers de transmission du parasite ; ainsi en Espagne, 30 % des adultes immunocompétents ont un test positif ; la plupart d'entre eux sont asymptomatiques.

Ces individus ont vraisemblablement été en contact avec le parasite et ils développent une réponse immunitaire cellulaire spécifique vigoureuse (61). On ignore encore s'ils peuvent être à l'origine d'une transmission au phlébotome (28).

9.6.3 Les causes :

Les mécanismes qui déterminent l'évolution d'une infection leishmanienne vers le contrôle de la multiplication du parasite, ou bien vers le développement de la maladie dans sa forme complète, restent encore largement méconnus. Cependant, un certain nombre d'arguments portant sur la virulence du parasite, l'état nutritionnel et immunitaire de l'hôte ainsi que d'autres facteurs environnementaux, ont été rapportés (61). Une prédisposition génétique à développer une infection sévère à *L. donovani* a été clairement documentée chez certaines

souches de souris. Il n'a pas encore été prouvé que le gène responsable de cette susceptibilité gouverne aussi cette prédisposition chez l'être humain (79).

10 LE DIAGNOSTIC :

La meilleure méthode diagnostique est celle qui présente le meilleur compromis entre la sensibilité, la spécificité, le coût et les effets secondaires (17).

Le diagnostic de la leishmaniose, orienté par le tableau clinique et les notions épidémiologiques ou sérologiques, repose sur des arguments parasitologiques (microscopie et culture) complétés, plus récemment, par ceux des techniques de biologie moléculaire (56).

10.1 Arguments d'orientation :

Le tableau clinique complet est évocateur, mais comme nous l'avons vu ce n'est pas toujours le cas, notamment chez l'adulte immunodéprimé ; l'origine géographique du patient ou la notion de séjour en zone d'endémie sont à prendre en considération, tout comme les notions d'immunosuppression ; certains paramètres biologiques peuvent également aider à l'orientation du diagnostic (56).

10.2 Arguments immunologiques :

10.2.1 Recherche d'antigènes solubles :

Elle a été très peu exploitée à des fins diagnostiques (56). Mais certains auteurs ont caractérisé dans la LV, des antigènes de *Leishmania* au sein d'immuns-complexes circulants. Ces antigènes disparaissent assez rapidement sous traitement, d'où un certain intérêt dans le cadre du suivi (56).

10.2.2 Immunité à médiation cellulaire :

Elle est explorée par l'intradermo-réaction (IDR) à la leishmanine ou réaction de **MONTENEGRO** (56). Cette réaction a été standardisée ; non commercialisée en France, elle est disponible auprès de l'Institut Supérieur de la Santé à Rome. Sa positivité est le témoin d'un contact avec le parasite, et peut-être d'un portage asymptomatique. Elle est

négative dans les cas de LV évolutives à *L. infantum* et à *L. donovani* et ne se positive habituellement que plusieurs semaines après la guérison clinique (56). Son apport diagnostique est donc modeste (56) et elle présente surtout un intérêt épidémiologique.

10.2.3 Immunité humorale :

La recherche d'anticorps spécifiques est justifiée dans les cas de LV puisque 95% des patients atteints de LV ont une sérologie positive pour *Leishmania* à des hauts titres (24) ; ainsi, la première étape du diagnostic de la LV repose sur la sérologie (31).

Différentes techniques peuvent être utilisées, et leur intérêt dépend de la méthode employée, mais aussi de l'origine et de la pureté de l'antigène utilisé (17). En raison de possibles réactions croisées avec d'autres infections (parasitaires ou mycobactériennes), mais également de fausses réactions positives, on peut toutefois émettre des réserves dans l'interprétation diagnostique de ces tests (56). De plus, la sérologie reste d'un intérêt modeste dans le suivi post-thérapeutique, des titres très élevés d'anticorps persistant très longtemps (56).

En outre, certaines techniques sont basées sur la détection d'anticorps particuliers : ce sont des anticorps anti-*Leishmania* non protecteurs qui, chez les patients immunocompétents, sont détectables à de hauts taux, à un stade précoce et pendant la maladie, dans 87 à 100% des cas (6, 7). Ces anticorps peuvent persister pendant des années (47). En bref, ils ne protègent pas contre l'infection mais peuvent être utilisés à des fins diagnostiques.

Ainsi, bien que n'apportant pas de certitude diagnostique, la sérologie, approche non invasive, présente cependant un certain intérêt, ne serait-ce que pour justifier de l'indication ou de la répétition des explorations parasitologiques, qui demeurent la référence (56). Les techniques les plus employées sont l'IFI (immunofluorescence indirecte) et l'ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) (1).

◆ **L'hémagglutination indirecte** est peu utilisée car elle manque de sensibilité et de spécificité, un résultat positif devant, selon le fabricant, être confirmé par une autre technique (56).

◆ **L'agglutination directe (Direct Agglutination Test, DAT) sur promastigotes** est habituellement critiquée pour son défaut de spécificité (56). Mais la commercialisation

récente d'une trousse d'agglutination directe (*Leishkit®*, *Lyopharma Bilthoven*, Pays-Bas) sous forme lyophilisée devrait permettre une certaine standardisation et une meilleure conservation notamment en milieu tropical (56). Cette technique est séduisante et a fait ses preuves dans les zones où l'environnement technique et matériel est rudimentaire.

Toutefois, la DAT ne permet pas de distinguer la phase aiguë de la maladie et les formes subcliniques ou guéries de la maladie, car les taux d'anticorps restent élevés pendant plusieurs mois après un traitement (17). Par contre, elle présente un grand intérêt chez les personnes ayant des symptômes cliniques (16). Mais, dans l'optique de le choisir pour l'incorporer dans un arbre décisionnel de référence, des recherches plus poussées sont nécessaires, et sa reproductibilité mérite encore d'être évaluée.

◆ **L'électrosynérèse** est encore appréciée par certaines équipes.

◆ **L'immunofluorescence indirecte (IFI)** est l'une des techniques les plus répandues (56). Elle montre une sensibilité variable : 40, 82, et 90% selon les études (7). Les résultats seraient meilleurs lorsque les antigènes utilisés sont plus proches de l'espèce sévissant dans la zone de contamination. Une trousse est commercialisée par BioMérieux (*Leishmania-spot IF®*).

◆ **Les techniques immuno-enzymatiques** sont très sensibles mais souffrent d'une absence de standardisation. La technique ELISA est considérée comme la plus sensible (6) ; différentes variantes en sont proposées et les évaluations lui prêtent une sensibilité de 72 à 78% (7).

Mais la encore, la sensibilité et la spécificité varient en fonction de l'antigène utilisé. En effet, les méthodes sérologiques utilisant des antigènes « bruts » pour le diagnostic de la LV peuvent montrer une sensibilité et une spécificité faible, particulièrement chez les patients sidéens. Or, il existe un antigène recombinant, le rK-39, dont les anticorps sont spécifiques de *L. donovani* et *L. infantum* et caractérisent la phase active de la maladie chez les patients immunocompétents (49). L'utilisation de cet antigène pour le diagnostic sérologique a été utilisé avec succès en Inde, au Népal, en Ethiopie et au Soudan (81). Les taux d'anticorps anti-rK39 chez les patients VIH- infectés par *L. infantum* ou *L. donovani* diminuent pendant un traitement aux dérivés de l'antimoine ou à l'amphotéricine B (49). Inversement, la plupart des patients qui rechutent ont un taux qui augmente. L'utilité diagnostique et pronostique de rK-39 dans la détection de la LV active a donc été montrée (49).

Ainsi, pour le suivi post-thérapeutique, le titre d'anticorps baissant plus rapidement, les techniques ELISA seraient les mieux adaptées (56).

Une trousse est proposée par *Bordier Affinity Products* (Crissier, Suisse), une autre (ELISA-Melotest-*Leishmania*®) est commercialisée par *Immunotech* (Marseille), une troisième, spécifique de l'antigène K39, par *LMD Laboratories* (Carlsbad, CA-USA).

♦ **L'immuno-empreinte ou Western Blott (WB)** est une technique très sensible mais sa relative lourdeur fait qu'elle intervient seulement comme argument de confirmation. De plus, sa réalisation n'est pas standardisée (56).

La reconnaissance de certains antigènes pourrait avoir une valeur diagnostique : les bandes de 14 et / ou 16-18 kDa sont présentes dans la leishmaniose à *L. infantum* et auraient pu constituer de bons marqueurs mais elles sont également retrouvées dans la population asymptomatique à IDR positive. L'association de la bande de 18 kDa avec celles de 21, 23 et 31 kDa semble plus intéressante, car elle est retrouvée, hormis chez les sidéens, dans tous les cas testés de leishmanioses à *L. infantum*, viscérales ou cutanées. Une étude a également retrouvé la présence de la bande 17kDa chez des patients immunocompétents et chez d'autres, immunodéprimés. Cette bande disparaissant après traitement, les auteurs lui ont attribué une valeur pronostique (56).

Ainsi, quelques observations montrent que l'immuno-empreinte serait un témoin plus fidèle de l'évolution de la maladie (atténuation, disparition, apparition de bandes).

→ **Pour améliorer la qualité des méthodes diagnostiques sérologiques**, l'OMS recommande l'association de deux ou plusieurs techniques sérologiques et l'utilisation d'antigènes « préparés au laboratoire », à partir de souches locales, d'isolement récent (56). Toutefois, les techniques sérologiques présentent certaines limites et aucun test sérologique n'est complètement spécifique de la LV (17).

10.3 Arguments parasitologiques :

La visualisation du parasite revêt un caractère fondamental pour parvenir à une certitude diagnostique et constitue un pré-requis pour l'évaluation du traitement, quelle que soit la forme de la maladie (7, 76). Son succès est conditionné par la qualité des prélèvements.

La sensibilité limitée des techniques diagnostiques conventionnelles recommande l'utilisation d'un examen microscopique des prélèvements effectués avec au moins une technique d'isolement (culture) (7).

10.4 Examen microscopique des prélèvements :

La coloration la plus adaptée à la recherche de leishmanies sur frottis est le May-Grünwald-Giemsa (56). Compte tenu de la petite taille des parasites, la lecture microscopique doit se faire à un fort grossissement. L'examen doit être effectué par une personne qualifiée et exige un examen minutieux car la densité parasitaire peut être très faible. Sa réalisation est primordiale pour avoir des arguments diagnostiques positifs rapides, mais sa sensibilité n'est pas absolue et ne permet pas une caractérisation spécifique de l'espèce parasitaire.

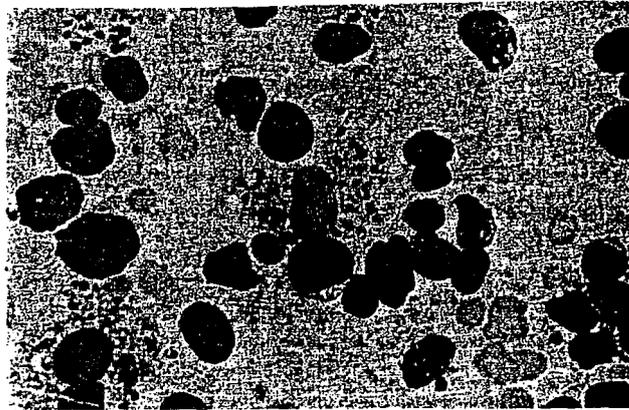


Figure 7 - Prélèvement de moelle osseuse montrant les amastigotes intra-cellulaires à l'intérieur des phagocytes mononucléés. Les microorganismes extra-cellulaires ont probablement été relargués durant la préparation. Coloration Giemsa, $\times 630$ (74).

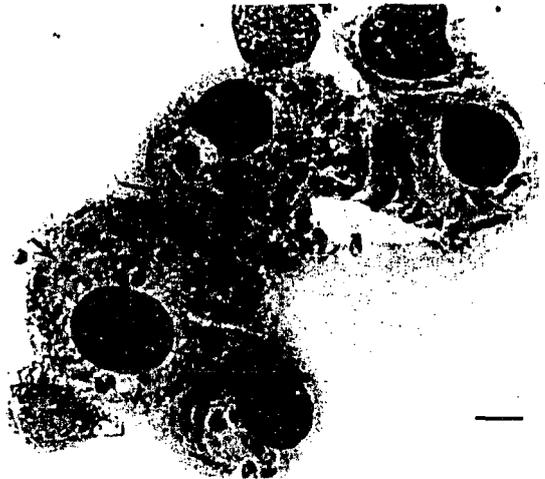


Figure 8 - Amastigotes intra-cellulaires dans une lignée cellulaire U937 proche des macrophages humains. Coloration Giemsa. Barre = 10 μm (32).

10.5 Culture :

C'est une des techniques à laquelle on attribue la plus grande sensibilité. Elle est utilisée à des fins diagnostiques (56). C'est un complément indispensable permettant :

- de rendre plus sensible le diagnostic parasitologique : après une période d'incubation dans un milieu spécialisé, avec des conditions optimales, on peut observer par microscopie des promastigotes dans le liquide surnageant ;
- d'identifier précisément l'espèce (étude du profil isoenzymatique, sondes d'ADN) ;
- de tester éventuellement la sensibilité de la souche isolée aux médicaments disponibles.

Cependant, des imprécisions et des interrogations persistent en matière d'optimisation des conditions et des milieux de culture, apparemment variables en fonction des souches. Le classique milieu NNN est très utilisé. Une culture n'est déclarée négative qu'après 4 à 5 semaines et le plus souvent, la culture est positive dès les premiers contrôles. Malheureusement, la culture et la mise en culture nécessitent des précautions et parfois du matériel approprié (étuve réfrigérée dans certains pays) ; cette technique n'est donc valable que dans des laboratoires spécialisés (6).

Malgré ces restrictions, la culture reste un outil diagnostique non négligeable (56).

10.6 Prélèvements effectués :

Dans la LV, le premier examen demandé est la biopsie de moelle. La rate contient également de nombreux parasites, mais pour des raisons de sécurité, elle n'est pas souvent biopsiée et la splénectomie est rarement réalisée (51).

10.6.1 Prélèvements de moelle osseuse :

L'aspiration ou la biopsie de moelle et sa culture sont considérées comme la procédure de choix, et sont les plus utilisées, aussi bien dans le diagnostic initial que dans l'évaluation d'un traitement ou le suivi des rechutes (6). Parfois, le seul examen microscopique direct des prélèvements de moelle ne réussit pas à établir le diagnostic (6). L'isolement du parasite par culture est donc recommandé parallèlement à l'examen microscopique. La sensibilité de ces prélèvements dépend beaucoup de la charge parasitaire. Le milieu de culture est, lui aussi,

primordial. Selon plusieurs auteurs, la sensibilité des cultures effectuées à partir de prélèvements de moelle varie de 40 à 95% (7).

Cette méthode est considérée comme une procédure simple et qui entraîne moins de risques pour le patient (7). La ponction se fait au sternum ou à l'épine iliaque postérieure (56). En cas de difficultés d'obtention d'un matériel de qualité optimale, qui peuvent survenir chez certains patients, notamment au cours du SIDA, une biopsie osseuse peut être utile.

Mais, si la culture des aspirats de moelle dans du milieu NNN a été proposée comme la méthode de choix, c'est aussi une technique invasive et douloureuse pour des patients déjà fragiles (7).

10.6.2 Ponction splénique :

On définit la parasitémie comme la densité de parasites observée dans les prélèvements spléniques (7). L'analyse microscopique de ces prélèvements est considérée comme la méthode la plus sensible pour la détection du parasite chez les patients supposés porteurs (7) ; certains (47) lui attribuent une sensibilité de 90, 95%, voire 98%.

Cependant, l'utilité et la sécurité des ponctions spléniques a été discutée (6) : performante, elle est peu pratiquée en raison des risques qu'elle présente (56). En effet, c'est une procédure invasive et quelques morts ont été répertoriées suite à une telle procédure (17). Les précautions nécessaires pour assurer la sécurité du malade rendent donc cette méthode délicate pour une utilisation de routine dans les zones endémiques (17).

Ainsi certains prélèvements, spléniques ou hépatiques, présentent un risque sérieux pour les patients ; c'est pourquoi on recommande plutôt les prélèvements ganglionnaires ou de moelle osseuse.

10.6.3 Prélèvements de peau :

L. infantum a déjà été cultivé à partir de prélèvements de peau apparemment saine (7).

L'existence d'amastigotes dans la peau suggère qu'ils pourraient être une source importante d'infection des phlébotomes dans les zones de LV anthroponotique à *L. donovani* (7).

Mais ce type de prélèvement concerne bien entendu les LC principalement.

10.6.4 Autres prélèvements :

La ponction-biopsie hépatique est possible au cours de la LV, mais comme la ponction splénique, elle est peu pratiquée (56).

La ponction ganglionnaire, moyen le plus usité pour mettre en évidence et isoler les parasites au cours de la leishmaniose canine, peut être préconisée, chez l'homme, en seconde intention si les adénopathies sont accessibles (56).

Enfin, les amastigotes de *L. donovani* ont déjà été détectés dans différents liquides physiologiques, comme les sécrétions nasales ou pharyngées, avec une efficacité de 33 à 52% chez des patients immunocompétents au Kenya (7). De même, des antigènes de *L. infantum* ont été détectés dans les urines de patients immunocompétents ou co-infectés (7). On peut penser que ces méthodes non invasives pourraient être employées comme alternatives à un prélèvement de moelle osseuse, lorsque celui-ci n'est pas réalisable.

10.6.5 Prélèvement de sang périphérique :

Quatre techniques sont utilisées actuellement pour la détection des amastigotes dans le sang des malades :

- la concentration leucocytaire, qui consiste à examiner la couche leucocytaire parasitée, obtenue par centrifugation, sur la surface d'une lame de microscope, tandis que les hématies sont lysées et éliminées (52) ;
- l'hémoculture, qui est la culture de cette couche leucocytaire (30) ;
- la détection de l'ADN par amplification (PCR) ;
- le xénodiagnostic, qui utilise des phlébotomes (68).

Ainsi, l'observation directe d'amastigotes dans des préparations de sang périphérique est considérée comme une méthode simple, rapide, et non invasive (7). Les prélèvements peuvent être répétés pour le dépistage et pour le suivi post-thérapeutique. Cependant, à cause d'une faible parasitémie, peu d'informations ont été publiées concernant l'efficacité de la coloration du sang périphérique comme outil diagnostique de *L. infantum* chez les patients immunocompétents.

En effet, des parasitémies massives, peu communes dans le bassin méditerranéen où la maladie est endémique, devraient faire suspecter une immunodépression associée (7). Mais l'étude de DEREURE *et al.* (30) a mis en évidence l'utilité de l'hémoculture chez les malades immunocompétents, et vient contredire le fait admis que seuls les patients VIH+ présentaient des parasites à ce niveau.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'utilisation de cette méthode diagnostique à grande échelle.

10.7 Arguments de biologie moléculaire :

Le diagnostic moléculaire des leishmanioses vient compléter les approches parasitologiques et sérologiques classiques dans le cadre du diagnostic initial de la maladie. Les progrès techniques ont en effet conduit à de nouvelles techniques, basées sur la détection, et éventuellement l'amplification et l'analyse, des acides nucléiques du parasite dans divers prélèvements. Les séquences répétées d'ADN sont des cibles privilégiées ; l'ADN kinétoplastique en fait partie. La technique de **PCR (Polymerase Chain Reaction)** est aujourd'hui la plus utilisée pour mettre en évidence l'ADN parasite au sein d'un échantillon à analyser (ponctions ou biopsie de moelle osseuse, de rate, de ganglions ou même de sang).

Les résultats obtenus avec les prélèvements de sang périphérique démontrent l'utilité de cette méthode d'amplification non invasive. Aussi, la détection de parasites dans le sang par PCR pourrait remplacer la méthode invasive de prélèvement de moelle (7).

La PCR est donc l'alternative la plus prometteuse de détection parasite (7). Dans le domaine diagnostique, la sensibilité de cette technique semble supérieure à celle de la recherche du parasite par culture ; cette sensibilité varie selon les formes cliniques et, au sein de celles-ci, selon le type de prélèvement. Chez le chien parasité par *L. infantum*, certains auteurs ont comparé la PCR et la sérologie : la PCR s'est avérée sensible (100% des cas détectés) et très spécifique alors que la sérologie ne permettait le diagnostic que dans 63% des cas (56).

L'avantage majeur de ces techniques de biologie moléculaire est donc leur sensibilité ; l'absence d'interférences avec d'autres micro-organismes, l'automatisation et la relative rapidité en font des approches très intéressantes (56).

On peut également proposer cette procédure non invasive comme moyen de prévision des rechutes de la LV.

Cependant, certains inconvénients sont à signaler : des faux positifs et des faux négatifs ont été rapportés ; des études plus poussées sont nécessaires (7). Il existe également des risques divers de contamination, et aussi une sensibilité extrême, qui permet la détection d'un portage asymptomatique de leishmanies, notamment chez le chien, et peut-être chez

l'homme. C'est un avantage lors d'études épidémiologiques, mais un inconvénient lors du diagnostic de la maladie (56).

Ainsi, les excellentes performances de la PCR ont ouvert de nouveaux champs d'investigation au niveau du suivi post-thérapeutique, du typage des isolats et de l'étude des sujets porteurs asymptomatiques du parasite. Son rôle épidémiologique, préventif, et pronostique reste à déterminer (7).

◆ En résumé :

Toutes les approches méthodologiques, insuffisantes à elles seules, se complètent. Le diagnostic biologique est un facteur incontournable de la prise en charge des patients.

La première étape du diagnostic de la LV repose sur la sérologie (31). Les techniques habituelles (IFI, ELISA) demandent un certain niveau d'infrastructure, ce qui constitue un important facteur limitant. Toutefois, un test fiable, simple d'emploi et peu coûteux, à savoir le test d'agglutination directe (DAT), a été récemment agréé et est devenu disponible (31). La sérologie, insuffisante pour un diagnostic de certitude, a le mérite, en cas de positivité, d'encourager et de justifier la poursuite d'investigations plus invasives.

Le diagnostic sérologique doit donc être confirmé, là où c'est possible, par un diagnostic parasitologique tel que la ponction de moelle osseuse ou de rate, ou une aspiration au niveau des ganglions lymphatiques, moins douloureuse mais moins sensible.

La recherche microscopique garde tout son intérêt pour le diagnostic rapide. Il est également possible de mettre en culture les prélèvements obtenus par aspiration. La culture, plus sensible mais beaucoup plus longue, ouvre la voie à l'identification précise des souches, qui se fait au moyen de techniques biochimiques (électrophorèse d'iso-enzymes) ou moléculaires (sondes d'ADN) (31). Elle permet également de disposer de ces souches pour évaluer, du moins *in vitro*, l'efficacité des médicaments anti-leishmaniens disponibles.

La biologie moléculaire représente un gain de sensibilité et permet à court terme, l'identification des souches ; la notion de portage asymptomatique qu'elle introduit, pour l'instant uniquement chez le chien, risque d'entraîner un bouleversement dans la compréhension des rouages épidémiologiques et des mécanismes physio- ou immuno-pathologiques.

Le choix et la qualité des prélèvements restent primordiaux. L'amélioration des performances techniques peut permettre, dans le cadre des LV, de recourir en première intention à des prélèvements moins invasifs comme le sang périphérique (56).

La leishmaniose viscérale représente un important problème de santé publique dans de nombreux pays ; les épidémies atteignent souvent des populations pauvres, qui vivent dans des zones géographiques à risque, et qui parfois sont touchées par la guerre ou la famine. Mais la maladie touche également un grand nombre d'individus dans les pays industrialisés, où d'autres facteurs sont à l'origine de l'infection. Ainsi, à l'heure actuelle, les groupes les plus à risque dans les pays méditerranéens sont les populations victimes d'immunodépression.

II / LA LV CHEZ L' IMMUNODEPRIME

1 CAUSES D'IMMUNODEPRESSION ET POPULATIONS A RISQUE :

L'immunodépression, de quelque origine qu'elle soit, influence notablement l'évolution de la LV (27) en provoquant soit le déclenchement d'une infection leishmanienne au départ inapparente, soit l'aggravation d'une forme évolutive. Aussi les leishmanioses sont-elles de plus en plus fréquemment associées à l'infection par le VIH, et tout spécialement la LV dans le sud de l'Europe.

Mais depuis 1979, la LV est aussi connue pour être une infection survenant chez les patients immunodéprimés pour une autre cause que l'infection au VIH (27) ; sont également responsables, entre autres, les déficits immunitaires iatrogènes consécutifs à l'emploi de corticoïdes et autres immunosuppresseurs, utilisés pour traiter une affection ou accompagner une greffe d'organe.

1.1 LV au décours d'une greffe :

Au cours d'une greffe et d'un traitement immunosuppresseur, les leishmanies se comportent probablement comme un germe opportuniste (28). Seules des LV consécutives à des greffes d'organes et plus précisément de rein ont été rapportées.

1.2 Maladies diverses :

Les principales autres étiologies sont les suivantes (27, 63, 71) : **hémopathies** : leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie myéloïde chronique et maladie de Hodgkin ; **lupus érythémateux disséminé** ; **maladie de Crohn** ; **sarcoïdose et fièvre typhoïde** ; **hépatopathies** (cirrhoses, cancers, hépatites chroniques), chimiothérapie du cancer.

1.3 Leishmaniose viscérale infantile :

La maladie à *L. infantum* touche également la population infantile de manière importante, particulièrement dans le bassin méditerranéen ; cette prédominance a conduit Charles NICOLLE à en faire, dès le début du siècle, une entité particulière appelée **leishmaniose splénique infantile** (28).

1.4 Leishmaniose et VIH :

En Sicile, sur 41 LV diagnostiquées entre 1987 et 1995 chez des adultes immunodéprimés, 2 avaient subi une transplantation rénale et 39 étaient porteurs du VIH, et parmi eux, 29 (74 %) avaient atteint le stade SIDA avant que la LV ne soit diagnostiquée (21).

L'infection à VIH-1 étant une cause fréquente d'immunosuppression, il n'est pas surprenant de voir augmenter le nombre de cas de leishmaniose chez des patients VIH+ dans les zones où les deux maladies sévissent (63) (fig.9). **C'est sur l'association LV / VIH que portera l'essentiel de cet exposé.**

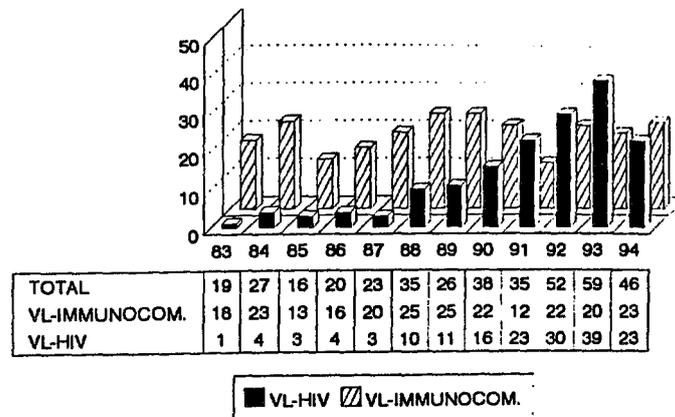


Figure 9 – Evolution des cas de LV chez les patients immunocompétents (*immunocom.*) et dans la population séropositive pour le VIH (*VL-HIV*), entre 1983 et 1993 dans la région de Madrid (les données pour l'année 1994 ne sont pas complètes). Alors que le nombre de cas est stabilisé dans la population immunocompétente, il augmente de façon importante chez les patients VIH+ (8).

2 EPIDEMIOLOGIE :

2.1 Epidémiologie de la LV infantile :

2.1.1 Facteurs de risque pour la population infantile :

♦ En premier lieu, les enfants **jeunes** sont les plus susceptibles de contracter la parasitose (34). En effet, le jeune âge des malades (moins de cinq ans) est l'une des particularités de la LV dans certains pays méditerranéens et ce, depuis les premières descriptions faites par NICOLLE *et al.* au début du siècle (61) ; selon les études, la courbe de prévalence en

fonction de l'âge situe la majorité des cas vers 12-14 mois (61) ou entre deux et trois ans (33) , mais aucune tranche d'âge n'est exclue (28).

Ainsi, parmi les 153 cas de LV diagnostiqués en Tunisie en 1993 (18), 64 % étaient des enfants âgés de 1 à 3 ans. Au Portugal, 82% des cas de LV sont des enfants de moins de 14 ans (20). A Malte, dans une étude effectuée de 1980 à 1998 (45), l'incidence annuelle dans la population infantile allait de 0 à 13.9 pour 100 000 enfants. Dans cette étude, la moyenne d'âge était de 34 mois. A noter que cette étude montre sur l'île un net déclin de l'incidence de la LV chez les enfants avec les années, suivant la tendance de l'infection dans la population générale sur l'île.

◆ Le deuxième facteur de risque, associé au premier, correspond à la **malnutrition**, souvent présente chez les enfants atteints au moment de leur hospitalisation. Son rôle comme cofacteur dans le développement de la LV a été démontré (61) lors du suivi d'individus séropositifs pour la leishmaniose, dont certains ont développé la maladie ; des indicateurs de malnutrition ont été retrouvés chez 77 % des individus qui ont évolué vers le développement d'une LV. Aussi, une étude Brésilienne sur des enfants sévèrement malnutris montrait que ces enfants avaient 9 à 12 fois plus de risque de contracter la maladie que les enfants en bonne santé (16). Dans ce contexte, on ne sait pas encore quel est le rôle des macronutriments et des micronutriments, mais ceci induit que l'incidence de la LV zoonotique pourrait être réduite par une meilleure alimentation des enfants. En Amérique, *L. chagasi* est quasiment identique à *L. infantum* qui sévit en Europe, où le meilleur état nutritionnel des enfants pourrait expliquer qu'il y ait relativement moins d'enfants touchés par la maladie.

2.1.2 Géographie :

Autour de la Méditerranée, la LV sévit sous sa forme infantile dans certains pays d'Afrique du Nord comme la Tunisie (18), où les enfants touchés sont essentiellement originaires du nord et du centre du pays (19), provenant de zones rurales ou semi-urbaines et issus de milieux modestes ; le plus grand nombre de cas est actuellement enregistré dans le gouvernorat de Kairouan. Dans ces pays, elle est causée par *L. infantum* et transmise par *P. perniciosus*.

Mais il faut souligner que la maladie tue également des milliers d'enfants dans d'autres régions du monde comme l'Inde ou le Brésil.

2.1.3 Symptômes :

Dans des pays tels que la Tunisie, le temps qui sépare l'apparition des premiers symptômes de la maladie et l'hospitalisation en milieu spécialisé, est généralement long (19). En effet, l'analyse des dossiers médicaux des enfants atteints de LV montre que ce délai oscille entre 15 jours et un an et demi ; dans 60 % des cas, il est supérieur à deux mois.

En fait, le début est le plus souvent insidieux, rarement brutal (28).

Le tableau clinique à l'admission comprend, outre la fièvre (généralement décrite comme intermittente, asthénisante et résistante aux traitements médicaux), l'amaigrissement et la pâleur, une anémie souvent importante ($< 5 \text{ g} / 100 \text{ mL}$ dans 29.5 % des cas) et une splénomégalie importante (fig. 9 bis) (19). Dépassant l'ombilic dans 80 % des cas, elle est décrite comme faisant suite à la fièvre et est suspectée dans la plupart des cas par la mère ou l'entourage, devant la distension de l'abdomen de l'enfant ou la palpation d'une masse dure au niveau du flanc gauche.

Chez ces enfants, l'altération de l'état général retarde souvent la mise en place d'un traitement spécifique efficace et explique probablement le fort taux de létalité observé (9 % en Tunisie).

C'est la splénomégalie qui permet d'identifier et de nommer la leishmaniose viscérale, tous les autres symptômes étant souvent source d'inquiétude, mais non attribuables à une maladie spécifique (19). Ceci est vrai à la fois pour les mères, qui la désignent sous le terme « jelf » (signifiant : « rate ») et pour le personnel médical, qui se trouve confronté à une maladie sporadique peu répandue et dont le diagnostic s'avère parfois malaisé.



Figure 9 bis – Enfant atteint de Leishmaniose Viscérale en Ethiopie (29).

2.2 Epidémiologie de l'infection au VIH :

2.2.1 Chiffres :

En décembre 1997, environ **30.6 millions de personnes dans le monde** vivaient avec le VIH / SIDA, soit 1/100^e des adultes âgés de 15 à 49 ans (fig. 10) (32).

La région de l'**Afrique sub-saharienne** connaît l'épidémie la plus rapide, avec 20.8 millions de personnes infectées, soit deux tiers du nombre total de sujets souffrant de VIH / SIDA dans le monde (32). L'Inde et l'Asie sont également touchés de façon très importante.

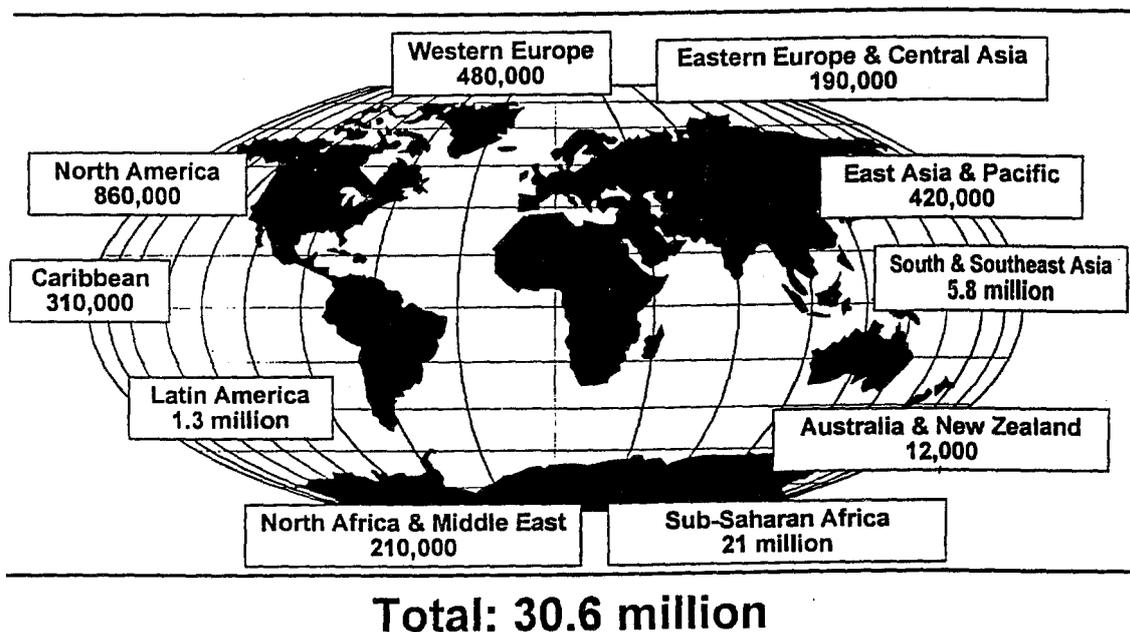


Figure 10 – Estimation du nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH / SIDA dans le monde à la fin de l'année 1997 (Source : ONUSIDA) (32).

En 1997, dans le monde, 2.3 millions de personnes sont mortes du SIDA, et 5.8 millions de personnes étaient infectées, soit un taux de 16 000 infections par jour ; 90% des cas surviennent dans des pays développés et environ une personne infectée sur dix est un enfant de moins de 15 ans (32). Ces études de 1997 estimaient qu'en l'an 2000, en tenant compte de ces chiffres, plus de 40 millions de personnes vivaient avec le VIH (32).

Jusqu'en octobre 1995, 71% des cas de SIDA rapportés en Europe provenaient de pays du Sud ouest de l'Europe (7). En 1998, selon les estimations de l'ONUSIDA (2), 30 000 nouvelles infections d'adultes et d'enfants ont été répertoriées dans cette région, ce qui porterait à 500 000 le nombre d'adultes et d'enfants vivant avec le VIH / SIDA et à 1 pour 400 (0.25 %) la proportion des adultes infectés dans la tranche 15-49 ans.

2.2.2 Groupes à risque de contamination par le VIH :

Les principaux modes de transmission du virus sont la toxicomanie par voie intraveineuse et les rapports sexuels entre hommes (Tableau II).

Pays	Homosexuel (%)	Hétérosexuel (%)	Toxicomanes par voie intraveineuse (%)	Transfusion sanguine (%)
France	48	19	26	5
Italie	15	14	68	2
Portugal	24	27	44	4
Espagne	17	11	68	2

Source: UNAIDS – ONUSIDA.

Tableau II – Malades du VIH / SIDA : Groupes à risques dans les pays du sud-ouest de l'Europe, en 1998 (2).

Il faut souligner que la prévalence de la toxicomanie intraveineuse n'est pas la même dans les pays du nord de l'Europe ou en Afrique, que dans les pays méditerranéens. Ainsi, en Europe occidentale, les **Utilisateurs de Drogues IntraVeineuses (UDIV)** représentent 44 % des cas de VIH / SIDA (32) ; leur nombre est particulièrement important en Espagne, puisqu'ils sont 5 à 7 fois plus nombreux que dans l'ensemble des pays européens (7).

Or dans un pays comme le Portugal (20), la prévalence de l'infection au VIH parmi les UDIV a augmenté de 10.8% en 1989 et de 50.8% en 1995. On peut donc penser que c'est l'Espagne qui présente la plus grande prévalence de cas de VIH / SIDA.

2.3 Epidémiologie de la co-infection VIH / LV :

La co-infection VIH / *Leishmania* est une maladie récente et effrayante, ayant des implications cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et épidémiologiques, de plus en plus importantes (32).

2.3.1 Facteurs de risque dans la population infectée par le VIH :

Dans une étude rétrospective sur les dix premières années de co-infection (7), les estimations suivantes ont été faites pour le sud de l'Europe :

♦ tout d'abord, les **toxicomanes intraveineux** représentent 50 à 92% des cas de co-infection, soit plus de 71.1% sur l'ensemble Italie-France-Espagne-Portugal ; on n'observe aucune différence significative d'un pays à l'autre, concernant la proportion de cette population par rapport aux autres groupes à risque.

♦ ensuite, la **transmission sexuelle** (homo-, bi- ou hétérosexuelle) compte pour 5 à 40% des cas, avec en moyenne 11% pour les homosexuels sur les quatre pays (15% des cas de co-infection en France et 4.4% au Portugal).

♦ les contaminations **par transfusion sanguine** représentent 4 à 13% des cas de co-infection, les hémophiles polytransfusés étant concernés dans 5.2% des cas en Espagne.

♦ les causes inconnues représentent 3% des cas de co-infection.

Country – Pays	Nombre de cas	Pourcentage du total (%)	Homosexuel (%)	Hétérosexuel (%)	Bisexuel (%)	Toxicomanes par voie intraveineuse (%)	Transfusion sanguine (%)	Hémophile (%)	Autres (%)
France	151	18.1	15.2	15.9	4.6	62.2	2.0	0.0	0.0
Italie	221	26.5	8.1	12.2	2.3	75.1	0.4	0.9	0.9
Portugal	68	8.1	4.4	19.1	5.9	70.6	0.0	0.0	0.0
Espagne	394	47.2	12.4	7.9	1.0	72.3	2.3	4.1	0.0
Total	834	100.0	11.1	11.4	2.4	71.1	1.6	2.2	0.2

Tableau III – Groupes à risque de co-infection *Leishmania* / VIH, par pays, dans la période 1990-1998 (2). Les toxicomanes par voie intraveineuse appartiennent, quel que soit le pays, au groupe le plus à risque de co-infection.

→ Sur l'ensemble des cas, on note donc une prédominance marquée des toxicomanes intraveineux, qui représentent clairement la principale population à risque de co-infection (2) ; de ce fait, **les UDIV ont 1.5 à 2.5 fois plus de risques d'être co-infectés que de devenir seulement VIH+ (7).**

Aussi, sur l'ensemble des pays, les homosexuels (11.1 %) comme les hétérosexuels (11.4 %) ont 7 fois moins de risques de devenir co-infectés que les UDIV (fig. 11 et 12) (2) ; cela peut s'expliquer par un mode de transmission particulier des leishmanies (cf paragraphe transmission).

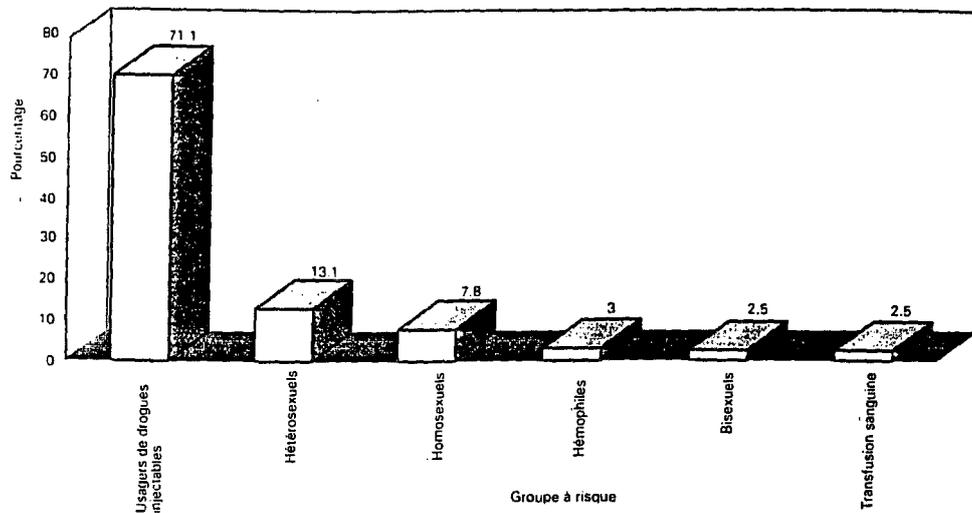


Figure 11 – Répartition par groupe à risque de 437 cas rétrospectifs de co-infection à *Leishmania* /VIH, entre 1985 et 1996 (1).

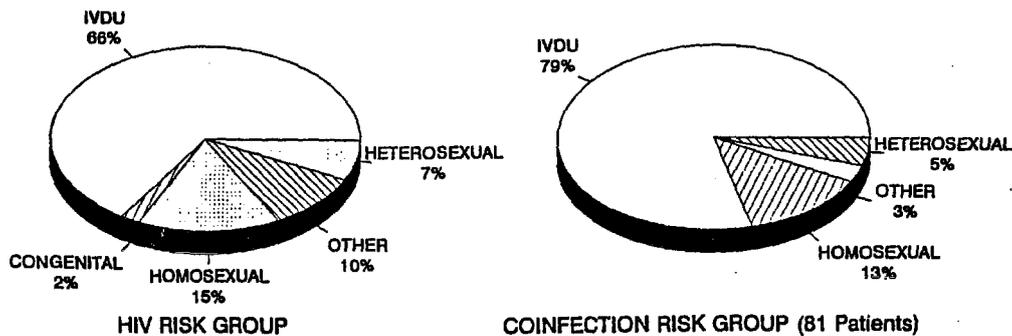


FIG. 1. Percentage of patients in risk groups for HIV and coinfection with HIV and *Leishmania* spp.

Figure 12 – Répartition des différents groupes à risque concernant d'une part l'infection au VIH (à gauche) et d'autre part la co-infection à *Leishmania* /VIH (à droite) (7). La proportion de la population des toxicomanes intraveineux est semblable dans les deux cas.

essentiellement sur les pays d'Europe méridionale (Espagne, France, Italie et Portugal) et sur un pays d'Afrique orientale (Ethiopie). Le nombre de cas enregistrés dans chacun des cinq pays est représenté sur le tableau IV et la figure 14 :

Pays	Nombre de cas
Espagne	413
Italie	130
France	127
Ethiopie	19
Portugal	3
Total	692

Tableau IV

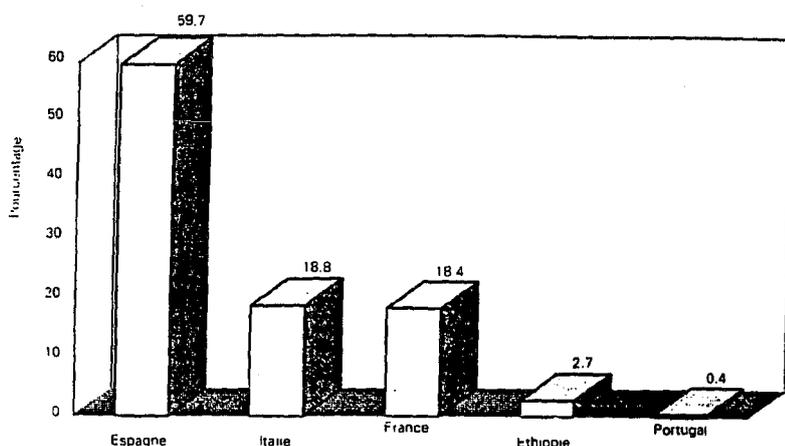


Figure 14

Tableau IV et Figure 14 – Origine géographique des 692 cas rétrospectifs de co-infection à *Leishmania* / VIH, entre 1985 et 1996 (1).

Enfin, sur les 1700 premiers cas rapportés à l'OMS jusqu'en 1998 (81), 1400 (82%) provenaient de la région : Espagne (835), Italie (229), France (259), et Portugal (117) (fig.15).

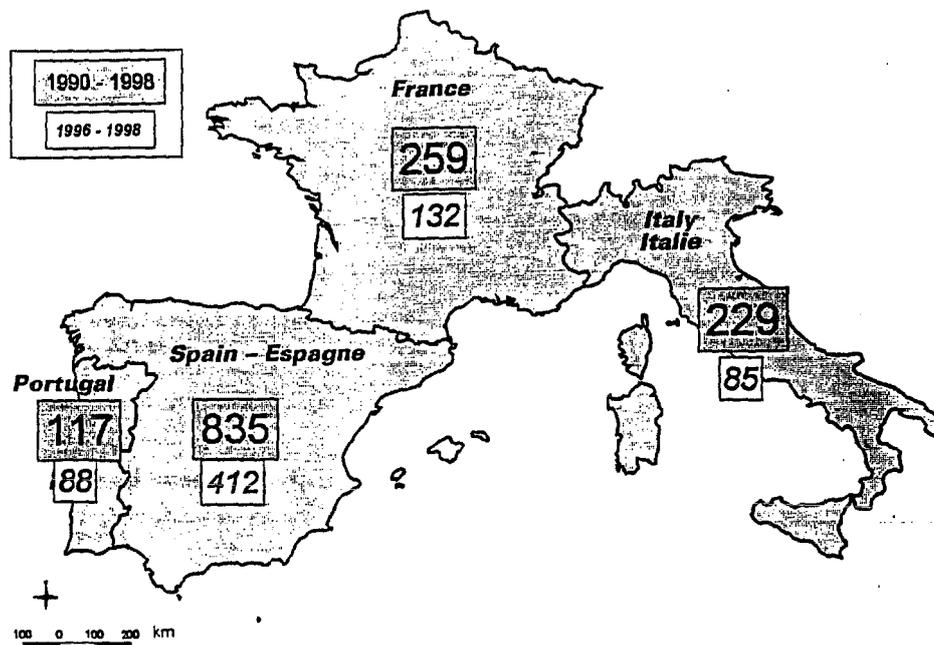


Figure 15 – Co-infection *Leishmania* / VIH : nombre total de cas signalés par pays, de 1990 à 1998 et de 1996 à 1998 (2).

Les pays les plus touchés sont donc l'Espagne, l'Italie, la France, et dans une moindre mesure, le Portugal (7). Dans cette région du monde, la fréquence de la co-infection dans la population générale varie selon les régions et les publications. Mais toutes les études rapportent une **nette prédominance des cas en Espagne**, où l'on retrouve presque 60% des cas contre 18% en Italie et en France (27, 63).

Ce phénomène tient d'une part, au chevauchement géographique des deux maladies, plus marqué en Espagne (2, 27).

D'autre part, il est dû à une proportion plus élevée de cas de VIH / SIDA chez les toxicomanes par voie intraveineuse en Espagne (68 %) comparativement à la France et au Portugal. Aussi, alors que la leishmaniose affecte en Espagne 0.3 habitants pour 100 000 dans la population totale, elle touche 2 à 6 % des Espagnols sidéens (60), soit un risque 10.000 fois plus grand chez ce groupe d'individus.

Une étude épidémiologique effectuée par l'OMS a montré que **l'Italie** avait le deuxième plus grand nombre de cas de co-infections en Europe (69). Dans ce pays, c'est la **Sicile** qui présente la plus grande incidence de cas et c'est aussi là que le parasite présente la plus grande variété de zymodèmes.

La situation en Europe méditerranéenne peut se résumer par un diagramme de populations (fig. 16, pas à l'échelle) : le grand cercle représente une population de 100 000 habitants. Au sein de cette population, on retrouve des individus **infectés** par *L. infantum* (1200 tests à la leishmanine positifs pour 100 000 habitants), mais non malades ; les cas de leishmaniose **clinique** chez les patients immunocompétents représentent un cas pour 100 000 (plus petite ellipse) ; les sujets **séropositifs** comptent pour 400 sur 100 000 ; les cas de **SIDA déclaré**, 20 pour 100.000. Les cercles et les ellipses de cette figure se recoupent en un segment (noirci) **qui combine à la fois les infections-maladie à *Leishmania* et celles au VIH**. Le nombre de tests positifs à la leishmanine est approximatif, mais les autres chiffres de la figure sont tirés de données épidémiologiques.

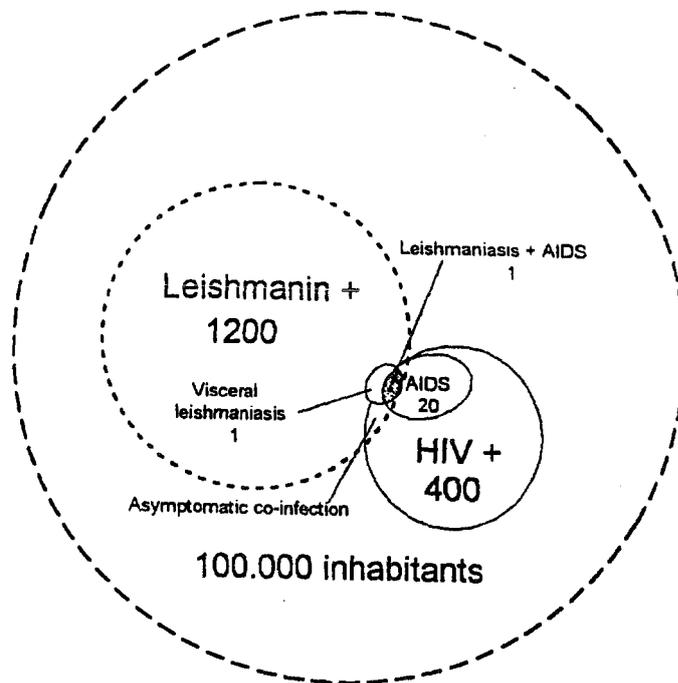


Figure 16 – Diagramme des populations en Europe méditerranéenne, représentant les différents cas de figure : infection et maladie à *Leishmania*, au VIH, et chevauchement des situations (co-infection) dans une population de 100 000 habitants (8).

◆ **Situation en France :**

Dans le sud de la France, un peu moins de la moitié des cas totaux de LV sont diagnostiqués chez des patients séropositifs (7).

Parmi les 50 cas d'adultes co-infectés rapportés dans le sud de la France entre 1986 et 1993, 23 (43%) provenaient du département des Alpes Maritimes (région de Nice) (71). En 1992, l'incidence de la LV dans ce département était 100 fois plus importante chez les sujets présentant les critères du SIDA que dans la population totale du département (150 / 100 000 vs 1.5 / 100 000) (71). Dans cette région du sud de la France, la prévalence de la LV parmi les patients VIH+ est estimée à 2% (71).

◆ **La co-infection dans les pays en voie de développement (nord de l'Afrique) :**

Dans ces pays, on retrouve également une augmentation des cas de co-infection ; en Ethiopie notamment (infectée par *L. donovani*). De plus, les patients africains co-infectés ont

moins de chances de survivre puisque, faute de prise en charge précoce, ils atteignent un stade d'immunosuppression plus avancé que les sidéens européens.

2.3.3 Les changements épidémiologiques en Europe :

De nombreuses études (32, 60) rapportent des changements épidémiologiques majeurs ces dernières années en Europe, donnant lieu à une modification du tableau classique de la LV : comme nous l'avons vu, dans les pays méditerranéens, la LV était traditionnellement diagnostiquée chez les enfants. Mais aujourd'hui, **73 % des patients co-infectés sont des hommes, jeunes, UDIV, et la majorité d'entre eux a plus de 15 ans.**

On observe également des modifications dans le mode de transmission de la maladie : dans ces pays, où la LV était traditionnellement zoonotique (les chiens étaient la seule source d'infection pour les phlébotomes), il semble que le parasite suive à présent un cycle parallèle, anthroponotique (32).

2.3.4 Répartition par âge :

La leishmaniose viscérale étant devenue une maladie de l'adulte immunodéprimé, le profil d'âge des patients atteints a évolué : avant 1985, quand le premier cas de co-infection a été diagnostiqué, les adultes représentaient seulement le tiers des cas de LV. **A présent, cette proportion est passée à deux tiers, et 50 à 60 % d'entre eux sont séropositifs (7).**

En fait, trois situations différentes se présentent lors de l'infection à *Leishmania* (8) : alors que la maladie touche tous les âges chez les patients immunocompétents (mais prédomine nettement chez les enfants), elle touche les mêmes groupes d'âge lorsque les patients sont immunodéprimés pour d'autres raisons que le VIH. Par contre, elle concerne une population de 20 à 40 ans lorsqu'elle évolue comme une complication de l'infection au VIH (fig. 17).

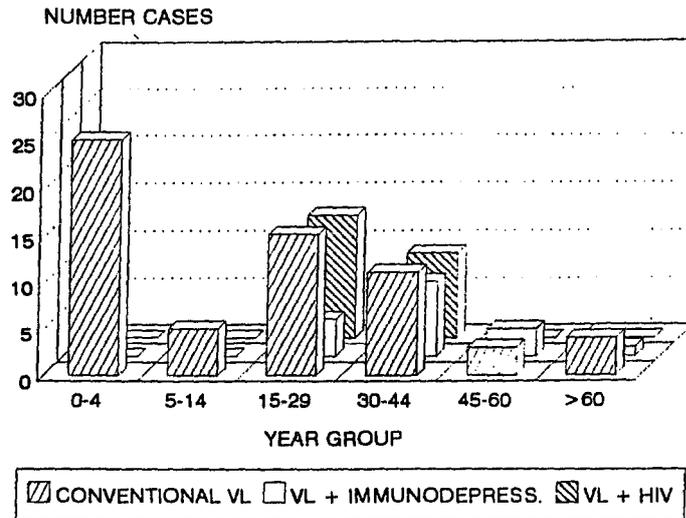


Figure 17 – Répartition par âge, des différentes populations à risque : 1 / LV conventionnelle, où tous les âges peuvent être atteints, 2 / LV chez les patients immunodéprimés, où les malades se répartissent entre 15 et plus de 60 ans, 3 / LV chez les patients co-infectés par le VIH, où sont atteints les adultes de 15 à 45 ans (8).

Ainsi, selon les données de l'OMS (2), **85.7 % des sujets co-infectés ont aujourd'hui entre 20 et 40 ans** et cette répartition par âge recoupe celle des toxicomanes par voie intraveineuse (fig. 18). Différentes études confirment ces données, avec des moyennes d'âge de 34 ans en France (71), 32 ans en Italie (44), qui ne diffèrent pas statistiquement de celles des patients sidéens dans ces deux pays.

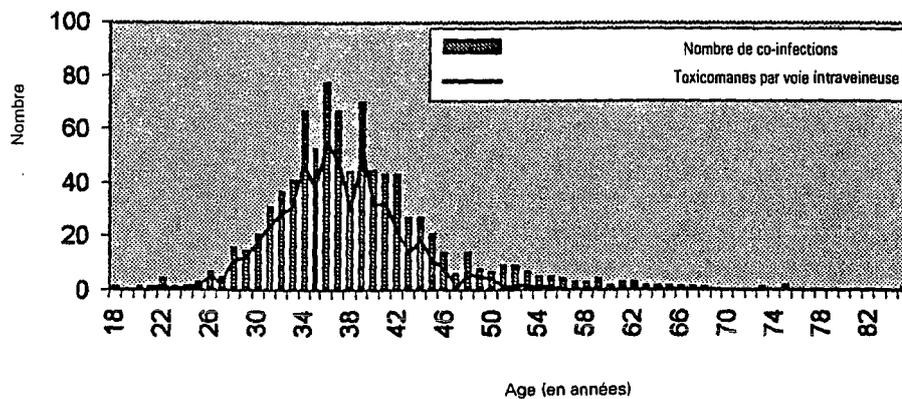


Figure 18 – Répartition par âge des malades co-infectés et des toxicomanes par voie intraveineuse, dans le Sud-Ouest de l'Europe, entre 1990 et 1998 (2). La répartition est la même pour les deux populations, ce qui suggère que la majorité des patients co-infectés sont également UDIV.

On peut attribuer ces changements épidémiologiques en Europe méridionale à deux facteurs essentiellement (21) :

- Une résistance générale plus grande chez les enfants et un statut nutritionnel amélioré.
- Une augmentation du taux d'adultes immunodéprimés, suite à l'infection au VIH et à l'emploi de médicaments immunosuppresseurs dans les transplantations d'organes.

→ Actuellement, dans les pays du Sud de la Méditerranée, la maladie frappe presque exclusivement les enfants, en général au-dessous de 4 à 6 ans, alors que dans les pays du Nord, elle touche une plus forte proportion d'adultes (40-70%) (43).

2.3.5 Répartition par sexe:

L'OMS (7) rapporte que dans les pays du sud de l'Europe, **80 à 85 % des patients co-infectés sont des hommes** et que cette prédominance est la même pour toutes les classes d'âge (2). Mais dans l'étude effectuée en Sicile entre 1987 et 1995 (21), le sexe-ratio chez les adultes (M : F = 2.4) était significativement différent de celui des enfants (M : F = 1.1). De plus, sur les 692 cas répertoriés entre 1985 et 1996 en Espagne, France, Italie, Portugal et Ethiopie, 620 cas étaient des hommes (89.6%) et 72 étaient des femmes (10.4%) (1).

En fait, cette prédominance des hommes dans les cas de co-infection reflète la répartition sexuelle du SIDA en France (71).

2.3.6 Augmentation globale des cas de co-infection :

◆ Chiffres :

Le premier cas a été décrit en Espagne, en 1985, par DE LA LOMA *et al.* (8, 27). Depuis, le nombre de cas de co-infection n'a cessé de croître et l'OMS estime qu'en Europe, **25 à 70 % des cas de LV chez les adultes sont associés à une infection par le VIH ; de plus, 1.5 à 9 % des sidéens souffrent d'une LV nouvellement acquise ou réactivée (7, 32).**

La situation en Espagne, France, Italie et Portugal est donc très préoccupante. Entre 1990 et 1991, les cas diagnostiqués dans le sud de l'Espagne ont augmenté de 460% (44); cette augmentation est parallèle à celle observée en Italie (+430%) et, dans une moindre mesure, dans le sud de la France (+200%).

En revanche, dans un pays comme la Tunisie, en 1993, le nombre de cas de co-infection reste très faible car la maladie continue à évoluer sous sa forme infantile (18). Ceci explique que l'augmentation des cas de LV dans ce pays ne soit en aucun cas comparable à celle observée sur les rives nord de la Méditerranée.

◆ **Causes :**

Cette augmentation n'est pas attribuable à une tendance similaire de l'incidence de l'infection par le VIH, (dont l'augmentation dans la population générale a été constante dans les pays précédents), ni à une augmentation marquée des cas de LV dans la population méditerranéenne VIH - durant cette période (44).

En fait, plusieurs explications peuvent être suggérées (71). Tout d'abord, (60) certaines circonstances augmentent le contact entre les deux maladies ; ainsi, on constate que :

1/ La population augmente dans les zones suburbaines où le vecteur est largement répandu et les chiens très nombreux, favorisant la propagation de la LV en zone suburbaine, parallèle à l'extension de la pandémie de SIDA en milieu rural. Ceci entraîne une imbrication croissante entre la LV et le SIDA (2).

2/ Un temps de survie plus long chez les patients immunosupprimés. Ceci confirme la forte probabilité que le nombre de cas de LV chez les patients infectés par le VIH-1 ait réellement augmenté.

3/ Ensuite, les cas de co-infection sont mieux documentés grâce à une meilleure prise de conscience du problème par les cliniciens. Par exemple, en Sicile (21), aucun cas n'avait été diagnostiqué avant 1989 : la notification était passive jusqu'en 1987, date de création du centre de surveillance active de la LV. A partir de cette date, le nombre de co-infections a augmenté, atteignant son maximum en 1994 (fig.19).

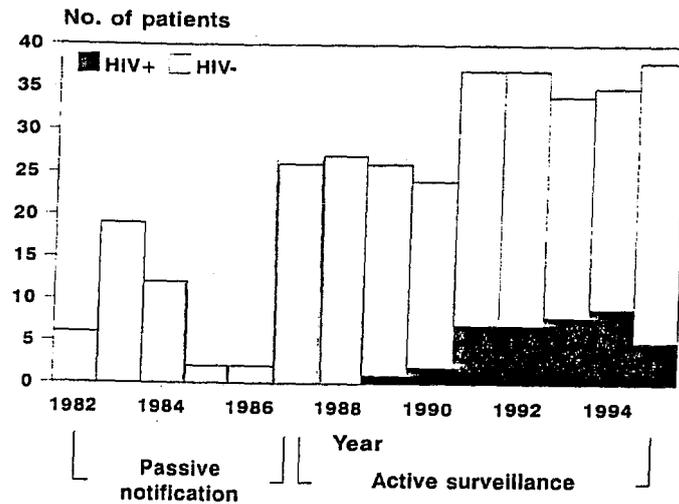


Figure 19 – Cas de LV enregistrés en Sicile de 1982 à 1995 par le système de notification passive (1982-1987) puis par surveillance active (1987-1995) ; la déclaration active a largement contribué à l'augmentation des cas, y compris dans la population VIH+ (21).

On constate donc globalement un plus fort taux de suspicion clinique au sein du corps médical, certainement lié à la mise en place de programmes spéciaux de surveillance dans certains pays. Ceci est en grande partie responsable de l'augmentation des cas signalés à l'OMS, qui couvre largement la diminution que l'on aurait pu espérer en tenant compte des nouvelles associations médicamenteuses anti-VIH (2).

Le nombre de cas ainsi que l'étendue géographique risquent donc de **continuer** à augmenter, d'une part en Afrique sub-saharienne, particulièrement concernée par la progression du SIDA et les épidémies sporadiques de LV (32), et d'autre part en Europe méridionale, déclarée par l'OMS « zone hautement prioritaire pour les co-infections à *Leishmania* / VIH » (1). D'après certaines études (32), si le nombre de patients co-infectés continue à augmenter, le risque d'épidémie dans le bassin méditerranéen augmenterait de façon similaire.

3 LE PARASITE :

3.1 Les espèces impliquées :

Chez les individus VIH+, des espèces de *Leishmania* autres que *L. infantum* peuvent être à l'origine de LV ; parmi elles, *L. braziliensis*, *L. aethiopica*, *L. tropica*, *L. major* (7).

3.2 Les sous-espèces impliquées :

Alors que *L. infantum* MON-1 est le zymodème classiquement responsable de la LV dans le pourtour de la Méditerranée chez les sujets VIH -, actuellement plus de la moitié des cas de LV survenant chez les individus VIH+ sont causés par des zymodèmes différents (61) : durant les dix dernières années (7), parmi 150 isolats étudiés, **17 zymodèmes** ont été mis en évidence. Cette variabilité se manifeste principalement en **Espagne**, à un moindre degré en **France**, mais aussi au **Portugal**, en **Grèce**, en **Algérie** (7) ; cependant c'est en **Italie (Sicile)** qu'a été décrite la plus grande variabilité dans les prélèvements de *L. infantum*, puisque 11 zymodèmes ont été identifiés sur 38 isolats (7, 25, 44) (tableau V).

Cette variabilité peut facilement s'expliquer : tout d'abord, au cours de la co-infection, un parasite habituellement dermatrope peut se viscéraliser ; l'inverse est aussi vrai (10). Il est donc fréquent d'isoler chez les patients VIH+, des zymodèmes causant à la fois la LV et la LC. Parmi eux : *L. infantum* MON-24, MON-11 et MON-29, MON-33, MON-78 (3), chacun d'eux présentant une distribution géographique particulière. Ceci confirme que l'immunosuppression peut conférer aux parasites une capacité de dissémination supérieure (7).

Zymodème	Nombre de patients
VIH-1 positifs	22
MON 1	5
MON 24*	2
MON 34*	2
MON 78*	1
MON 29*	1
MON 80*	1
MON 136"	1
MON 185"	1
MON 188"	1
MON 190"	1
MON 201"	1
Total	38
VIH-1 négatifs	
MON 1	110
MON 72°	33
MON 27	3
MON 187	1
MON 189	1
Total	148

Tableau V – Zymodèmes de *L. infantum* identifiés chez 38 patients VIH+ et 148 patients VIH- ayant acquis la LV en Italie de 1985 à 1994 (44). * = zymodème habituellement trouvé comme agent de leishmaniose cutanée chez les individus VIH- en Italie ou dans les pays avoisinants. " = nouveaux zymodèmes (tropisme et virulence chez les patients VIH - inconnus). ° = retrouvé uniquement dans la région de Naples.

D'autre part, à partir des souches isolées chez les sidéens, ont émergé des zymodèmes insoupçonnés jusque là et jamais encore décrits chez des patients VIH - (61). Parmi eux, MON-136, MON-183, MON-185, MON-188, MON-190, MON-198, MON-199, MON-201 et MON-228 qui, jusqu'à présent, n'ont été rencontrés que chez des VIH+ (7). Il semble que ces nouveaux zymodèmes entraînent plutôt la forme viscérale de l'infection. Ils pourraient représenter soit des souches rares de *Leishmania*, soit, de façon plus probable, des organismes non pathogènes chez les individus immunocompétents, et qui entraînent chez eux une infection asymptomatique (68).

En revanche, d'autres zymodèmes comme MON-27, MON-72, MON-111, MON-187, MON-189 (7), ont été trouvés en faible proportion chez des individus immunocompétents et n'ont encore jamais été retrouvés chez des patients co-infectés.

Dans une étude portant sur le bassin méditerranéen (3), deux zymodèmes se rapprochaient de façon caractéristique de souches espagnoles et, en fait, les deux patients concernés rapportaient un voyage passé dans ce pays. Ces constatations suggèrent fortement que plusieurs variants de *L. infantum* circulent dans le pourtour méditerranéen (61).

Jusqu'à maintenant, aucune corrélation n'a été trouvée entre les zymodèmes et l'expression clinique de la maladie chez les patients VIH+ ou entre les zymodèmes et le taux de CD4+ (7). On ne dispose également d'aucune donnée pour savoir si cette variabilité de zymodèmes est exclusive aux UDIV ou si on les trouve aussi dans les autres groupes à risque (7).

Ainsi, plusieurs auteurs (13, 61) insistent sur la nécessité d'effectuer un typage iso-enzymatique systématique des souches de leishmanies isolées à partir des cas humains et animaux, dans le but d'élucider les caractéristiques épidémiologiques de la LV suivant le zymodème causal.

4 IMMUNOLOGIE :

Nous nous intéresserons essentiellement aux particularités de la réponse immunologique chez les patients co-infectés par la LV et le VIH, sachant que presque tous les cas ont été décrits chez des patients infectés par le HIV-1 (7).

4.1 Interactions virus / protozoaire :

Les perturbations immunologiques induites par les deux infections sont similaires (7), ce qui potentialise leurs effets si elles surviennent de façon concomitante : en effet, elles ont la même cible cellulaire : les *Leishmania* sont des parasites intra-cellulaires obligatoires qui infectent les macrophages et s'y reproduisent, tandis que le VIH peut, en plus des cellules CD4+, envahir également les macrophages et s'y répliquer. Or, la présence des deux micro-organismes dans le même type de cellule peut avoir d'importantes implications dans leur expression et leur extension au sein de l'organisme.

Il est maintenant connu que l'infection au VIH accroît le risque de contracter la leishmaniose : le SIDA multiplie par 100 à 1000 le risque de contracter la LV dans les zones d'endémicité (2, 32). De plus, il aggrave la maladie : si un phlébotome infecté par *Leishmania* pique une personne infectée par le VIH et immunodéprimée, cette personne développera une leishmaniose sévère et dans sa forme viscérale.

L'inverse est aussi vrai, les patients atteints par la leishmaniose devenant plus susceptibles à l'infection par le VIH : la LV, une fois déclarée, contribue à détériorer la condition du patient, en entraînant une immunosuppression indépendante du VIH (on a observé un sévère déclin du nombre de CD4+ chez les VIH- avec LV) (6, 7, 32). En conséquence de cette sévère immunosuppression (moins de 200 CD4+ / mL), le sujet développe rapidement le SIDA, avec les maladies opportunistes qui lui sont associées.

Par ailleurs, BERHE *et al.* (14) ont récemment montré sur 23 patients, que le niveau initial de la charge virale influence l'évolution du traitement anti-parasitaire (donc l'élimination des parasites), et en outre, qu'une LV active est associée à une réplication du virus *in vivo*.

Le SIDA et la LV sont donc pris dans un **cercle vicieux de renforcement mutuel** : la LV accélère la flambée de l'épidémie de SIDA et diminue l'espérance de vie des patients VIH+, tandis que le VIH éperonne la dissémination des *Leishmania* (32). Le produit de cette interaction provoque une déficience cumulative de la réponse immunitaire, accroissant de façon exponentielle la sévérité des deux infections et leurs conséquences. Cette interaction entre la forme viscérale de la leishmaniose et le VIH devient rapidement mortelle.

4.2 Interactions dans la production des cytokines :

4.2.1 Dans le cas de la co-infection :

Durant la co-infection, les deux pathogènes interagissent non seulement par leur cible cellulaire commune, mais aussi par la production de cytokines (69) ; ces dernières interactions sont complexes et on ne les connaît pas encore complètement (4).

Cependant, on sait que les pathogènes opportunistes qui se développent suite à l'immunodépression dûe au VIH peuvent, par production de cytokines, influencer l'évolution de l'infection virale (63). Or, tout stimulus induisant une réponse de type Th2 agit comme un co-facteur du SIDA (7). C'est pourquoi chez l'individu atteint de LV, la susceptibilité au VIH et

/ ou à la progression du SIDA augmente, entraînant une expression accrue du virus, et sa dissémination à travers l'organisme.

D'un autre côté, le caractère commun aux pathologies favorisant la LV correspond à un déficit profond de production en IFN- γ par les lymphocytes T, induisant une baisse de l'activité macrophagique (27). C'est le cas de l'infection au VIH. Là encore, les deux infections se potentialisent.

Lorsque les productions cytokiniques induites par les deux maladies ne sont pas synergiques, CENINI *et al.* (7) ont observé que les effets de l'infection virale prédominaient sur ceux de l'infection parasitaire.

4.2.2 Chez les enfants :

La sensibilité élective des nourrissons à la leishmaniose viscérale pourrait être due à l'immaturation du système immunitaire au cours des premiers mois de la vie, qui permettrait la multiplication du parasite (61). Cette immaturité se corrigerait spontanément avec l'âge, ce qui expliquerait qu'au delà de cinq ans l'infection à *Leishmania* soit asymptomatique (61).

De plus, l'âge d'apparition de la LV correspond à la période à laquelle le nourrisson perd les anticorps maternels (7 à 15 mois) et devient sensible à des agents pathogènes que l'on pourrait qualifier de « cofacteurs infectieux » : la primo-infection par certains virus (comme le virus d'Epstein-Barr) peut constituer un cofacteur qui, en cas d'infection concomitante avec *Leishmania*, peut favoriser l'inhibition des réponses immunes anti-parasitaires, la dissémination du parasite et l'évolution de l'infection leishmanienne vers la maladie dans sa forme complète. L'identification de tels facteurs pourrait être extrêmement intéressante pour la compréhension de la physiopathologie de l'infection leishmanienne ainsi que pour le contrôle de la LV (61).

En outre, le mécanisme par lequel la malnutrition pourrait agir sur le développement de la LV reste à élucider. Il convient de signaler, cependant, que la malnutrition a souvent été impliquée comme facteur immunosuppresseur. Dans ce contexte, le rôle de la leptine (une hormone dont les taux fluctuent selon la masse corporelle et l'apport nutritionnel) sur l'induction des cytokines Th1 et la suppression des cytokines Th2, a récemment été démontré. Son rôle au cours de la LV mérite donc d'être analysé (61).

4.3 Ordre d'acquisition des infections :

D'après les données de l'OMS (1), l'infection par le VIH est diagnostiquée *avant* la leishmaniose dans les deux tiers des cas (67%), *après* dans seulement 2% des cas, et *simultanément* dans 33.3% des cas.

Mais ceci n'implique pas que la contamination leishmanienne survienne plus fréquemment chez des sujets déjà porteurs du VIH. En effet, le dépistage du VIH est considéré comme prioritaire surtout chez les groupes à risque (27), alors que la leishmaniose est davantage chronique et ses manifestations cliniques n'apparaissent que des mois, voire des années, après que le sujet a quitté la zone d'endémie ; certains auteurs (56) mentionnent d'ailleurs des durées allant de 1 à 10 ans entre le diagnostic de VIH / SIDA et celui de LV.

Bien que la LV soit caractérisée par une forte réponse humorale, on ne détecte, chez une grande proportion d'individus co-infectés (plus de 40%), aucun anticorps spécifique de *Leishmania*. Dans les cas où un titre élevé est retrouvé, il a été proposé que l'infection parasitaire avait eu lieu avant l'infection virale. Une étude effectuée sur plusieurs années montre toutefois que cette réponse humorale est « capricieuse » (5).

4.4 Importance de l'état immunologique du patient : stade du VIH où la LV apparaît :

La LV maladie peut survenir à n'importe quel stade de l'infection au VIH (25). Mais durant ces dix dernières années (7), la moitié des patients (entre 42 et 72 %) présentaient des critères définissant le SIDA avant ou pendant le premier épisode de LV.

Le moment de diagnostic de la LV au cours de l'infection VIH correspond donc à un état d'immunodépression sévère, puisque d'après l'OMS (7), **90% des patients ont moins de 200 CD4+ / μ L**, 7 à 22 % des patients ont entre 200 et 500 CD4+ / μ L et seulement 0 à 3 % ont un taux supérieur à 500 CD4+ / μ L (tableau VI).

CD4 ^a	Nombre	Pourcentage
<200/mm ³	624	91.5
200-499/mm ³	51	7.5
>500/mm ³	7	1.0
Total	682	100.0

Tableau VI – Taux de CD4 chez les malades souffrant de co-infection *Leishmania* / VIH, dans le Sud-Ouest de l'Europe, entre 1990 et 1998 (2).

De nombreuses études confirment ces données : dans l'étude de R.N. DAVIDSON (25), le taux moyen de CD4+ chez les co-infectés au moment du diagnostic est de 50 / μ L. Dans une étude rétrospective effectuée dans le sud de la France entre 1986 et 1993 (71), sur 50 cas de co-infection, tous les patients étaient immunodéprimés au moment du diagnostic de la LV : le taux moyen de CD4+ était de 25 / μ L. Dans cette même étude, le VIH avait déjà été mis en évidence chez tous les patients lors du diagnostic de la LV. Vingt-et-un patients (42 %) présentaient les critères CDC de 1987 définissant le stade SIDA à ce moment-là. Et d'autres infections opportunistes étaient décrites chez 21 patients (42%).

Enfin, en Italie, sur 116 cas de co-infections rapportés de 1989 à 1994, 104 patients (93%) avaient un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 / μ L et 8 avaient des taux compris entre 200 et 500 / μ L (44). Les taux de lymphocytes CD4 entre les patients VIH+ et les sidéens ne différaient pas de manière significative.

La survie moyenne après le diagnostic, de seulement 13 à 18 mois (25), reflète le fait que la LV survient chez des patients dont le stade du SIDA est très avancé ; mais la mortalité peut également être attribuée à d'autres complications liées au SIDA.

4.5 La LV comme réactivation d'une infection latente chez le patient immunodéprimé :

Comme nous l'avons vu, la pathogénicité des *Leishmania* réside principalement dans leur faculté de survie à l'intérieur des macrophages non activés, et leur diffusion dans les éléments du système réticulo-histiocytaire (27) : si les macrophages ne sont pas activés, les parasites s'installent et l'infection se développe. Ceci met en évidence le rôle de l'immunodépression, de quelque origine qu'elle soit, puisqu'elle entraîne soit une susceptibilité accrue à l'infestation primaire par *Leishmania* (chez les patients VIH+, on remarque un taux plus élevé de maladie symptomatique suite à la première infection (60)), soit l'activation d'une leishmaniose inapparente, soit la réactivation d'une infection préalablement traitée et considérée comme guérie (10).

La première hypothèse à propos de la co-infection est basée sur la prévalence des intradermoréactions positives retrouvées lors d'études épidémiologiques, dans des pays comme l'Italie et la France (7). En effet, les cas cliniques de LV représentent le sommet de l'iceberg correspondant aux cas de leishmaniose dans la population immunocompétente, puisque seulement 1 à 6.5 % des personnes infectées développent une LV clinique (60). De

plus, la proportion de personnes infectées est plus élevée dans les zones de forte endémicité, où on retrouve jusqu'à 38 % d'individus ayant eu un contact avec le parasite. Dans ces régions il y a donc de nombreux sujets infectés mais asymptomatiques, dont la maladie se déclare le jour où ils deviennent immunodéprimés (60). Ainsi, il existe une forte prévalence d'infections latentes à *Leishmania* dans le sud de l'Europe (72).

La littérature décrit aussi le cas de sujets habitant dans des zones non touchées par *Leishmania* (comme l'Australie), infestés en visitant un pays où l'infection est endémique, et qui l'expriment seulement quelques années après, lors d'un épisode d'immunodépression (7).

Ainsi, la LV chez les patients infectés par le VIH est souvent la conséquence de la réactivation d'une infection latente (69). Les amastigotes qui se multiplient lentement dans les macrophages cutanés et dans les cellules dendritiques des ganglions lymphatiques, accélèrent leur multiplication et commencent à envahir de multiples sites viscéraux, suite à l'immunodépression progressive des cellules T. Cet événement a déjà été démontré chez les patients traités par stéroïdes ou par d'autres agents immunosuppresseurs.

Il est également très probable que certains zymodèmes latents, habituellement peu virulents, se réactivent pour causer une LV chez les patients immunodéprimés (72). Cette hypothèse peut également expliquer pourquoi certaines souches, peu pathogènes chez l'immunocompétent, le deviennent chez ces patients (7).

Par ailleurs, la stabilité de certains patients présentant une forte charge parasitaire dans la moelle osseuse, la muqueuse digestive, la peau, mais avec peu de symptômes et sans traitement, laisse certains auteurs (25) penser que c'est la réponse à *Leishmania*, et non la toxicité des parasites, qui cause la maladie clinique.

4.6 Autres maladies opportunistes :

Durant un épisode de LV chez les patients VIH+, une (des) infection(s) opportuniste(s) concomitante(s) sont diagnostiquée(s) dans 42 à 68 % des cas (7). Ce sont en fait des infections habituellement concomitantes du SIDA (fig. 20). Ceci n'est pas surprenant puisque la plupart des cas de leishmaniose apparaissent lorsque le système immunitaire est fortement déficient. Ces infections opportunistes, qui dépendent des espèces impliquées et

de l'efficacité de la réponse immunitaire de l'hôte contre le parasite (7), peuvent masquer les symptômes cliniques de la LV.

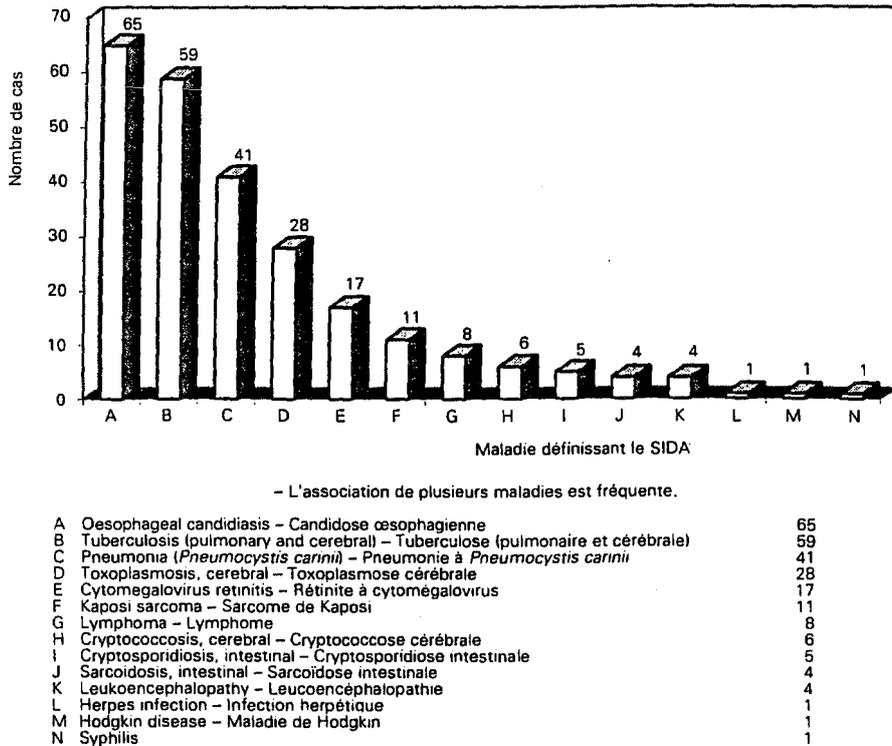


Figure 20 – Maladies définissant le SIDA dans 479 cas rétrospectifs de co-infection à *Leishmania* / VIH, entre 1985 et 1996 (1).

Dans une étude effectuée en Allemagne de 1988 à 1995 et portant sur 15 patients co-infectés (6), cinq d'entre eux avaient déjà développé une maladie opportuniste avant la LV, la LV était la première infection concomitante chez six malades, et le diagnostic de la LV avait occasionné celui d'une autre maladie opportuniste chez quatre d'entre eux.

Dans une autre étude portant sur des patients co-infectés (3), chacun des 22 cas étudiés, sauf un, avait déjà eu une maladie liée au SIDA.

De plus, parmi les 54 patients d'une étude espagnole (60), la LV était concomitante à d'autres infections opportunistes dans 16% des cas. Enfin, R.N. DAVIDSON affirme (25) que 80 % des patients co-infectés auront au cours de leur vie, une autre maladie définissant le SIDA.

4.7 La LV comme maladie opportuniste ?

En prenant en compte les données énoncées plus haut, on peut se demander quel statut pourrait être attribué à la LV, par rapport au SIDA.

D'après le CDC (Center for Disease Control), les infections opportunistes qui définissent le SIDA sont les plus prédictives d'un stade avancé de l'infection au VIH (5). Or, jusqu'à présent, la leishmaniose n'est pas considérée par l'OMS comme faisant partie de ces infections. Elle est pourtant fréquemment observée comme telle chez les patients sidéens, principalement dans le sud de l'Europe (5).

En effet, de nombreux agents pathogènes, dont les *Leishmania*, peuvent survenir chez des patients VIH+ comme chez des patients VIH - (5). Cependant, non seulement ces maladies sont plus fréquentes chez les patients sidéens, mais leur évolution clinique chez ces malades est aussi tout à fait différente de celle observée chez les patients VIH -.

La leishmaniose n'est pas la seule parasitose dans son cas (tableau VII) :

<p><u>Opportunistic infections:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chronic microsporidiosis (episodes lasting 2-4 weeks) or disseminated microsporidiosis • Chronic <i>Cyclospora cayentanensis</i> infection • Disseminated <i>Penicillium marneffei</i> infection • Relapsing or extracutaneous bartonellosis • Cerebral or disseminated <i>Trypanosoma cruzi</i> infection • <i>Rhodococcus equi</i> infection • Relapsing or chronic visceral leishmaniasis <p><u>Opportunistic tumors:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anal carcinoma • Leiomyosarcoma or leiomyosarcoma (Epstein-Barr virus positive) in children • Relapsing or extranodal Hodgkin's disease (Epstein-Barr virus positive)
--

Tableau VII – Maladies associées au VIH et non considérées pour le diagnostic du SIDA par les critères actuels de l'OMS-CDC (5).

La plupart de ces maladies partagent les caractéristiques des maladies établies comme étant opportunistes du SIDA (5, 60) :

- la maladie latente se réactive lorsque l'immunodéficience empire ;
- les manifestations sont fréquemment oligo- ou asymptomatiques ;

- elle est retrouvée avec une forte prévalence chez les sidéens ;
- l'agent étiologique est un pathogène intracellulaire ;
- le système immunitaire cellulaire est crucial pour la maîtrise de la maladie ;
- la détection par les tests diagnostiques de routine est difficile ;
- la réponse au traitement est faible, avec des rechutes fréquentes ;
- une prophylaxie secondaire est requise pour les patients fortement immunodéprimés.

De plus, le profil des patients souffrant de LV (âge, sexe) n'est pas particulièrement différent de celui des patients ayant d'autres maladies opportunistes (7).

En outre, la mise en évidence de cas de LV / VIH dans des pays non endémiques comme l'Allemagne (6), confirme qu'il ne s'agit pas simplement d'un chevauchement entre deux maladies infectieuses différentes, et que la leishmaniose constitue une menace importante pour les patients VIH+ et se comporte réellement comme une maladie opportuniste chez les patients dont l'immunodépression est avancée.

Par ailleurs, en Espagne plus de 50 % des LV adultes sont déjà associées à l'infection par le VIH, ce qui fait de la leishmaniose la troisième infection opportuniste associée au VIH dans cette région du monde (5), après *Toxoplasma gondii* et *Cryptosporidium parvum* (7, 8).

D'après les informations rassemblées jusqu'ici, **la leishmaniose devrait donc faire partie des maladies définissant le SIDA** (1), et la maladie chronique ou récidivante devrait être catégorisée comme un stade C (OMS / CDC) (5).

La maladie serait alors reconnue comme une maladie indicatrice de l'infection au VIH ; les patients LV à risque de VIH devraient donc être systématiquement examinés et leur séropositivité recherchée (25).

Ainsi, de nombreux auteurs (4, 60, 61) prônent la modification de la définition CDC du SIDA et l'ajout de la leishmaniose comme maladie opportuniste « officielle ». De nombreux arguments supportent cette proposition car ce changement apporterait de nombreux points positifs pour les malades (cf partie IV).

4.8 Rôle de la trithérapie (HAART= Highly Active AntiRetroviral Therapy)

Il est clair que la restauration des fonctions immunes est un objectif incontournable chez les patients co-infectés par *Leishmania* et le VIH (25, 38). Dans l'attente de nouvelles voie d'immunothérapie, l'introduction d'un traitement anti-viral efficace est l'approche la plus pertinente chez ces patients. Les combinaisons anti-rétrovirales ont fait preuve de leur intérêt dans l'amélioration indirecte de nombreuses parasitoses opportunistes (25). Leur fiabilité récemment acquise pourrait favoriser une réponse immunitaire avec un renversement du profil des cytokines du type 2 vers le type 1 chez les VIH+ (69), et ainsi augmenter l'efficacité des traitements anti-leishmaniens chez les co-infectés.

On peut donc espérer qu'avec la trithérapie, le nombre de patients co-infectés tende à diminuer.

Malgré ces hypothèses encourageantes, une étude (48) montre que 12 patients sur les 16 étudiés étaient sous traitement anti-rétroviral au moment du diagnostic de LV. D'autres auteurs (55) ont récemment observé chez trois patients le développement d'une LV après initiation d'un traitement par trithérapie anti-rétrovirale. Ces patients, à la mise en place du traitement, étaient déjà parvenus à un stade avancé de l'infection au VIH, correspondant à une réponse Th2. Or, il est probable que la trithérapie induise une conversion de Th2 en Th1, mais peut-être uniquement à des stades précoces de l'infection, ce qui expliquerait son inefficacité dans cette étude. D'autre part, le but de ces combinaisons anti-rétrovirales est d'améliorer les fonctions macrophagiques, dont dépend par ailleurs la réplication du parasite ; la trithérapie pourrait donc ainsi favoriser le développement de l'infection à *Leishmania*.

Le risque d'infection à *Leishmania* durant un traitement par trithérapie chez les patients immunosupprimés est donc probablement plus grand qu'on ne l'attendait.

5 LES SYMPTOMES :

5.1 Période d'incubation :

Elle n'a pas été déterminée chez les patients VIH+ mais elle peut être très courte, si le moment de l'infection coïncide avec une période d'immunodépression (7), ou plus longue, si

la maladie résulte de la réactivation d'une infection latente, se révélant cliniquement lorsque l'immunité cellulaire décroît suffisamment.

En conséquence, des cas de LV peuvent être détectés dans des pays où l'infection n'est pas endémique, chez des immigrants, des voyageurs ou du personnel militaire, des mois après leur retour d'une zone d'endémie.

5.2 Les signes cliniques :

5.2.1 Leishmanioses au décours d'une greffe :

Les signes cliniques peuvent dans ce cas se présenter selon la triade classique fièvre, splénomégalie, anémie, mais être mono- voire asymptomatiques (28). Les rechutes ne semblent pas exceptionnelles, elles sont probablement liées à la persistance d'une immunodépression iatrogène. Ainsi, la LV survenant chez le sujet immunodéprimé non VIH ne présente pas de caractéristiques particulières (27). Cependant, la présentation clinique de la LV peut être modifiée par des signes de l'affection associée. En conséquence, un tableau fébrile persistant chez un patient ayant séjourné en zone d'endémie leishmanienne, même plusieurs années auparavant, doit inciter à un dépistage systématique, parasitologique et immunologique, itératif.

5.2.2 Au cours de l'infection au VIH :

Il semble que les patients co-infectés aient de plus grandes chances de développer la maladie active que les malades VIH- (5).

◆ Tableau classique :

Le tableau clinique et biologique de la LV associée à l'infection par le VIH est bien connu, du fait du nombre élevé de cas décrits (27). Il est cependant difficile de trouver les particularités cliniques de la co-infection (27) : selon l'OMS, le tableau clinique est classique dans plus de 84% des cas (tableau VIII), avec une fréquence variable des différents symptômes.

Tableau clinique	Nombre	Pourcentage
viscéral (typique)	736	84.9
viscéral (atypique)	82	9.5
cutané	36	4.1
autres	6	0.7
mucocutané	4	0.5
mixte	3	0.3
total	867	100

Tableau VIII – Tableau clinique des malades souffrant de co-infection *Leishmania* / VIH, Sud-Ouest de l'Europe, 1990-1998 (2). Si le tableau est classique dans 85% des cas, il est atypique chez presque 10% des patients.

La triade classique de fièvre, pancytopénie, hépato-splénomégalie, est retrouvée chez 75 % des patients (7).

Les caractéristiques cliniques les plus souvent rencontrées sont **la fièvre**, qui apparaît dans 80 à 95% des cas, un syndrome **d'asthénie avec perte de poids** (70 à 90%), **splénomégalie** (généralement modérée) chez 54 à 90% des malades, **hépatomégalie** dans 34 à 85%, **hépato- et splénomégalie combinées** dans 68 à 73%. On retrouve aussi des **adénopathies** dans 12 à 57.5% des cas, une **anémie** habituellement marquée (Hb < 10 g/dL) dans 49.5 à 100% ; **leucopénie** modérée (< 2.4× 10³/L), dans 56 à 95%, **thrombocytopénie** généralement prononcée (<150× 10³/L) dans 52 à 93%, et **combinaison d'anémie, leucopénie, et thrombopénie**, chez 35 à 77 % des malades.

Les répercussions cliniques de la co-infection à *L. donovani* sont généralement plus proches de celles de la LV classique.

La présentation clinique de la co-infection est donc similaire à la forme classique, mais présente également quelques particularités.

◆ Manifestations atypiques :

Des manifestations particulières ont été décrites, selon les sources (7, 27), dans 10 % à 15.8% des cas ces dix dernières années. Elles reflètent le caractère disséminé de la maladie, qui implique simultanément d'autres sites que le système réticulo-endothélial (3). Il s'agit de symptômes cutanés, pulmonaires ou digestifs, inhabituels voire exceptionnels au

cours de la LV classique, qui peuvent constituer le signe d'appel, ou même l'unique symptôme de l'infection leishmanienne. Les symptômes peuvent alors être vagues, la fièvre modérée, les anomalies biologiques moins sévères, l'hépatosplénomégalie absente ou peu impressionnante (25).

Ainsi, une étude effectuée dans le sud de la France sur 50 cas d'adultes co-infectés (71), montrait que seul un quart des patients présentait l'association classique : fièvre, splénomégalie, hépatomégalie. Des présentations atypiques, comme une fièvre isolée ou aucune des trois manifestations cliniques majeures, étaient notées dans 36% des cas.

Certains organes sont touchés de manière plus fréquente, et notamment le tractus digestif (61) : 3.2% des VIH+ subissant une endoscopie pour symptômes digestifs non diagnostiqués y présentent des amastigotes (7). Les parasites peuvent envahir n'importe quelle partie du tractus digestif soit de façon asymptomatique, soit avec des symptômes liés à l'oesophage, à des épigastralgies, des diarrhées, ou un inconfort rectal. Ces symptômes peuvent, à l'occasion, être produits par d'autres pathogènes infectant simultanément le malade, comme le cytomégalovirus ou les *Candida*.

Les manifestations pulmonaires qui sont rapportées chez les patients VIH+ dans les publications récentes (50, 80) semblent se présenter plutôt sous la forme (trompeuse) d'une tuberculose.

Dans une étude espagnole portant sur 54 patients co-infectés, 10% présentaient une toux sèche et 7.7% une diarrhée, qui ne pouvaient être expliquées par aucune autre infection et ont été attribuées à la LV (60).

Par ailleurs la leishmaniose est souvent la cause d'une fièvre d'origine inconnue chez les sidéens (surtout les UDIV) dans certaines régions (25). Ces dix dernières années (7), 7 à 17% des VIH+ qui présentaient cette fièvre avaient en fait des parasites dans leur moelle osseuse. On rapporte également de plus en plus de formes localisées de LV, dans lesquelles les ganglions lymphatiques sont les seuls impliqués (25).

Enfin, il faut signaler que dans le bassin méditerranéen, où *L. infantum* cause à la fois la LV et la LC, les formes cutanées peuvent précéder, coïncider ou suivre la forme viscérale (7). De nombreux rashes non spécifiques ont été rapportés, tout comme des ulcérations buccales, rectales, ou des lésions laryngées.

Comme nous l'avons vu, l'immunosuppression favorise le développement de nombreux gîtes parasitaires dans des sites habituels, mais aussi atypiques (8, 38). Dans ce contexte, les conséquences sont nombreuses :

- évolution rapide et disséminée de la maladie (5) ;
- difficulté et retard dans le diagnostic de la LV chez les patients infectés par le VIH-1 (3) ;
- efficacité limitée du traitement médicamenteux, au moins jusqu'à la restauration partielle des défenses immunitaires (38) ;
- tendance à la récurrence malgré un traitement correct (61) ;

5.2.3 Cas asymptomatiques :

Des cas de LV asymptomatique chez des sujets VIH+ ont déjà été rapportés (4) mais la proportion de leishmaniose infection / maladie chez les patients VIH + n'est pas connue (7). Toutefois, l'existence de tels cas dans cette population a, bien sûr, des implications pour le management des patients VIH+ vivant dans, ou visitant des zones où la leishmaniose est endémique et où la séroprévalence est importante (4).

5.3 Evolution de la maladie et mortalité :

L'estimation de la période précédant l'apparition des symptômes, le taux de survie, les facteurs de pronostic, et les causes de la mort, varient d'une publication à l'autre et dépendent du groupe de patients étudiés (7).

La durée moyenne de survie après le diagnostic de la LV varie selon les études, de 4 à 12 mois (6, 7), parfois de 1 à 24 mois (avec une moyenne de huit) (48), ou de 5 à 40 mois, malgré un traitement agressif (72). D'après R.N. DAVIDSON (25), la médiane de survie après le diagnostic, est de 13 à 18 mois. En moyenne, la probabilité d'être en vie 12 mois après le premier épisode est approximativement de 60% (7).

Le taux de mortalité durant le premier épisode de LV est de 10 à 19% (7). Il peut être associé (25) aux complications survenant pendant l'infection, aux maladies opportunistes concomitantes, ou à une toxicité du traitement anti-parasitaire ou anti-rétroviral.

La mortalité peut atteindre 24% dans les mois qui suivent l'achèvement du traitement. Malgré cette forte mortalité initiale, la courbe de survie à long terme n'est pas

significativement différente de celle des autres patients séropositifs sans LV ; dans de nombreuses études (7, 60), les seuls facteurs ayant une corrélation avec la mortalité à ce moment-là sont :

- la présence de critères définissant le SIDA au premier diagnostic de LV ; une étude (60) rapporte que le risque de mortalité relative est alors 2.4 fois plus grand. Un diagnostic de SIDA précédant ou coïncidant avec un premier épisode de LV aurait une valeur prédictive de la mortalité, contrairement au taux de CD4+.
- la thrombopénie est le deuxième facteur lié à la mortalité, puisque chaque diminution du nombre de plaquettes de 10 000 / mm³ accroît la mortalité de 6%.

6 TRANSMISSION :

6.1 Le lieu :

Parmi les 965 cas européens répertoriés par l'OMS entre 1990 et 1998 (2), 793 ont pu être reportés sur une carte établissant leur répartition géographique sur la base du lieu de résidence. Celui-ci correspond généralement au lieu d'infection par la leishmaniose, sauf pour ce qui est des sujets vivant dans des zones où la maladie n'est pas endémique (par exemple Paris).

6.2 La transmission par les seringues :

Les patients co-infectés présentent une parasitémie importante et sont fortement infectieux à la fois pour les phlébotomes et pour les autres humains, via les seringues ou les aiguilles (25).

En effet, la transmission de l'infection à *Leishmania* se fait habituellement par piqûre d'un phlébotome parasité et se produit dans les foyers d'endémie. Toutefois, la leishmaniose se développe essentiellement chez les patients dont l'immunodépression est associée au VIH, plutôt qu'à une autre cause. La question est de savoir si cette plus forte prévalence est due à une plus grande population infectée ou bien à un autre mode de transmission : **un mode direct, par partage de seringue** entre personnes co-infectées. De nombreux auteurs (8, 27, 71) jugent cette hypothèse fortement plausible, d'ailleurs des cas de malaria à *Plasmodium falciparum* transmis par des seringues entre UDIV ont déjà été rapportés (44).

Cette possibilité de transmission occasionnelle par partage de seringues ne manque pas d'être préoccupante, vues les implications épidémiologiques qu'elle pourrait avoir... et de nombreux arguments peuvent être retenus en sa faveur (1, 8, 44) :

- l'existence d'une population à risque bien délimitée (usagers de drogues injectables), vu le nombre significativement plus important d'UDIV parmi les patients co-infectés (84%), comparé à celui des sidéens sans leishmaniose ;
- la dispersion géographique des groupes de cas ;
- l'identification de nouveaux zymodèmes dans des isolements réalisés chez des usagers de drogues injectables co-infectés. La variabilité obtenue ne s'observe ni chez les sujets immunocompétents ni chez les chiens.
- la fréquence de *Leishmania* dans le sang périphérique des sujets co-infectés : dans l'étude de ALVAR *et al.* (8), les prélèvements sanguins examinés montraient des macrophages circulants parasités dans 50 % des cas.
- et surtout, l'obtention d'une preuve de l'infectivité des usagers de drogues injectables co-infectés : plusieurs études (7, 68) ont pratiqué sur eux des xénodiagnosics directs et ont mis en évidence la facilité avec laquelle les phlébotomes de laboratoire (*P. perniciosus*) peuvent s'infecter par le sang de ces patients co-infectés. Dans tous les cas (12 fois sur 12), les tests étaient positifs. De plus, le volume de sang (0.3 à 0.5 µL) mis en jeu à ce moment-là est considérablement plus petit que celui partagé avec les seringues (0.3 mL) (68). L'échange d'aiguilles ou de seringues pourrait donc assurer la transmission du parasite et expliquer la forte prévalence de LV parmi les individus VIH+.

Jusque là, aucune technique conventionnelle n'avait été capable de détecter la présence des parasites dans le sang des malades.

De plus, les résultats obtenus indiquent une étroite association entre la diminution du nombre de CD4+ et l'augmentation de l'infectivité des patients envers les phlébotomes (fig. 21). Or, comme la définition des cas de SIDA par le CDC inclue les personnes VIH+ qui ont moins de 200 CD4+/ µL, c'est la population des patients sidéens co-infectés qui pourrait donc servir de réservoir secondaire de *L. infantum* (68).

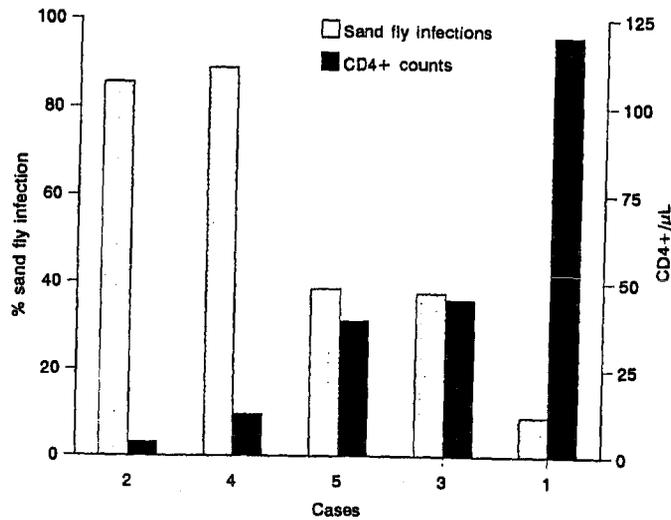


Figure 21 – Relation entre l'infektivité des patients co-infectés par *L. infantum* et le VIH (avant traitement anti-parasitaire) avec leur taux de CD4+ (32). Il est net que plus le système immunitaire est défaillant, plus l'infektivité augmente.

Ces informations étant prises en considération, l'épidémiologie de la leishmaniose dans le bassin méditerranéen doit maintenant inclure, en plus du cycle zoonotique conventionnel comprenant les patients immunocompétents, un cycle alternatif incluant les personnes VIH+ / UDIV (fig. 22).

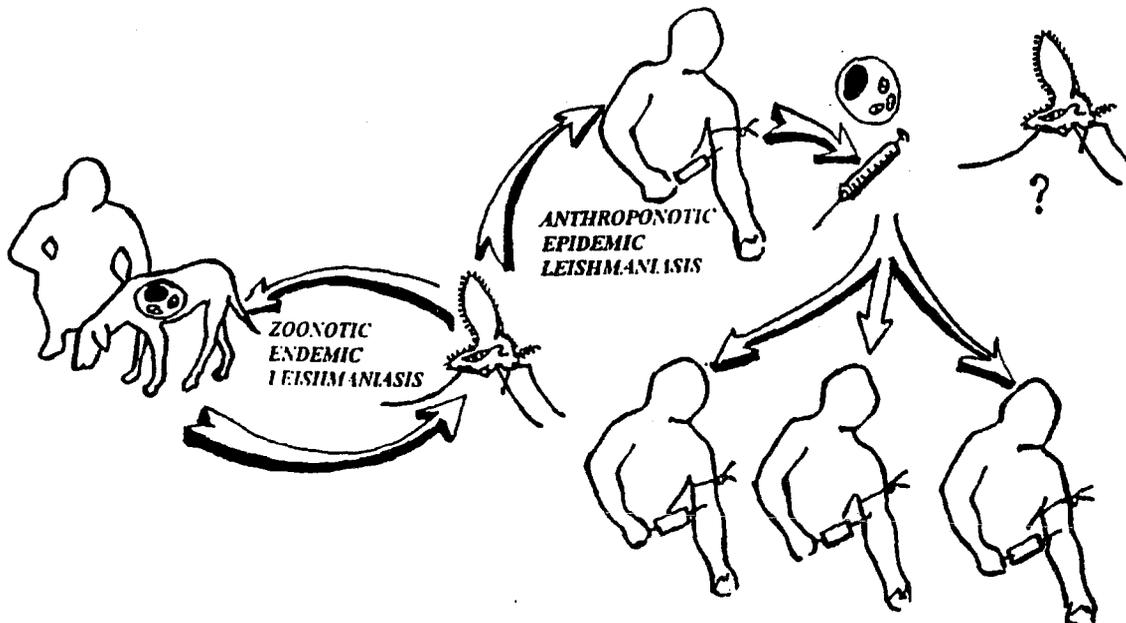


Figure 22 – Cycles zoonotique et anthroponotique dans le Sud-Ouest de l'Europe (8). Au cycle classique s'ajoute maintenant un cycle où la transmission peut se faire d'homme à homme, par échange de seringues.

Ce cycle est qualifié d'**artificiel, épidémique, anthroponotique** (7) :

- **artificiel** puisque les seringues remplacent les phlébotomes, et participent directement à la transmission des amastigotes ;
- **épidémique**, vue la façon dont la maladie se présente et à cause du nombre de cas ;
- **anthroponotique** car ce sont les toxicomanes qui servent de réservoirs.

Cependant, certaines questions restent encore posées. Le véritable risque engendré par les patients co-infectés pour la population générale mérite d'être clarifié (7) ; particulièrement celui associé aux patients traités (symptomatiques ou non), puisqu'ils sont porteurs de parasites circulants et ne sont pas hospitalisés.

Il y a donc des risques à trois niveaux (1, 7, 8) : en premier lieu doit être considéré le risque potentiel de transmission par transfusion de sang parasité, provenant de porteurs asymptomatiques immunocompétents ; ensuite l'infection directe des phlébotomes lors de repas de sang ; enfin, la transmission du parasite et dissémination de la maladie, lors du partage de seringues souillées par du sang contaminé.

Dans tous les cas, les patients co-infectés peuvent alors servir de véritables réservoirs de la leishmaniose dans l'environnement. Les efforts devraient donc se concentrer sur la prévention dans la population des toxicomanes, principalement ; d'ailleurs, la diminution du nombre d'UDIV constatée durant les deux dernières années semblerait, à moyen terme, pouvoir amener un déclin du nombre de co-infections (7).

7 LE DIAGNOSTIC :

Le diagnostic des co-infections à *Leishmania* / VIH comporte des difficultés particulières.

7.1 Diagnostic clinique :

Compte tenu de la facilité actuelle d'accès aux voyages à travers le monde, on doit s'attendre à l'existence d'un nombre non négligeable de porteurs asymptomatiques dans des régions non endémiques comme l'Allemagne et les USA (6). De plus, en fonction du nombre croissant de patients immunodéprimés, VIH+ ou non, une augmentation de l'incidence des LV réactivées est prévisible dans ces pays. La LV devrait donc toujours être soupçonnée chez les sujets infectés par le VIH, en cas de fièvre, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathie ou anémie, même si le malade ne réside pas en zone d'endémie (71) ; on vérifiera alors s'il y a eu séjour en zone à risque (2). Mais comme la réactivation d'une

maladie latente peut avoir lieu plusieurs années après l'infection (5), il est fréquent que les patients ne se rappellent pas des voyages qu'ils ont effectués (2). De plus, ils ne réalisent pas qu'une piqûre de moustique peut être fatale dans des pays hypo-endémiques comme la France, l'Espagne, ou le Portugal, contrairement à l'Allemagne ou aux Etats Unis, où la maladie ne peut pas être contractée. Par conséquent, ils oublient de mentionner ces voyages (5).

De plus, en présence de symptômes, le diagnostic clinique est particulièrement difficile à établir chez les sujets co-infectés (2), puisque les éléments du tableau clinique classique de la LV ne sont pas toujours observés ou peuvent être dissimulés par d'autres infections opportunistes associées à des symptômes analogues. De même, les symptômes tels que fièvre, hépato-splénomégalie, perte de poids, et lymphadénopathie aussi bien que pancytopénie et hypergammaglobulinémie sont communes chez les sidéens (5). Il est donc fréquent que ces symptômes ne soient pas attribués à la leishmaniose car ils peuvent être causés par le VIH lui-même ou par un large éventail d'autres pathogènes opportunistes, ce qui peut d'ailleurs reporter le diagnostic, malgré une présentation typique au départ.

Toutefois, comme nous l'avons vu, on constate un tableau clinique classique dans une grande proportion de cas (85%).

7.2 Diagnostic sérologique :

Parmi les mécanismes responsables de l'échec de la réponse immunitaire chez les patients co-infectés, on peut évoquer une altération de la présentation des antigènes par les macrophages ou de la coopération entre lymphocytes B et T. Pour comprendre ce phénomène, des recherches plus poussées sur la pathogénèse de la co-infection sont nécessaires (7). Mais la défaillance du système immunitaire à médiation cellulaire se traduit aussi par une diminution fonctionnelle des lymphocytes B, donc de la production d'anticorps. Sur le plan sérologique, les patients immunodéprimés développent donc plus difficilement une réaction humorale, surtout s'ils sont vus à un stade tardif de la maladie, et après plusieurs rechutes (1). Il a été estimé que les taux d'anticorps spécifiques étaient 50 fois plus bas chez les patients sidéens que chez les immunocompétents (7). Ainsi, chez les patients co-infectés, 40% à 50% des sujets présentent des niveaux d'anticorps anti-*Leishmania* indétectables (2, 7, 25, 32) ; ils donnent donc lieu à des faux négatifs dans les mêmes proportions. Dans une étude utilisant plusieurs méthodes diagnostiques, 20% des patients

co-infectés donnaient des résultats négatifs dans toutes les techniques sérologiques testées (IFAT, ELISA, WB et immunoelectrophorese) (7) (fig. 23 et tableau IX).

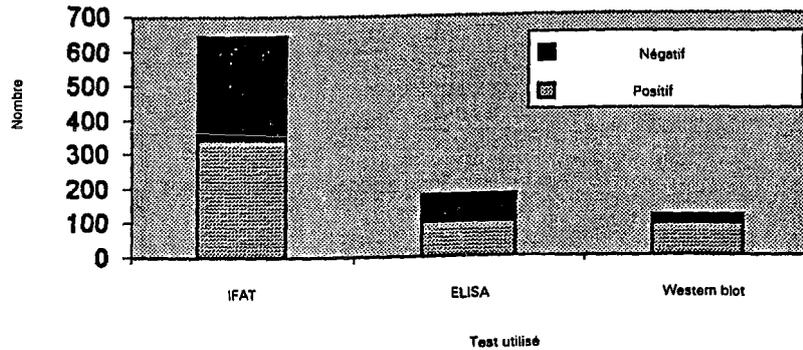


Figure 23

Test	Total	Positif		Négatif	
		Nombre	(%)	Nombre	(%)
IFAT	643	342	53.2	301	46.8
ELISA	180	103	57.2	77	42.8
Western blot	118	95	80.5	23	19.5

Tableau IX

Figure 23 et Tableau IX – Principaux tests utilisés pour le diagnostic sérologique dans le cadre de la co-infection *Leishmania* / VIH, Sud-Ouest de l'Europe, 1990-1998 (2).

Les réactions immunologiques de l'hôte étant souvent perturbées, le dépistage sérologique systématique en zone d'endémie est lui-même modérément fiable. Aussi, malgré l'application récente de techniques sérologiques plus sensibles chez les patients VIH+, il est clair que chez un certain pourcentage de ces malades, la LV ne peut pas être diagnostiquée, faute de réponse humorale suffisante (7). Dans ce cas, il est donc nécessaire d'utiliser deux tests sérologiques ou plus. Et, comme il existe des différences majeures selon les tests et les laboratoires, il est recommandé, pour accroître leur sensibilité, d'utiliser des préparations extemporanées d'antigènes.

Cependant, une méthode diagnostique basée sur la détection des anticorps chez ces patients reste d'un intérêt extrêmement limité (6) (fig. 24).

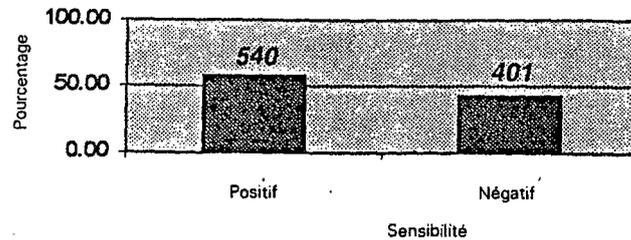


Figure 24 – Sensibilité globale de la sérologie sur 941 patients testés, Sud-Ouest de l'Europe, 1990-1998 (2).

Pourtant, les méthodes sérologiques pourraient s'avérer intéressantes sur un autre plan : dans une étude effectuée en Italie (44), GRADONI *et al.* ont suggéré que l'intensité de la réponse sérologique était liée à l'ordre d'acquisition entre le virus et le parasite (7) ; en effet, les prélèvements sérologiques obtenus montraient deux groupes de sérums (fig. 25) : un groupe montrait un gradient continu de concentrations d'anticorps spécifiques, tandis qu'un autre avait des titres 10 à 30 fois plus élevés, proches de ceux de patients présentant la LV mais étant VIH - . Cette tendance bimodale a été interprétée par les auteurs comme une indication de l'ordre d'acquisition des deux infections, le premier groupe (réponse faible, 93 % des patients) reflétant une LV acquise après immunodépression, le deuxième (forte réponse, 7 % des patients) représentant la réactivation d'une infection latente acquise avant la dépression immunitaire causée par le VIH.

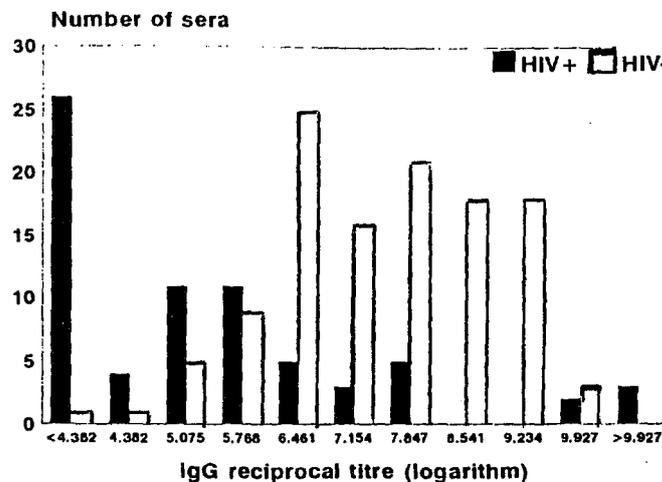


Figure 25 – Distribution des taux sériques d'IgG anti-leishmanies dans une population de patients VIH + et une autre de patients VIH-, ayant la LV (44). IgG = Immunoglobuline G. Méthode employée = IFI. La répartition bimodale des taux sériques de la population VIH + suggère une relation avec l'ordre d'apparition des deux infections.

Par ailleurs, HOUGHTON *et al.* (49) ont montré que les anticorps anti-rK-39 étaient détectables chez les patients VIH+ ; la technique ELISA appliquée à rK-39 est encore plus sensible que l'IFI pour détecter la présence de *L. infantum* chez un sidéen.

Mais ALVAR *et al.* ont montré que le Western Blott pouvait, dans certaines circonstances, être encore plus sensible, malgré la variabilité alors observée dans le pattern de bandes (7). La production d'anticorps après contact avec l'antigène de *L. infantum* a été évaluée par WB chez 11 patients VIH+ ; le modèle de reconnaissance de l'antigène était identique à celui des patients LV immunocompétents. La bande de 16 kDa, à laquelle on attribue une grande valeur diagnostique, était constante (7). Par contre, les techniques IFAT et ELISA donnaient des résultats négatifs chez 7 patients sur 11 (64%). Dans une autre étude effectuée dans le sud de la France, qui prenait comme critère diagnostique la présence de la bande 14 kDa et / ou de la bande de 16 kDa, la sensibilité du WB était de 83% (7).

Ces techniques sérologiques semblent n'avoir aucune valeur prédictive concernant l'évolution clinique de la maladie chez les patients co-infectés (7). Néanmoins, par la technique du WB, on observe une disparition progressive des bandes chez les patients apparemment guéris, alors qu'une réponse plus prolongée est observée lorsque les patients rechutent (7).

Aussi, étant donné l'intérêt limité des procédures sérologiques (6), et la forte charge parasitaire présente chez les patients co-infectés (72), le diagnostic doit reposer sur la détection des parasites eux-mêmes, par biopsies tissulaires ou par culture.

7.3 Diagnostic parasitologique :

Le diagnostic parasitologique par dépistage de *Leishmania* dans les organes est un procédé crucial et se révèle généralement positif (96.7 % des cas testés) (2, 32).

7.3.1 Prélèvement de moelle osseuse :

C'est la technique parasitologique la plus utilisée pour confirmer une co-infection (fig.26 et tableau X), notamment dans le bassin méditerranéen (7). En fait, le liquide de ponction médullaire est l'une des méthodes les plus sécuritaires et les plus sensibles, surtout en cas de ponctions répétées lors de la première apparition de la maladie. La visualisation microscopique de ce liquide permet, selon les auteurs (7, 25), un diagnostic dans 80 à 97 %

des cas pour le premier épisode, et 64% pour les récives. C'est donc cette technique qui est préconisée pour diagnostiquer une récive (1).

Sa sensibilité peut être améliorée, surtout pour les sujets traités ou en cas de rechute, si le liquide de ponction médullaire est mis en culture ; mais certains auteurs (42) attribuent à l'observation microscopique et à la culture la même efficacité.

De nombreux auteurs recommandent cette procédure (microscopie plus culture) chez tout patient VIH+ ayant des symptômes évocateurs (7). Lorsque le prélèvement de moelle ne peut pas être effectué, la recherche des parasites peut être effectuée dans des prélèvements de sang périphérique (81).

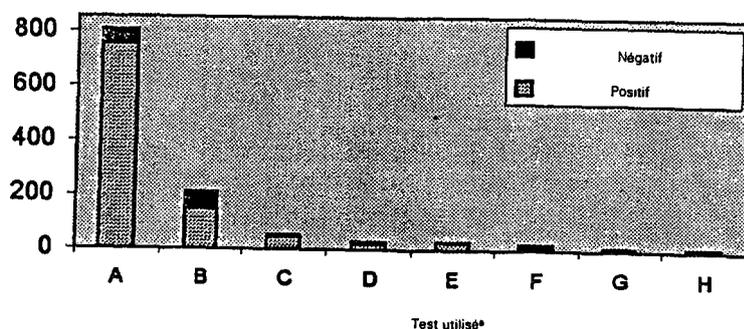


Figure 26

Test	Total	Positive – Positif		Negative – Négatif	
		Number Nombre	(%)	Number Nombre	(%)
A Bone marrow – Moelle osseuse	805	753	93.5	52	6.5
B Blood – Sang	211	145	68.7	66	31.3
C Skin – Peau	53	47	88.7	6	11.3
D Liver – Foie	31	21	67.7	10	32.3
E Gastrointestinal tract – Tube digestif	29	28	96.5	1	3.4
F Lymph nodes – Ganglions lymphatiques	24	12	50.0	12	50.0
G Spleen – Rate	13	11	84.6	2	15.4
H Pleural liquid – Liquide pleural	11	11	100.0	0	0.0

Tableau X

Figure 26 et Tableau X – Principaux prélèvements utilisés pour le diagnostic parasitologique dans la co-infection *Leishmania* / VIH, Sud-Ouest de l'Europe, 1990-1998, (2). La technique la plus employée est de loin la ponction de moelle osseuse.

7.3.2 Prélèvements de peau :

L. infantum a déjà été cultivé à partir de prélèvements de peau apparemment saine au cours de la co-infection (7, 56). L'existence d'amastigotes dans la peau suggère qu'ils pourraient être une source importante d'infection des phlébotomes dans les zones d'endémie (7), ce qui donne toute sa valeur à une recherche systématique du parasite dans ce tissu.

7.3.3 Localisations inhabituelles :

L'examen d'autres tissus peut fortuitement mettre en évidence des leishmanies, surtout au cours du SIDA, mais cela ne fait pas partie de la démarche diagnostique habituelle (56). Pourtant, 10 à 30% des infections primaires ou secondaires chez les patients co-infectés sont détectées de cette manière (7).

En effet nous l'avons vu, la maladie chez les patients co-infectés peut atteindre d'autres organes que ceux du SRE (Système Réticulo-Endothélial), avec la possibilité d'une dissémination généralisée du parasite (7). Ainsi, les amastigotes peuvent être retrouvés dans les biopsies digestives, oesophagiennes, le liquide de lavage broncho-alvéolaire, le liquide pleural, ou les neutrophiles circulants (1). Etant donnée la fréquence des localisations digestives, de nombreux auteurs indiquent l'importance de biopsies gastro-intestinales régulières chez les patients VIH+ ayant séjourné ou voyagé en zone d'endémie, même si l'endoscopie ne montre pas d'anormalité (7) : l'aspect endoscopique des cas de localisation colique est, en principe, celui d'une muqueuse colique normale ou érythémateuse (58).

La mise en évidence du parasite au niveau de l'appareil respiratoire est difficile. Cependant des amastigotes peuvent être isolés dans le liquide de lavage alvéolaire et de ponction pleurale ainsi que dans les biopsies pulmonaires et pleurales (50).

7.3.4 Prélèvement de sang périphérique :

La recherche de *Leishmania* dans le sang peut être une alternative lorsqu'il n'est pas possible de réaliser une ponction-biopsie de moelle osseuse (1). Inversement, il est commun d'observer des macrophages parasités dans le sang périphérique, ce qui permet d'éviter la biopsie de moelle osseuse.

Dans le cadre de la co-infection, ce type de prélèvement se révèle donc adapté au diagnostic parasitologique direct et à la culture (56). Peu invasif et bien accepté, il peut être répété pour le dépistage et le suivi post-thérapeutique. Le prélèvement sanguin est en effet

une technique aisée, rapide et peu coûteuse. En Espagne, l'examen microscopique de sang périphérique a permis le diagnostic de la LV chez 50 à 53% des patients co-infectés.

Par ailleurs, d'excellents résultats ont récemment été obtenus avec la technique de leucocyto-concentration jugée simple, rapide et peu coûteuse (1) : la culture de la couche leucocytaire dans du milieu NNN a permis d'accroître la sensibilité de la méthode à 67% (7, 32).

7.3.5 La PCR :

L'utilisation de la PCR chez des patients co-infectés a permis de confirmer la plus grande sensibilité de cette méthode sur toutes les autres techniques parasitologiques conventionnelles. Cependant, il est difficile d'attribuer une signification à un résultat positif par PCR si les résultats sérologiques sont négatifs (7). Par conséquent, un ensemble de critères soigneusement choisis doit accompagner la pratique de cette méthode. Et lorsque l'histoire de la maladie ne coïncide pas avec le résultat de la PCR, une confirmation du diagnostic parasitologique doit être établie avant l'initiation d'un traitement (7).

La PCR n'a pas encore résolu tous les problèmes associés au diagnostic de la co-infection, mais elle permettra certainement d'évaluer l'étendue réelle de cette co-infection dans les régions endémiques (7).

7.3.6 Le xénodiagnostic direct :

Des études récentes, évaluant l'efficacité du xénodiagnostic direct dans la LV et utilisant *Phlebotomus perniciosus*, ont montré qu'il représentait l'une des techniques de détection parasitaire les plus efficaces chez les patients co-infectés VIH / *L. infantum* (7).

Le principe est le suivant : les phlébotomes de laboratoire sont amenés à se nourrir de sang prélevé chez les patients étudiés ; 48 heures après ce repas sanguin, on peut détecter des promastigotes de *Leishmania* dans leur tube digestif, si les patients étaient infectés (7). Cette durée est bien plus courte que celle requise avec les autres techniques d'isolement.

Après trois ans de pratique en laboratoire, cette technique a été décrite dans un protocole (63), afin de pouvoir l'utiliser à plus grande échelle chez les patients co-infectés ; cependant, cette méthode est réservée aux laboratoires qualifiés, et mise en oeuvre dans les cas où les techniques habituelles ont échoué malgré la suspicion d'une leishmaniose persistante (7).

7.4 Dans le cas des greffes :

Le diagnostic parasitologique est de la même importance que dans le cas des co-infections LV/ SIDA. Toutefois, le sérodiagnostic est ici plus constamment positif (27).

7.5 Diagnostic différentiel :

La LV chez les patients immunodéprimés doit être différenciée d'un grand nombre d'autres microorganismes opportunistes, tels que *Trypanosoma cruzi*, *Histoplasma capsulatum*, *Penicillium marneffe*, et *Toxoplasma gondii* (48). Aucun, sauf *T. cruzi*, n'a de kinétoplaste comme les *Leishmania*, ce qui permet une distinction rapide et sûre. Les amastigotes de *T. cruzi* sont légèrement plus petits et sont souvent confinés au niveau des cellules musculaires. De plus, l'infection à *T. cruzi* survient uniquement chez les personnes qui ont visité l'Amérique centrale et du sud ou qui y vivent.

D'autres maladies comme la tuberculose, la malaria, la cirrhose avec hypertension portale, la brucellose, la typhoïde, la schistosomiase peuvent être suspectées (25), mais sont difficiles à diagnostiquer dans les régions reculées. Le traitement empirique de ces infections constitue la part essentielle d'une bonne prise en charge.

Enfin, la leishmaniose gastro-intestinale devrait être considérée comme un diagnostic différentiel de la diarrhée chronique chez les patients VIH+ qui vivent, ou ont voyagé dans des pays endémiques de la leishmaniose (7).

La leishmaniose viscérale constitue, nous venons de le voir, un grave problème pour les populations de patients immunodéprimés, pour lesquels elle est rapidement et fréquemment mortelle.

Quels sont, à l'heure actuelle, les traitements curatifs et prophylactiques disponibles ?

III / TRAITEMENTS ET PERSPECTIVES

La leishmaniose est une maladie qui se traite. Pour la forme viscérale, ce traitement est impératif et sa mise en place doit être précoce, dès que le diagnostic est établi. Son efficacité est en effet conditionnée par la durée d'évolution de la maladie, puisque les stades très avancés répondent peu ou pas à la thérapeutique.

Cependant, les **complexités de la maladie** et les **discordances des publications existantes** font de la thérapie anti-*Leishmania* un sujet déroutant (47) ; les médicaments les plus employés sont les antimoniés pentavalents, mais les posologies varient largement d'un pays à l'autre et même entre les hôpitaux d'une même région. Les différents régimes thérapeutiques utilisés dans les pays du pourtour méditerranéen, en particulier, ne sont pas répertoriés auprès de l'OMS (43), et l'abondance des rapports, publiés parfois sur la base de faits anecdotiques ou d'essais non optimaux, crée l'illusion que de nombreuses options thérapeutiques valables existent. Mais la réalité est plus dure et peu d'agents ont été évalués par des essais cliniques adéquats ; de plus, les agents médicamenteux les plus efficaces sont ceux qui ont le plus fort potentiel de toxicité et sont les plus difficiles à administrer (47). Ceci impose la prise en compte de certains facteurs avant de faire le choix d'une thérapie.

A / CHOIX DU TRAITEMENT : LES FACTEURS A PRENDRE EN COMPTE :

L'éventail des molécules actuellement disponibles et l'évaluation de plusieurs modalités d'administration permettent de proposer **une adaptation du choix thérapeutique à chaque situation, en fonction du parasite et de l'hôte** (38). Ainsi, la prise en charge de chaque patient doit être individualisée (47). Pour cela, certains points devraient être considérés avant de choisir un traitement, dans le but d'améliorer la qualité de vie du malade, pour une durée aussi longue que possible. En voici quelques exemples (47) :

- Quelle a été l'évolution de l'infection à *Leishmania* et quelle en est l'importance clinique ?
- Un traitement est-il indiqué ? que pourrait-il arriver de pire, en terme de mortalité et de morbidité, en cas de non-traitement ou de traitement non optimal ?
- Quels sont les traitements disponibles sur place, dans le pays ? que sait-on sur leur efficacité, leur profil de toxicité ? peut-on alors rencontrer des cas de résistance ?

- Doit-on essayer en premier lieu une thérapeutique connue pour être très efficace, rapidement, ou un agent potentiellement moins efficace, mais aussi moins toxique et plus facile à administrer ?
- Et enfin, le patient présente-t-il des désordres sous-jacents qui pourraient affecter l'évolution de l'infection ou accroître le risque d'effets toxiques de certains agents ?

Il paraît donc indispensable d'une part, de bien connaître le **comportement de chaque espèce** de *Leishmania* à l'égard des médicaments, afin de faire un choix thérapeutique adapté au parasite, et d'autre part, de tenir compte du **statut immunitaire du patient à traiter**. Ainsi, l'incidence croissante des cas de LV chez des patients immunodéprimés, en particulier les infections à *L. infantum* au cours du SIDA, a accentué la nécessité d'adapter le protocole thérapeutique à chaque situation (38).

1 VARIABILITE DE SENSIBILITE DU PARASITE :

Dans l'idéal, il serait souhaitable de **connaître l'espèce parasitaire au moment du choix thérapeutique** (38). Mais à l'heure actuelle, cette donnée est rarement disponible au moment du diagnostic. Cependant, il est souvent possible d'extrapoler l'espèce responsable en fonction de la zone d'endémie (38).

En effet, la sensibilité du parasite conditionne la réponse au traitement ; elle peut varier sur deux plans (38) :

Il existe tout d'abord des **variations interspécifiques** : les différences de sensibilité aux médicaments selon l'espèce impliquée sont maintenant connues et bien admises (38) ; il est donc préférable de choisir la molécule optimale en fonction de l'espèce parasitaire présumée.

D'autre part, il faut de plus en plus tenir compte des **variations intraspécifiques**, c'est à dire de la possibilité de **primorésistance** ou de **résistance secondaire** à l'intérieur d'une même espèce (38).

2 IMPORTANCE DU STATUT IMMUNITAIRE DE L'HOTE ET PARTICULARITES DE LA REPONSE AU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS IMMUNODEPRIMES :

Comme nous l'avons vu, le statut immunitaire intervient dans l'évolution et le contrôle de l'infection puisque l'immunosuppression favorise le développement de nombreux gîtes parasites dans des sites habituels, mais aussi atypiques. Dans ce contexte, l'efficacité du

traitement médicamenteux sera limitée, au moins jusqu'à la restauration partielle des défenses immunitaires (38).

En fait, la LV de l'immunodéprimé apparaît globalement comme rebelle à la thérapeutique antimoniale classique, avec des guérisons incomplètes et un grand nombre de récurrences après traitement (41). De plus, les effets indésirables des drogues anti-leishmaniennes sont plus fréquents et plus sévères chez les malades co-infectés (26).

Le traitement de la LV à *L. infantum* chez ces sujets est donc particulièrement difficile ; ceci impose la recherche d'alternatives thérapeutiques aux dérivés de l'antimoine (34). Mais les protocoles thérapeutiques cliniques sont nombreux et les protocoles expérimentaux d'évaluation médicamenteuse ne sont pas standardisés (41). De plus, peu d'études expérimentales prennent en considération la particularité de cette co-infection.

B / TRAITEMENTS DISPONIBLES :

1 LES DERIVES PENTAVALENTS DE L' ANTIMOINE (DPA) OU DERIVES STIBIES :

L'antimoine est une thérapeutique très ancienne, connue des Egyptiens et déjà utilisée dans l'Antiquité (26, 66). Son efficacité dans le traitement de la leishmaniose viscérale méditerranéenne fut reconnue en 1915, en Italie, par DI CRISTINA et CARONIA (66) et les dérivés de l'antimoine, initialement trivalents (Sb^{III}) puis pentavalents (Sb^V), ont été décrits dès les années 1920 (38). C'est pendant la Seconde Guerre Mondiale que fut mis au point le stibogluconate de sodium ou Pentostam®, dérivé stibié encore utilisé de nos jours dans les pays anglo-saxons (66) ; ainsi, depuis les années 40, les DPA sont les médicaments de première ligne pour toutes les formes de leishmaniose (24).

1.1 Les molécules disponibles :

Deux dérivés stibiés pentavalents sont actuellement commercialisés (fig.27) :

- l'antimoniate de méglumine, ou Glucantime® (*Rhône Poulenc Rorer* (Paris, France)) est le seul dérivé pentavalent d'antimoine disponible en France.
- le stibogluconate de sodium, ou Pentostam® (*Glaxo Wellcome* (Londres, Royaume-Uni)) est utilisé dans les pays anglophones et aux Etats-Unis (66).

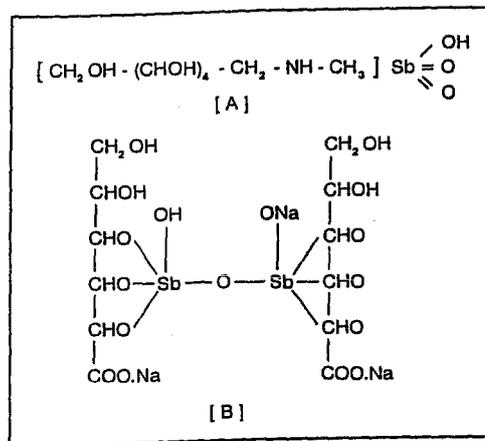


Figure 27 – Formules chimiques de l'antimoniate de N-méthyl glucamine [A] et du stibogluconate de sodium [B] (26).

Les DPA n'ont pas l'approbation de la FDA ; on peut cependant obtenir du stibogluconate de sodium auprès des Centres américains de contrôle et de Prévention des Maladies (*Centers for Disease Control and Prevention = CDCP*) (24).

1.2 Mode d'action anti-parasitaire :

Le mécanisme d'action de l'antimoine demeure mal connu (26). On sait seulement qu'il exerce une action inhibitrice sur la synthèse de l'ATP, sur l'oxydation glycolique et sur celle des acides gras (26).

1.3 Pharmacocinétique :

Malgré leur ancienneté dans le traitement de la LV, les études consacrées à la pharmacocinétique des DPA sont très peu nombreuses (24, 66). Le stibogluconate de sodium et l'antimoniate de méglumine paraissent comparables en terme de distribution et d'élimination (66). En outre, il semble exister une accumulation progressive, ayant pour conséquence la transformation tissulaire des dérivés pentavalents Sb^V en métabolites trivalents Sb^{III} à demi-vie prolongée, qui seraient chargés de l'activité leishmanicide du produit mais aussi de sa toxicité (24, 66). L'excès de dérivés pentavalents serait éliminé rapidement dans les urines (66).

1.4 Efficacité :

L'efficacité des DPA dans le traitement des leishmanioses est confirmée par plus d'un demi-siècle d'utilisation (26). *In vitro*, les dérivés stibiés seraient actifs sur toutes les espèces de *Leishmania* (24) mais en fait, les plus sensibles semblent être les espèces responsables de LV.

Quant aux deux molécules actuellement disponibles, elles semblent avoir une efficacité similaire (38), mais aucune comparaison clinique directe n'a été effectuée.

Les DPA, qui agissent pourtant plus lentement que l'Amphotéricine B (AmB) lipidique, peuvent faire tomber la fièvre en une semaine et rétablir les paramètres biologiques en 14 jours (24).

Toutefois, de nombreuses publications rapportent une **diminution progressive de leur activité**, nécessitant l'augmentation de la dose et / ou l'allongement de la durée du traitement (20 mg/kg/j) à 28 jours, avec comme conséquence, l'observation croissante de stibio-intolérance et de stibio-intoxication (38).

Les phénomènes de résistance aux dérivés stibiés sont en effet en pleine expansion, même chez les sujets immunocompétents (66) et le défaut de réponse aux antimonies a été signalé à maintes reprises dans certains foyers endémiques. Il ne peut toutefois pas être rapporté automatiquement à une résistance de la souche de parasite, en raison de la multiplicité des protocoles thérapeutiques employés et de la variation des doses d'antimoine administrées (26).

Plusieurs facteurs peuvent expliquer l'inefficacité des DPA dans certaines situations.

Tout d'abord, la cinétique du produit et sa diffusion dans les tissus peuvent entrer en jeu : une étude expérimentale (40, 41) a montré qu'au niveau hépatique, le Glucantime® était plus efficace que la Fungizone® et l'AmB diluée dans l'Intralipide® 20%. Toutefois, à l'inverse de l'Abelcet® et de l'Ambisome® (qui elles, sont des formes vectorisées), il ne permettait pas une clairance parasitaire totale du foie. Cette étude a également mis en évidence l'inefficacité du Glucantime® au niveau splénique, puisqu'il laissait une importante charge résiduelle parasitaire, pouvant expliquer les rechutes après traitement ; la rate correspond en effet à un site de pérennisation de l'infection.

Ensuite, cette moindre efficacité peut être expliquée par la particularité de la réponse chez les patients co-infectés, pour lesquels de nombreux échecs thérapeutiques sont rapportés (72).

En terme de doses thérapeutiques, sachant que chez les patients immunocompétents, de plus longues durées de traitement ou de plus fortes doses correspondent à des plus forts taux de guérison (7), on peut présumer que les patients co-infectés présentent, à fortiori, les mêmes tendances. Ceci est confirmé par l'étude rétrospective de J. ALVAR *et al.* (7) qui révèle que la guérison parasitologique était atteinte dans 54% des cas, avec des doses d'antimoine inférieures ou égales à 20mg/kg/j, et dans 75% des cas, avec 20 mg/kg/j ou 850 mg/j pendant 28 jours ou plus. **Or, les recommandations actuelles ne limitent plus les doses quotidiennes.**

Enfin, des souches authentiquement résistantes au DPA ont été isolées chez des patients non répondeurs au traitement (26). Les échecs rapportés surviennent soit en début de traitement (c'est une résistance ou non-réponse primaire) soit au cours d'une récive, après un premier traitement efficace (c'est une résistance secondaire) (36).

Les cas de **résistance primaire** sont rares puisqu'elles concernent seulement 1% des cas en Afrique par exemple (24, 25).

Les résistances secondaires (36) ont surtout été décrites chez des patients immunodéprimés et sont généralement attribuées à la dépression du système immunitaire (36). Cependant elles ont également été rapportées chez des patients immunocompétents, chez qui l'efficacité clinique des DPA semble décroître avec les rechutes (36). Ce phénomène a également été observé chez les chiens infectés par *L. infantum*, dont la maladie récive, qui été traités de nombreuses fois par les DPA (24), et chez qui on constate une augmentation des cas de résistance aux antimoniés. Ceci suggère que **les souches de *Leishmania* acquièrent véritablement une résistance au traitement.**

Des études (24, 36) ont montré *in vitro* que les parasites pouvaient en effet développer une résistance s'ils étaient cultivés en présence de DPA. De plus, il a déjà été constaté (7, 24) que si au cours d'un premier traitement, la dose était inadéquate ou l'exposition discontinuée, une résistance secondaire pouvait aisément se développer chez le parasite. Ces observations confirment que la sensibilité des parasites se modifie au fur et à mesure de leur exposition aux antimoniés. Ceci est vrai à la fois chez l'homme et chez le chien, dont les souches devenues résistantes peuvent être transmises à l'homme par les phlébotomes (36).

Quelques recherches ont été faites pour renverser cette résistance aux antimoniés ; certains auteurs ont montré que le vérapamil était efficace *in vitro*, mais cette capacité n'a pas été retrouvée chez l'homme (24).

La diminution de l'efficacité de la méglumine *in vivo* au cours d'un traitement est donc partiellement due à une diminution de la sensibilité des souches vis à vis de la molécule (36).



Cette observation devrait conduire à des modifications dans la stratégie thérapeutique et devrait amener les cliniciens à alterner les antimoniés avec d'autres traitements comme l'Amphotéricine B ou la pentimidine, surtout dans les cas récurrents (36).

Mais dans certains cas, la thérapeutique doit également prendre en compte d'autres critères parasitaires : en Afrique par exemple, *L. donovani*, qui sévit dans certaines régions, a également acquis une résistance aux DPA. Ceci est probablement la cause des récurrences observées (25) chez une partie des patients co-infectés. Or *L. donovani*, que l'on suppose plus pathogène que *L. infantum*, est transmis directement d'homme à homme par les phlébotomes, constituant un cycle plus rapide, et peut aboutir à une dissémination rapide de cette résistance primaire aux DPA. Ainsi, les cliniciens qui traitent ces patients devraient comprendre que l'éradication parasitaire n'est pas possible dans ces cas-là, et avoir plutôt comme but, le contrôle des symptômes (25). En conséquence, dans ces zones où la transmission se fait d'homme à homme, le fait de ne PAS employer des agents comme l'aminosodine et l'AmB chez les patients co-infectés, serait le meilleur moyen de prévenir l'émergence et la transmission de leishmaniose multi-résistante (25) ; d'où la nécessité de nouvelles alternatives thérapeutiques.

Ainsi, malgré leur utilisation dans la plupart des zones endémiques, les DPA sont loin d'être des produits idéaux (25).

1.5 Effets secondaires des antimoniés :

Classiquement, on décrit deux types d'accidents (66) : la **stibio-intolérance**, grave, survient au début de la cure : elle est particulièrement fréquente dans les formes sévères de la maladie et chez les jeunes enfants. Elle est plutôt favorisée par l'emploi de fortes doses. Elle se manifeste, entre autres, par une fièvre élevée avec altération de l'état général, une toux coqueluchoïde, des vomissements (66). La **stibio-intoxication**, elle, survient en fin de cure. Elle résulte d'une accumulation des DPA dans l'organisme (26). Ses manifestations peuvent être mineures ou proches des tableaux de stibio-intolérance.

Mais d'autres effets secondaires doivent être pris en considération (66). Ils semblent liés à un phénomène d'accumulation et sont observés après la première semaine (24). **Les arthralgies et les myalgies** se voient surtout avec le stibogluconate de sodium (66).

L'atteinte rénale est rare, mais elle peut s'intégrer dans le tableau de stibio-intoxication (66).

L'atteinte cardiaque doit être surveillée car elle peut causer une mort subite en cours de traitement, surtout lors de fortes doses (66). Les anomalies de l'électrocardiogramme,

progressives et réversibles, surviennent dans la moitié des cas environ (24) ; les plus fréquentes sont l'inversion de l'onde T, l'augmentation de l'onde QT ainsi que des segments ST concaves (66).

Une élévation des taux sériques d'amylase et de lipase est quasi-systématique, souvent transitoire et régresse à l'arrêt du traitement (38), mais des cas de pancréatites aiguës, parfois mortelles, ont été observés (24, 66).

Certains signes de toxicité, tels asthénie, anorexie, céphalées, nausées, vomissements, myalgies, arthralgies, ne doivent pas entraîner une modification du traitement (38). Par contre, une mauvaise tolérance cardiaque, hématologique ou hépatique impose au minimum une diminution des doses, voire un arrêt du traitement et l'utilisation d'une autre molécule. Les effets secondaires mortels sont rares dans les pays développés (25) ; par contre, sous les tropiques, 5 à 25 % des patients meurent pendant le traitement, et la cause du décès dans la plupart des cas n'est jamais connue (25). En fait, la toxicité des DPA aggrave par exemple la déshydratation, qui est fréquente dans les pays chauds et qui peut conduire à une diminution de l'excrétion rénale du médicament (25).

En ce qui concerne **les enfants**, il a été observé (6, 24) que dans l'ensemble ils toléraient mieux les DPA que les adultes. En outre, on ignore comment les DPA sont tolérés chez les **patients co-infectés**, car la toxicité des antimoniés chez eux n'a pas été bien évaluée (7).

1.6 Précautions :

Aucune recommandation n'a été faite concernant les cas d'**insuffisance rénale** (24), mais un agent comme l'amphotéricine B liposomale devrait être préféré. **La fonction hépatique** est souvent compromise chez les patients atteints de VL, mais les DPA ne montrant pas une grande toxicité à ce niveau, ils peuvent être utilisés, moyennant quelques précautions (24). Par contre, ils ne devraient pas être employés chez les patients souffrant de maladie cardiaque ischémique (24).

En ce qui concerne les **patients obèses**, la dose de 20 mg/kg/j peut s'avérer excessive (24) et devrait être réduite, si un autre traitement n'est pas choisi.

De plus, l'innocuité des DPA pendant la **grossesse** n'est pas documentée (24), bien qu'ils aient été employés sans problèmes chez un grand nombre de femmes enceintes ; l'amphotéricine B est donc, là encore, une alternative de choix dans cette population.

1.7 Paramètres à surveiller :

- **Avant de débiter** une thérapie aux antimoniés, une évaluation clinique et biologique (NFS, profil biochimique, ECG) doivent être faites (24).
- **Pendant la durée du traitement**, un ECG et des tests sanguins (créatinine, protéinurie, transaminases et numération formule sanguine-plaquettes) devraient être pratiqués deux fois par semaine (24, 38). Les patients devraient idéalement être hospitalisés ; mais ceci est souvent impossible dans les pays pauvres, où les traitements sont alors administrés par une infirmière, sans possibilité de surveillance en terme de toxicité (24).

1.8 Présentation et mode d'administration :

Le Glucantime® est présenté en ampoules de 5 mL, soit 1500mg, et sa concentration en antimoine est de 85 mg / mL.

Le Pentostam® est commercialisé en flacons de 100 mL, à la concentration de 100 mg d'antimoine par mL de produit.

Ces deux produits ont donc des formes galéniques différentes et **il faut tenir compte de leurs concentrations respectives en antimoine pour les prescriptions** (66). De plus, la concentration en antimoine, quelle que soit la présentation, peut varier de plus de 25% selon les lots ; 10 à 15 % des antimoniés deviennent, par oxydation, des dérivés trivalents (24).

Les voies d'injection les plus couramment utilisées sont la voie intra-musculaire profonde (surtout pour l'antimoniate de méglumine) et la voie intra-veineuse lente (principalement pour le stibogluconate de sodium) (24, 26). De grands volumes sont nécessaires, ce qui explique que l'injection soit douloureuse.

1.9 Inconvénients des DPA:

On peut déplorer leur administration parentérale, la longue durée du traitement (plusieurs semaines), des effets indésirables toxiques fréquents et gênants (quoique réversibles la plupart du temps), et enfin une efficacité non optimale dans certaines situations. Certains auteurs (47) vont même jusqu'à écrire qu'ils ont « l'impression que cette thérapie, basée sur l'utilisation d'un métal lourd sans mode d'action défini, est proche de l'alchimie ».

1.10 Protocoles thérapeutiques :

Les premières études françaises, dans les années 50, avaient empiriquement déterminé une dose seuil de 17 mg/kg/j d'antimoine, dose suffisante pour obtenir une activité leishmanicide sans trop d'effets toxiques (66). Dans les pays anglo-saxons, 10 mg/kg/j d'antimoine pendant 10 puis 30 jours, demeuraient insuffisants pour prévenir les rechutes (66). Alors, au début des années 80, a été évaluée une dose de 20mg/kg/j d'antimoine pendant au moins 4 semaines. Cette posologie s'est montrée plus efficace que celle de 10 mg/kg/j d'antimoine, en particulier chez le sujet de moins de 18 ans (66), conduisant l'OMS à la recommander, sans toutefois dépasser une posologie maximale journalière de 850 mg.

En outre, R.N. DAVIDSON, dans une revue des différents traitements de la leishmaniose (24), constate que plusieurs injections quotidiennes (10 mg/kg 2 ou 3 fois par jour) semblent plus efficaces qu'une seule dose par jour (24, 66), mais qu'à une posologie de 30 mg/kg/j apparaissent des effets indésirables chez les adultes. Mais d'un autre côté, l'étude de THAKUR *et al.* (66) a montré que, plus la dose unitaire est élevée et la durée du traitement prolongée, meilleur est le taux de guérison à la fin du traitement, surtout à 6 mois.

En terme de durée de traitement, plusieurs études (66) montrent que 30 à 40 jours sont plus efficaces que 20 jours, mais les posologies utilisées dans ces études restent faibles. En fait, cette durée dépend de la maladie (24) : pour la LV elle est habituellement de 28 jours.

Alors quel schéma thérapeutique utiliser ? 10 ou 20 mg/kg/j d'antimoine ? pendant 10, 20, 30 jours ou plus ? Une ou plusieurs injections par jour ? (66)

→ **Les recommandations actuelles de l'OMS** tiennent compte des données cliniques (66) : **la posologie actuelle est de 20 mg Sb^V/kg/j, sans dose quotidienne limite**, quelle que soit la forme de la maladie ; la durée recommandée est de **20 à 28 jours** pour les formes viscérales (26, 43, 66).

Le produit est administré à **doses progressives**, en général le quart de la dose le premier jour, la demi-dose le second et la dose complète le troisième. La dose quotidienne peut être administrée en une seule injection ou fractionnée en deux. Même si l'augmentation progressive de la posologie n'est plus recommandée de manière formelle (38), un suivi thérapeutique et biologique est recommandé pendant le traitement.

En cas de persistance de symptômes ou de parasites, de nombreux pays répètent la cure après un temps de repos de 15 à 30 jours (43).

Chez l'hôte immunodéprimé, aucun consensus n'a encore été adopté pour le traitement de la LV. Mais le risque d'une efficacité incomplète et la mauvaise tolérance des DPA chez des patients déjà polymédiqués, en particulier au cours du SIDA, incitent à l'utilisation et à l'évaluation d'autres médicaments (38).

Concernant les enfants, un nomogramme, basé sur la surface corporelle, a été proposé (24).

Un taux de mortalité inférieur à 10%, et un taux de rechutes inférieur à 5% sont des indicateurs de réussite d'un programme de traitement (25).

1.11 Disponibilité et coût :

Les antimoniés sont les seuls agents disponibles dans les pays pauvres (25) ; le coût d'un traitement à 20 mg/kg/j pendant 30 jours (utilisé en Afrique) varie, pour un patient de 30 kg, de 20 à 200 \$ (25). Toutefois, le générique du Glucantime® est moins cher (un huitième du prix du Pentostam®) et on peut l'obtenir auprès de l'*International Dispensary Association*, Amsterdam.

Cependant, de nombreux gouvernements ne peuvent en aucun cas financer le coût d'un traitement anti-leishmanien, quel qu'il soit. Heureusement, dans la région est-africaine, plus de 32 000 patients atteints de LV ont pu être traités durant les 10 dernières années par Médecins Sans Frontières (Hollande), qui a pu rassembler les fonds nécessaires et développer les moyens requis sur le terrain (25).

2 L'AMPHOTERICINE B (AMB) :

L'amphotéricine B est un antibiotique de la famille des macrolides polyéniques (fig. 28). Utilisée empiriquement dans le traitement de la LV dès 1963, elle est utilisée depuis plus de 30 ans dans le traitement des infections fongiques systémiques, malgré une toxicité élevée (66) ; mais depuis le début des années 80, la vectorisation du produit a permis de réduire les effets indésirables. Ainsi, son statut évolue actuellement, de produit alternatif pour les leishmanioses résistantes aux antimoniés, à celui d'**anti-leishmanien de première intention au cours de la LV chez l'immunodéprimé** (26, 38).

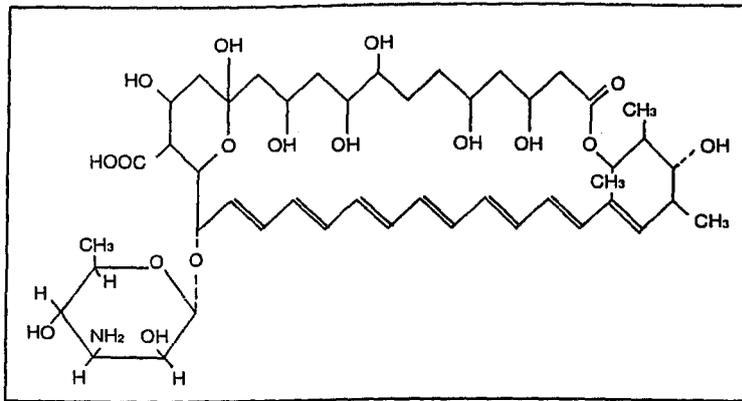


Figure 28 – Formule chimique de l'amphotéricine B (26).

Son efficacité dans le traitement de la LV est reconnue dans l'ensemble des zones d'endémie (ANNEXE 1) (38).

◆ Mode d'action :

La sélectivité de l'AmB vis à vis des cellules fongiques et des leishmanies s'explique tout d'abord par son affinité particulière pour l'ergostérol membranaire. Sa liaison aux précurseurs entraîne l'apparition de canaux perméables aux cations monovalents, ce qui mène à la rupture de la membrane, et à la mort du parasite (7, 66). Mais un autre type d'interaction intervient : la molécule, en se liant aux membranes cellulaires, est aussi internalisée par endocytose (66). Ce processus est toxique car il bloque la fusion des endosomes avec les lysosomes. Enfin, un dernier mode d'action passe par le déclenchement d'une cascade intracellulaire de mécanismes oxydatifs toxiques (66).

L'activité de l'AmB est indépendante des cellules T de l'hôte (7).

◆ Activité leishmanicide :

Au début des années 90, MISHRA *et al.* ont montré son efficacité dans les cas de **kala-azar résistants aux antimonies** (66), puis en **traitement de première ligne**. Ainsi, sa plus grande activité anti-*Leishmania in vitro* par rapport aux DPA, sa plus grande efficacité expérimentale chez des hôtes immunodéficients, et sa plus grande activité *in vivo* comparativement aux DPA ou à la pentamidine, font de l'AmB **un agent médicamenteux très adéquat pour le traitement des patients VIH+** (7). Toutefois, l'expérience dans cette utilisation est limitée et en pratique, les DPA sont restés, ces dernières années, le traitement le plus utilisé contre la LV dans la plupart des pays méditerranéens (7, 43).

◆ Toxicité :

Les effets indésirables sont de deux sortes. Tout d'abord, les signes d'intolérance surviennent au moment de la perfusion : frissons, céphalées, crampes, hypotension, vomissements, convulsions ; ces manifestations sont habituellement contrôlées par le ralentissement de la perfusion ou l'emploi de corticoïdes.

De plus, et contrairement aux DPA qui présentent plutôt une toxicité cardiaque et pancréatique, l'AmB présente, elle, **une toxicité rénale et hématologique** (26), en général réversible (66). Une toxicité sur les cellules souches hématopoïétiques et une baisse de l'érythropoïétine (non reliée à l'atteinte rénale) peuvent faire chuter l'hématocrite (66).

Par ailleurs, on peut observer une **toxicité extra-rénale**, se manifestant dans la majorité des cas par de la fièvre et des frissons, pendant ou au décours de la perfusion (66).

Des atteintes pulmonaires ou neurologiques, des cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie ont également été décrits.

En conséquence, les effets secondaires de l'AmB contre-indiquent l'emploi de posologies élevées. Toutefois, une étude expérimentale (40) a clairement montré que la tolérance et l'activité anti-*L. infantum* de l'AmB dépendait de sa formulation ; en effet, plusieurs présentations sont actuellement disponibles.

2.1 L'amphotéricine B Libre :

L'amphotéricine B déoxycholate est commercialisée sous le nom de Fungizone® injectable (flacons de 50 mg).

2.1.1 Pharmacocinétique :

Son absorption digestive faible empêche l'utilisation de la voie orale pour un traitement systémique. Par voie parentérale, après son passage dans le sang, la molécule se concentre préférentiellement dans certains tissus : foie, rate, poumons, reins (66). Son métabolisme est mal compris.

2.1.2 Posologie et mode d'administration :

La Fungizone® s'utilise seulement en perfusion intraveineuse lente, le produit ayant été dissout dans 500 mL de sérum glucosé à 5%.

Le traitement nécessite souvent une dose totale de 2 grammes ; au delà de 3 grammes, une surveillance très étroite de la fonction rénale s'impose (26). **Cependant, la posologie maximale permet seulement une diminution modérée des charges parasitaires (30) et induit la persistance de gîtes infectieux qui peuvent être la cause de rechutes après traitement, particulièrement chez les sujets immunodéprimés.**

2.2 Amphotéricine B et lipides :

L'administration conjointe d'amphotéricine B et de lipides permet d'améliorer la tolérance du produit sans réduire son efficacité (66). Ainsi, différentes formulations lipidiques ont été développées (fig. 29) :

2.2.1 ♦ AmB diluée dans une émulsion lipidique injectable de type Intralipide® 20%. Cette forme ne permet qu'une faible augmentation de la posologie maximale tolérée, celle-ci n'induisant pas une majoration sensible de l'activité anti-parasitaire (40).

En pratique, cette formulation est donc peu recommandée : d'une part il y a risque de mauvaise dispersion des molécules d'AmB dans l'Intralipide®, et d'autre part, sa tolérance reste variable et une néphrotoxicité persiste pour des posologies de l'ordre de 1.5 mg/kg/j (38, 66). De plus, ce mode d'administration n'a pas fait l'objet d'essais randomisés démonstratifs dans le traitement des leishmanioses (26).

2.2.2 Récemment, **des formes vectorisées** ont donc été développées. Le principe de la **vectorisation** (incorporation dans des lipides (micelles, liposomes)) n'a été appliqué que très récemment à la parasitologie (66). Son objectif principal est **d'orienter et de concentrer spécifiquement** des molécules pharmacologiquement actives vers des tissus ou des cellules cibles, limitant ainsi l'imprégnation d'autres organes. L'activité thérapeutique augmente, alors même que la dose administrée est réduite et que les effets secondaires diminuent. Les trois formes d'AmB vectorisée actuellement commercialisées sont :

- ♦ **un complexe lipidique d'AmB : Abelcet®, Wyeth-Lederlé (Annexe 6) (82)**
- ♦ **une dispersion colloïdale d'AmB : Amphocil®, Sequus and Zeneca**
- ♦ **une AmB liposomale : Ambisome®, Nexstar Pharmaceutique.**

Ces trois formulations sont toutes **moins toxiques** que les formulations classiques d'AmB (24). Elles accroissent de manière remarquable la tolérance de la molécule, et ont permis l'utilisation de posologies 15 fois plus élevées au cours d'une étude expérimentale (40). D'ailleurs, de nombreuses études rapportent l'efficacité et la bonne tolérance de l'AmB liposomale (Ambisome®) chez les patients immunocompétents (7).

D'après certains auteurs (66), cette bonne efficacité semble plus durable chez l'enfant que chez l'adulte.

Sur le plan de l'activité anti-parasitaire, seule l'utilisation de ces dernières formulations d'AmB aboutit à une négativation des cultures de broyats d'organes (40). L'efficacité de ces formulations lipidiques peut s'expliquer : elles ont en commun des données pharmacocinétiques favorables, comme une large distribution des produits, et une accumulation intra-tissulaire particulièrement importante et rémanente (40).

Nom	Composition (rapport molaire)	Forme (diamètre en nm)	Pourcentage de moles d'amphotéricine B	ASC (vs Fungizone®)
Fungizone®	Désoxycholate	Micelles < 0.4	34	-
AmBisome®	NSCP/Chol/DSPG	SUV 0.08	10	Supérieure
Abelcet®	DMPC/DMPG	Rubans 1.6-11	35	Inférieure
Amphocil®	Cholestérylsulfate	Disques 0.12 x 0.004	50	Identique

ASC : aire sous la courbe des concentrations sériques ; NSCP : phosphatidylcholine hydrogénée ; Chol : cholestérol ; DSPG : distéaroyl phosphatidylglycérol ; SUV : *small unilamellar vesicle* (vésicules unilamellaires) ; DMPC : dimyristoyl phosphatidylcholine ; DMPG : dimyristoyl phosphatidylglycérol.

Figure 29 – Caractéristiques des différentes préparations d'amphotéricine B liposomales commercialisées (66).

2.2.3 L'Ambisome® :

Ces trois formulations peuvent paraître équivalentes. Cependant, la taille de leurs particules ainsi que leurs profils pharmacocinétiques et de tolérance sont différents (fig. 29) (24, 25). Ainsi, la formulation de l'Ambisome® est basée sur l'incorporation d'AmB dans la bicouche membranaire d'un liposome (26). Celle-ci est donc rapidement efficace et présente une tolérance remarquable (24) ; des études par microscopie électronique ont montré que les liposomes actifs étaient pris en charge par les macrophages et amenés aux organes du système réticulo-endothélial (SRE) : foie, rate et moelle (25, 38, 40). L'AmB atteint ainsi de fortes concentrations aux sites d'infection ciblés, et est libérée directement dans la vacuole parasitophore des cellules infectées par les amastigotes. Ce ciblage est à l'origine de son activité anti-leishmanienne supérieure, à dose égale d'AmB, comparativement à la Fungizone®, observée sur le modèle expérimental (38).

De plus, l'activité anti-*Leishmania* de l'Ambisome® (à la dose de 3 mg/kg) a été comparée chez des souris avec celle de l'antimoniote de méglumine (28 mg Sb^V/kg/j pendant 21 jours) (43). Trois doses quotidiennes consécutives d'Ambisome® ont suffi à éradiquer les parasites du foie des souris, alors que la méglumine le faisait après 21 doses (43).

Les modalités d'action de la formulation liposomale sur les *Leishmania* sont supposées être les mêmes que celles de l'AmB conventionnelle. L'efficacité de l'Ambisome® dans le traitement de la LV a été démontrée par plusieurs essais probants effectués depuis 1991, qui ont permis d'en préciser les modalités d'utilisation.

Son intérêt en **traitement d'attaque de la leishmaniose** a été mis en évidence dans l'étude de J.P.GANGNEUX (1996) (40). **L'Ambisome® est d'ailleurs la seule à avoir obtenu, aux USA et en Europe, l'Autorisation de Mise sur le Marché dans cette indication en 1998** (dose totale de 18 mg/kg en 6 injections) (38).

Afin d'évaluer l'efficacité de l'Ambisome® dans cette indication au Brésil, en Inde et au Kenya, un programme concerté entre le Programme spécial PNUD / Banque mondiale / OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales et *NeXtar Pharmaceuticals*, a été institué (15).

◆ Pharmacocinétique :

La demi-vie d'élimination du produit, estimée à 26-38 heures, suggère que les effets thérapeutiques de l'AmB soient prolongés. L'Ambisome® se concentre dans le SRE (foie, rate), et à un degré moindre dans le rein et le coeur (26).

L'AmB encapsulée ne se dissocie pas des liposomes en milieu aqueux (26). Elle demeure dans la circulation générale, d'où elle est captée par les cellules du SRE. Le produit s'accumule dans les tissus infectés et les cellules, en particulier les macrophages. Il interagit de façon minime avec les cellules de mammifères.

◆ Tolérance :

L'Ambisome® semble avoir des effets adverses moins fréquents que l'Amphocil® et l'Abelcet® (66). Des études chez le rat montrent même que **l'Ambisome® a une toxicité très nettement inférieure à l'AmB conventionnelle (environ 50 à 75 fois moindre)** (26). Dans une étude ayant utilisé de l'AmB liposomale à fortes doses (40 mg/kg) chez 10 patients co-infectés (72), les effets indésirables les plus importants étaient une augmentation légère

et peu durable des taux d'urée et de créatinine. Cette faible toxicité résulte vraisemblablement de la grande stabilité du complexe lipidique qui retient la drogue encapsulée.

Toutefois, des effets secondaires au moment de l'injection persistent (38) et l'accumulation hépatique de l'Ambisome® suggère qu'une hépatotoxicité puisse être observée à doses élevées (26).

◆ **Utilisation, posologie et mode d'administration :**

Concernant les doses thérapeutiques, la revue de la littérature fait apparaître plusieurs recommandations concordantes :

Auteur	Posologie recommandée	Dose totale	(Référence) / date
R.N. DAVIDSON	au moins 5 injections de 3 à 4 mg/kg pendant 10 à 21 jours	20 à 30 mg/kg	(24) / 1998
J.P. DEDET	6 injections de 3 mg/kg, aux jours j0, j1, j2, j3, j4 et j10	18 mg/kg	(26) / 1999
FDA américaine	◆ 3 mg/kg/j de j1 à j5, à j14 et à j21 ou de j1 à j5, puis à j10 avec ◆ 3-4 mg/kg/j pour les cas européens ◆ et 3 mg/kg/j pour l'Afrique	21 mg/kg	(47) / 1999
MINODIER <i>et al.</i>	3 mg/kg/j de j1 à j5 puis 3 mg/kg le 10 ^e jour	18 mg/kg	(66) / 1999

Tableau XI – Recommandations actuelles pour les traitements par Ambisome®, selon la littérature : posologies, doses totales.

Concernant le sujet co-infecté par le VIH, l'administration d'Ambisome® donne de bons résultats en traitement d'attaque de durée limitée à 10 jours, avec une excellente tolérance (38). La FDA préconise pour ces patients des doses de **4 mg/kg/j les jours 1 à 5, puis aux jours 10, 17, 24, 31 et 38 (dose totale : 40 mg/kg)** (47). Mais aucun consensus international n'a été approuvé concernant les cas d'immunodépression.

De plus, des **rechutes à distance** du traitement ont été observées, indiquant l'intérêt d'un traitement d'entretien (38). Le cas des patients immunodéprimés, incluant les VIH+, requiert certainement une **thérapie intermittente de maintenance**, pour prévenir les rechutes. Le seul avantage de l'Ambisome® chez ces patients est donc sa faible toxicité (43).

Les recommandations actuelles utilisent les avantages d'un **traitement par intermittences** (72) : amélioration de la compliance du patient, réduction de la durée d'hospitalisation, donc diminution considérable du coût lié au séjour à l'hôpital et au suivi sous traitement, par rapport à l'administration de dérivés stibiés.

Aussi, compte tenu de l'efficacité et de la tolérance de l'Ambisome®, mais aussi de son prix élevé, on peut dire qu'elle est particulièrement indiquée pour le traitement de la LV dans les situations suivantes (24):

- lorsqu'un court séjour à l'hôpital (< 5 jours) surpasse le coût du traitement ;
- lorsque la toxicité des DPA ou celle de l'AmB classique est trop forte ;
- lorsque le patient est sévèrement malade (l'Ambisome® apporte une amélioration clinique rapide) ;
- lorsque le patient ne répond pas ou récidive après un traitement aux DPA ;

Mais l'extrapolation d'un régime thérapeutique d'un patient à un autre doit se faire avec prudence, car il existe des différences géographiques dans la susceptibilité de la maladie (24). Autrement dit, la dose totale d'AmB liposomale efficace en Europe ne le sera pas forcément en Afrique (24). De plus les doses, calculées selon le poids corporel, peuvent être insuffisantes chez les enfants, qui peuvent avoir une masse de tissus infectés disproportionnellement grande (24). Enfin, les patients sévèrement malades pourraient requérir des traitements plus longs, quelle que soit la molécule.

→ **De manière générale**, les excellents résultats obtenus avec l'Ambisome® permettent d'envisager l'extension de son utilisation. Dans le futur, **l'AmB liposomale pourrait donc devenir un agent de première ligne pour le traitement de la LV** (7). Son utilisation a été évaluée dans des cas de grandes épidémies comme au Soudan, et a montré son efficacité dans les cas sévères de LV résistante (43). De plus, les études effectuées montrent

clairement une supériorité de l'AmB liposomale sur les DPA en terme de toxicité, de facilité d'administration, et de temps passé à l'hôpital pour les patients : les malades immunocompétents, les enfants, et ceux qui ont déjà connu des récives, ont besoin de cures courtes, avec des séjours en hôpital de seulement 5 jours (43).

Malheureusement, les formulations lipidiques d'AmB, même avec des doses plus faibles que celles recommandées par la FDA, sont trop chères pour être utilisées à grande échelle, dans les pays où elles sont les plus nécessaires (47). La réduction des coûts d'hospitalisation pourrait en partie compenser le prix élevé de l'Ambisome® (40 fois plus chère que les formulations conventionnelles (22)) ; toutefois, **le prix constitue pour l'instant une limite dans l'utilisation optimale** des nouvelles formulations d'AmB (7).

Cependant, l'Ambisome® est devenu l'un des médicaments de première ligne chez l'adulte comme chez l'enfant (38), proposé par l'OMS chez l'hôte immunocompétent, selon un protocole de 6 injections.

◆ Présentation et mode d'administration :

L'Ambisome® est présentée sous forme d'ampoules de 50 mg d'AmB. Après reconstitution dans 200 mL de glucosé à 5%, le produit est passé en perfusion intraveineuse en 30 à 60 minutes (ANNEXE 3, 4, 5) (26, 82). Après les deux ou trois premières doses, l'hospitalisation n'est plus nécessaire (24).

3 L'AMINOSIDINE ou PAROMOMYCINE :

L'aminosidine (Gabbromycine®) et l'aminosidine sulfate (ou paromomycine) (38) sont des antibiotiques de la famille des aminosides (66). Elles ont été employées pour la première fois dans la leishmaniose (cutanée) au début des années 60.

3.1 Mode d'action :

Il paraît lié à un défaut de lecture d'ARN messager, donc à une inhibition de la synthèse des protéines parasitaires.

3.2 Utilisation :

L'activité anti-leishmanienne de l'aminosidine a été constatée *in vitro* et confirmée chez l'homme (26). Cet agent médicamenteux a été évalué dans de nombreuses zones d'endémie en traitement de seconde intention (38) et plusieurs études ont même montré son efficacité et sa sécurité comme première ligne de traitement ou après échec d'un traitement à l'antimoine (7). Ainsi, d'après certains auteurs (25), l'aminosidine utilisée seule est efficace, à des doses de 16 à 20 mg/kg/j pendant 30 jours.

De plus, l'expérience des dernières années (7) a montré la supériorité *in vitro* de l'aminosidine sur l'antimoine, et a mis en évidence **l'activité synergique d'une association** (26, 66). Ainsi, l'aminosidine et les DPA combinés ont donné des résultats très satisfaisants en Afrique de l'Est (38), et lors d'un premier épisode de LV chez des patients habitant au Kenya, un traitement combiné de trois semaines a amené une rémission chez 82 à 87% des cas. Ce taux était supérieur à l'aminosidine ou l'antimoine en monothérapie (7). Cette activité synergique permet de réduire le coût et la durée du traitement (de 30 à 17 jours), sans perte d'efficacité (66), et présente un certain intérêt pour les populations des zones où les soins médicaux sont limités. Le schéma optimal associe, selon les auteurs (25, 26, 66), 12 à 16 mg/kg/j d'aminosidine intramusculaire à 20 mg/kg/j d'antimoine sous forme de stibogluconate de sodium, pendant 20 jours.

Toutefois, il semble que son efficacité varie en fonction des espèces parasitaires impliquées (38) : en effet, alors que tous les résultats avaient été obtenus avec *L. donovani* (66), seules quelques études ont pris en compte des cas de LV à *L. infantum*. C'est le cas de l'étude expérimentale de J.P.GANGNEUX (1996) (40), qui a démontré **l'inefficacité** de l'aminosidine, seule ou en association avec un DPA : dans l'association avec le Glucantime®, le gain thérapeutique était diminué par une majoration importante de la toxicité.

Concernant **les patients co-infectés**, les études sont insuffisantes, que ce soit sur l'activité de l'aminosidine seule ou de l'association avec des DPA (7).

3.3 Toxicité :

La toxicité est celle des aminosides, c'est à dire rénale et cochléo-vestibulaire, mais la fréquence des effets secondaires est réduite, et dans les essais cliniques réalisés elle apparaît toujours inférieure à celle des antimoniés (26, 66).

3.4 Présentation et mode d'administration :

Actuellement, la paromomycine n'est plus commercialisée (47). L'aminosidine, elle, n'est pas produite partout (24). Actuellement, elle est commercialisée en Italie sous le nom de **Gabbromicine®** par *Farmitalia-Carlo Erba*. Cependant, elle n'est pas disponible en France (26, 38).

4 LA PENTAMIDINE :

C'est le chef de file de la famille des diamidines (66), décrites dans les années 1940 (38). Il en existe deux sels : le **mésylate de pentamidine (Lomidine®**, retirée du marché en 1990 ; elle n'existe plus que pour l'usage vétérinaire) (26, 66), et l'**iséthionate de pentamidine**, actuellement commercialisé sous le nom de **Pentamidine®** ou plus récemment **Pentacarinat®** (*Bellon Groupe Rhône-Poulenc Rorer*) (26) (fig. 30).

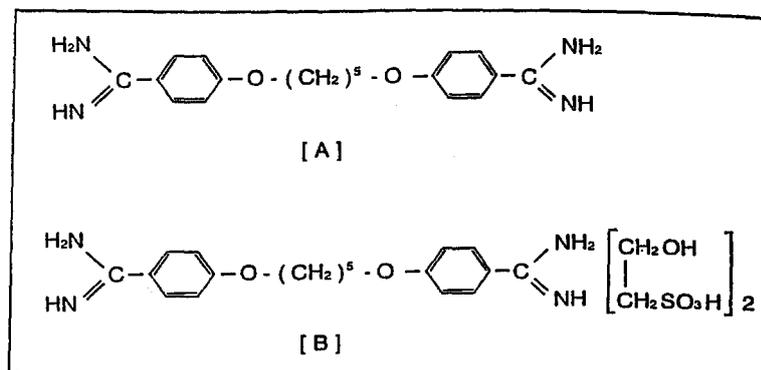


Figure 30 – Formules chimiques du mésylate [A] et de l'iséthionate [B] de pentamidine (26).

4.1 Mode d'action :

La pentamidine inhibe la réplication de l'ADN parasite, en particulier celui du kinétoplaste (26). Seules de très fortes concentrations seraient susceptibles d'interagir avec le métabolisme mitochondrial de l'hôte.

4.2 Effets secondaires :

Des effets secondaires non négligeables surviennent sur des durées de plusieurs semaines à raison de 3-4 mg/kg tous les deux jours (38). Ils concernent plus d'un patient sur deux et associent, en dehors des effets au moment de l'injection, des troubles gastro-intestinaux, cardiovasculaires (pouvant aller jusqu'à l'arythmie, voire l'arrêt cardiaque), rénaux, hématologiques, allergiques, métaboliques (en particulier hypoglycémies ou diabète, quelquefois définitif) ou neurologiques (liés à des hypoglycémies) (66).

Le mésylate (aujourd'hui retiré du marché), malgré une efficacité légèrement supérieure à l'iséthionate, entraînait un effet diabétogène plus marqué (26).

4.3 Efficacité :

La pentamidine, avec l'AmB (47), était une alternative traditionnelle en cas d'échec ou d'intolérance aux antimoniés, mais elle a été reléguée au second rang à cause de ses effets toxiques irréversibles. Cependant, elle présente aujourd'hui de nouveaux intérêts dans le traitement de la LV grâce à de nouvelles formulations (47) : le **Pentacarinat®** a la réputation d'être un dérivé moins toxique. Très récemment, un essai de traitement par pentamidine encapsulée a été mené dans un modèle murin et a permis de réduire les doses pour une efficacité identique mais une toxicité moindre (66). Mais la toxicité de la pentamidine limite encore sa prescription aux cas sévères résistants ou intolérants au traitement de première intention (7, 38).

Par ailleurs, son efficacité varie selon l'espèce parasitaire, et des primorésistances ou des résistances acquises ont fréquemment été décrites (38). Ainsi, R.N.DAVIDSON (1998) a écrit que son utilisation n'était pas valable dans la LV (24).

Dans le domaine de la co-infection, peu d'essais de traitement par pentamidine ont été rapportés (7).

4.4 Présentation et mode d'administration :

Le Pentacarinat® se présente sous forme d'ampoules contenant 300 mg d'iséthionate de pentamidine . Il s'utilise par voie parentérale, à la dose de 3 à 4 mg/kg par injection, une injection toutes les 48 heures (26, 66).

5 L'IMMUNOTHERAPIE :

Le recours à l'immunothérapie est le résultat des progrès accomplis dans la compréhension de la physiopathologie de la leishmaniose. En effet, les patients atteints de LV souffrent entre autres d'une diminution de la sécrétion d'IFN- γ (7), qui est majorée par l'infection au VIH. En théorie, il semble donc intéressant d'utiliser, chez les patients immunocompétents comme chez les patients co-infectés, une thérapie combinée comprenant de l'IFN- γ (7).

5.1 L'interféron gamma (IFN- γ) :

Comme nous l'avons vu, l'IFN- γ est une lymphokine produite naturellement par les lymphocytes T helper et les cellules tueuses NK après stimulation par certains antigènes. Il possède de nombreuses propriétés immunomodulatrices, dont l'activation des macrophages (26).

5.1.1 Mode d'action :

Le défaut d'activation par l'IFN- γ des macrophages parasités est considéré comme un des éléments fondamentaux du développement de l'infection leishmanienne. C'est pourquoi l'apport d'IFN- γ est conçu comme un moyen thérapeutique substitutif, destiné à relancer l'activité microbicide des macrophages. Ses effets anti-leishmaniens reposent également sur d'autres propriétés immunomodulatrices (26). Enfin, il est également connu pour accroître in vitro l'activité anti-leishmanienne des dérivés antimoniés (26).

5.1.2 Efficacité :

Les premiers essais utilisant l'**interféron gamma** remontent au début des années 90 ; avec le recul, il est maintenant clair qu'il ne présente **pas d'intérêt en monothérapie** : il ne permet une augmentation du nombre de cas améliorés que lorsqu'il est associé aux dérivés stibiés (38).

Ceci est confirmé par divers essais cliniques ayant combiné **IFN- γ et DPA**, qui ont montré une efficacité certaine dans la LV (26) : les résultats ont été jugés très positifs, avec des améliorations plus rapides et des guérisons plus importantes que dans les groupes traités exclusivement par DPA (26). En effet, dans la LV expérimentale, l'efficacité des antimoniés

est cellule-T dépendante, mais une réponse peut être obtenue chez des souris athymiques en administrant à la fois IL-2 et IFN- γ (7).

BADARO *et al.* ont eux aussi utilisé l'association : IFN- γ (à la posologie de 100 à 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{j}$) plus antimoniate de méglumine (20 mg/kg/j d'antimoine) (66). La guérison des patients était inconstante, mais tous les sujets présentaient une amélioration des signes cliniques et biologiques (66). Des résultats similaires sont obtenus chez des patients résistants à l'antimoine ou multirésistants (66). La combinaison DPA + IFN- γ semble donc améliorer le taux de guérison dans les cas récidivants ou persistants malgré un traitement (24).

Cependant, des réserves peuvent être émises sur la meilleure efficacité supposée de cette association dans les régions à fort taux de résistance primaire aux dérivés stibiés (66). Certains auteurs (24, 66) sont donc plus réservés : expérimentalement, chez les mêmes souris athymiques, la rémission était cellule-T dépendante, mais s'est montrée IFN- γ indépendante (7). De plus, un traitement associant DPA + IFN- γ (72) s'est révélé inefficace chez les patients co-infectés. Toutefois jusqu'à présent, seul un nombre limité de patients co-infectés a été traité avec cette association (7) ; actuellement les résultats décevants font interrompre cette immunothérapie.

Finalement, les résultats sont variables et la contribution de l'IFN- γ à la guérison de certains cas de LV reste inconnue (7). Mais **l'efficacité de cette association semble plus intéressante au cours des LV résistantes aux DPA de l'immunocompétent que dans la LV du sujet immunodéprimé par le VIH**, chez qui la restauration d'une immunité fonctionnelle requiert probablement plus que la seule supplémentation en IFN- γ (38).

5.1.3 Toxicité :

La toxicité clinique et biologique de l'IFN- γ est dépendante de la dose et de la fréquence des injections. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de la fièvre, des céphalées, des frissons, des myalgies et une asthénie (26). Avec des doses supérieures à 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ peuvent apparaître des troubles neurologiques, une neutropénie ou une élévation des enzymes hépatiques, qui régressent à l'arrêt du traitement (26).

5.1.4 Présentation et mode d'administration :

L'interféron γ -1b recombinant humain est actuellement produit industriellement par génie génétique chez *E. Coli* (Imukin®, 100 μg / 0.5 mL, *Boehringer Ingelheim*) (26).

Dans les principaux essais, l'IFN- γ a été utilisé en injection intramusculaire quotidienne de 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ durant 30 à 60 jours, et en association avec des DPA aux doses usuelles (26).

5.2 Autres essais thérapeutiques immunologiques :

Sur un modèle murin expérimental (38, 66), l'**interleukine 12 recombinante** réduit *in vivo* et *in vitro* la charge parasitaire et assure une protection durable contre l'atteinte à *Leishmania major*.

Dans un essai chez l'homme en double aveugle contre placebo, le **granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)** associé au Glucantime®, permet une augmentation significative du nombre de neutrophiles, d'éosinophiles et de monocytes, et réduit le nombre d'infections secondaires (24, 66), mais son coût prohibe sa recommandation pour une utilisation de routine (24).

En résumé, le coût encore élevé de l'immunothérapie et sa toxicité restreignent l'enthousiasme initial et son utilisation en routine (24, 38).

6 TRAITEMENTS ADMINISTRABLES PAR VOIE ORALE :

Concernant ces traitements, l'étude de la littérature donne parfois des résultats contradictoires, difficiles à interpréter en l'absence d'essais contrôlés. D'une manière générale, **ces médicaments ne sont pas plus efficaces** que les molécules de référence (38). Ils présentent cependant plusieurs intérêts : une voie d'administration facile, une excellente tolérance, et la possibilité de les utiliser dans le cadre d'associations médicamenteuses, afin de potentialiser l'efficacité et de diminuer la durée totale du traitement (38).

La disponibilité d'un nouveau traitement efficace par voie orale serait d'une grande valeur durant les épidémies comme celle du Soudan : cela permettrait de réduire ainsi les difficultés logistiques associées aux traitements parentéraux et faciliterait la prise en charge des malades habitant dans des zones reculées ou mal desservies (46).

Actuellement, les inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol, le métronidazole et l'allopurinol, sont les principales classes médicamenteuses administrables par voie orale et potentiellement efficaces sur *Leishmania* (38).

6.1 Les inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol :

La membrane cellulaire des leishmanies étant composée d'ergostérol, sa synthèse représente une cible privilégiée pour plusieurs antifongiques tels que les dérivés azolés ou la terbinafine (38) qui, en inhibant le cytochrome P450, bloquent la synthèse des stérols membranaires. Ceci aboutit à une désorganisation interne, qui conduit à la mort cellulaire (7, 26).

Moins efficaces que l'AmB, ces agents ont l'avantage de pouvoir être administrés par voie orale et d'être peu toxiques (7). Ils possèdent également un large spectre antifongique. Certains azolés, notamment le kétoconazole et l'itraconazole sont crédités d'une activité anti-leishmanienne pas toujours définitivement établie (26).

6.1.1 Le kétoconazole (Nizoral®) (fig. 31) :

Il semble être la molécule la plus intéressante (38) ; la dose utilisée et l'espèce parasitaire impliquée paraissent déterminantes dans son efficacité (ANNEXE 2). Cependant, l'expérience dans le traitement de la LV est limitée (7) : son efficacité en monothérapie ou en association n'a pas été évaluée chez l'homme dans le bassin méditerranéen (38) et une étude effectuée en Afrique de l'Est a conclu à l'absence d'amélioration sous kétoconazole (38).

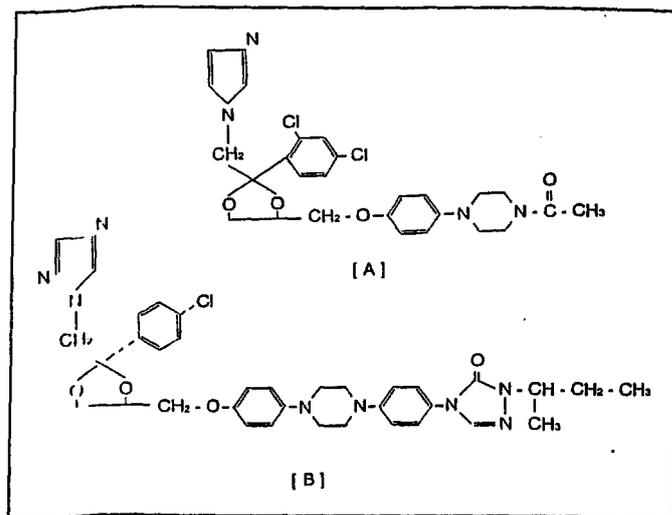


Figure 31 – Formules chimiques du kétoconazole [A] et de l'itraconazole [B] (26).

6.1.2 L'itraconazole (Sporanox®) :

Il a été peu étudié pour l'instant dans le traitement de la LV mais certains affirment que ni l'itraconazole ni le kétoconazole ne sont valables pour le traitement de la LV ou même de la PKDL (24). De plus, il s'est avéré inefficace chez des patients co-infectés (7).

6.1.3 Le fluconazole (Triflucan®) :

Il a donné de bons résultats en association avec l'allopurinol (38) et sa bonne activité a été montrée au niveau de la rate. Mais, étant donnée son utilisation courante pour le traitement des candidoses orales chez les patients VIH+, **le risque potentiel d'émergence de *Candida* résistantes chez ces patients** (maintenant bien documenté) **limite son utilisation dans les cas de co-infection** (38, 39).

6.1.4 La terbinafine (Lamisil®):

Les rares données actuellement disponibles ne sont pas en faveur de son utilisation (38).

6.1.5 Le métronidazole (Flagyl®) :

Cet antibiotique de la famille des 5-nitro-imidazolés est connu pour avoir une activité à la fois anti-bactérienne et anti-parasitaire. Il a pu être utilisé pour traiter des patients multirésistants, mais il paraît n'avoir que des capacités stabilisatrices et non curatives (66). En fait, les rares études effectuées dans le cadre de la LV ont donné des résultats contradictoires et ne permettent pas d'apporter de conclusion (38).

→ **Actuellement, aucun essai ne supporte l'utilité d'un traitement azolé chez des patients co-infectés (7).**

6.2 L'allopurinol (Zyloric®)

C'est un analogue structural de l'hypoxanthine, couramment utilisé dans le traitement de l'hyperuricémie.

6.2.1 Mode d'action :

Son action contre les protozoaires (*Leishmania* et *Trypanosoma*) a été mise en évidence *in vitro* à la fin des années 70 (66). L'allopurinol intervient dans le métabolisme des purines en s'incorporant à l'ARN parasitaire pour lequel il a un effet létal (26). Ce métabolisme n'est produit que par certains protozoaires, et pas par les mammifères (66).

6.2.2 Efficacité :

L'allopurinol a donc été utilisé dans le traitement de la LV chez l'homme ; les premiers essais remontent au début des années 80 (66). Différents essais cliniques ont été effectués, l'utilisant **seul ou en association aux antimoniés**, avec des résultats contradictoires.

D'un côté, certaines études montrent l'efficacité de la combinaison allopurinol-antimoine, pour leur activité synergique *in vitro* sur plusieurs espèces de *Leishmania* (7). Chez des malades ne répondant pas aux DPA, l'allopurinol en monothérapie ou combiné avec les antimoniés donne des résultats parasitologiques favorables dans 66 à 75% des cas (7). De plus, et comme c'est le cas pour l'antimoine, les plus forts taux de guérison sont obtenus avec des traitements de 28 jours ou plus. La posologie d'allopurinol recommandée par certains (66) en cas de bithérapie est de 15 mg/kg/j.

Mais aucun protocole précis n'a été défini (38) et dans ces études, l'hétérogénéité des dosages et les durées de traitement utilisés ne permettent pas de définir des recommandations (7).

Il y a donc aussi des arguments contraires aux premiers : tout d'abord, il n'existe pas d'étude randomisée évaluant l'allopurinol seul face au traitement stibié classique (66). Ensuite, c'est principalement en association avec le Glucantime®, le kétoconazole, le fluconazole ou l'itraconazole que les résultats sont les meilleurs (38). Il est donc difficile de déterminer la part respective de chacun des composés dans l'amélioration clinique. La réelle efficacité de l'allopurinol reste donc difficile à déterminer, d'autant plus que ces études ne sont pas contrôlées (66) ; aucun essai ne permet donc actuellement d'affirmer que cette association est plus efficace que l'antimoine seul (7) : une étude randomisée a démontré qu'une association de Sb^V 20 mg/kg/j et d'allopurinol 21 mg/kg/j, pendant 30 jours, n'était pas plus efficace que l'antimoine seul (7), ce qui permet d'affirmer (24) que l'allopurinol n'apporte aucun bénéfice notoire. **La tendance actuelle, en France, (66) est plutôt à l'abandon de cette association, au profit du traitement stibié seul.**

6.2.3 Toxicité :

La tolérance observée dans les études est globalement bonne (66), même chez les patients co-infectés (7). Les effets indésirables éventuels sont limités à des troubles digestifs, des intolérances cutanées ou de rares cas d'hypersensibilité (26).

6.2.4 Présentation et mode d'utilisation :

L'allopurinol se présente sous forme de comprimés à 100, 200 ou 300 mg. Il s'administre par voie orale, à la dose de 20 mg/kg/j, répartis en 2 ou 3 prises, pendant 2 à 3 semaines (26).

6.3 La miltefosine :

L'hexadecylphosphocholine est un analogue de la phosphatidylcholine. Elle agit en modifiant la synthèse de la membrane cellulaire, mais son mode d'action exact n'est pas connu (54). Cet agent cytotoxique est utilisé dans le traitement des métastases cutanées des cancers du sein, et a par ailleurs montré une activité *in vivo* contre *L. donovani* et *L. infantum* (38).

6.3.1 Efficacité :

Les études *in vivo* sont encourageantes, car elles indiquent que l'activité de la miltefosine contre *L. donovani* ne dépend pas des cellules T ou de mécanismes induits par les macrophages (46). Elle exercerait son activité aussi bien chez les patients n'ayant jamais été traités que chez ceux ne répondant pas aux DPA (77).

Elle a été étudiée en Inde à des posologies de 100-150 mg/j pendant 4 à 6 semaines et s'est révélée relativement efficace (47) ; certains auteurs (46, 54) ayant obtenu une efficacité de 95% dans un essai clinique multicentrique de phase 2, recommandent la posologie de 100 mg/j (environ 2.5 mg/kg/j) pendant quatre semaines. La dose quotidienne ne devrait pas, selon eux, dépasser 4 mg/kg.

6.3.2 Toxicité :

Ce produit occasionne des effets gastro-intestinaux modérés mais fréquents (retrouvés chez 62% des patients) (54). Les taux d'enzymes hépatiques et la créatinine sont rarement

modifiés. Ces effets sont réversibles et supportables. Par contre, la fenêtre thérapeutique paraît étroite (46).

6.3.3 Perspectives :

Les études de phase 2 montre que la miltefosine est le premier agent *per os* clairement efficace et toléré chez la majorité d'une population infectée (54). Pour la première fois, il y aurait possibilité de traiter, sans hospitaliser, de larges populations (54). Mais la miltefosine sera-t-elle aussi efficace et bien tolérée si elle est utilisée à grande échelle, compte tenu de la diversité des parasites en cause, des manifestations de la maladie (46) ? Deviendra-t-elle une option thérapeutique pour un certain type de patients, ou sera-t-elle le médicament oral tant attendu pour le traitement de la LV ? On ne sait pas encore.

Toutefois, l'optimisme qu'elle engendre doit être tempéré de prudence. En effet, les études effectuées ont surtout eu lieu en Inde. Il est important de rappeler que ce pays d'une part, est touché par *L. donovani*, alors qu'il existe une importante variabilité inter-espèces dans la sensibilité aux différentes molécules, et d'autre part, que le parasite suit dans ce pays un cycle anthroponotique particulier. **Des études sont donc nécessaires dans d'autres régions du monde, en dehors de l'Inde, ainsi que des essais incluant des patients immunodéprimés, en particulier des patients VIH+.** Son efficacité reste donc à être démontrée par des essais de phase 3 et 4.

Elle pourrait aussi rejoindre la liste des médicaments au départ prometteurs, et qui sont par la suite tombés dans l'oubli. Quoi qu'il en soit, le meilleur scénario qui puisse arriver serait que la miltefosine soit reconnue comme un véritable agent anti-leishmanien (au plus tôt en 2001), que son prix soit raisonnable, afin que les patients qui en ont le plus besoin puissent en bénéficier, qu'elle prouve son efficacité dans la pratique courante. Alors enfin changera-t-elle peut-être l'approche du traitement de la LV, qui sera alors possible par voie orale.

→ **Les posologies des différents agents actuellement employés et résultant des différentes évaluations sont résumées dans le tableau XII.**

Famille	Molécule	Spécialité	Cibles d'action	Posologie chez l'homme ⁽¹⁾
Dérivés pentavalents de l'antimoine	Antimoniote de méglumine	Glucantime	Synthèse de l'ATP lors des métabolismes bioénergétiques (glycolyse, métabolisme des acides gras)	20 mg SbV/kg/j ² -21 ou 28 j
	Stibogluconate de sodium	Pentostam		
Diarnidines	Pentamidine	Lomidine ⁽³⁾ , Pentacarinat	Synthèse de l'ADN	3 à 4 mg/kg x 3/sem - 21 j
Polynés	Amphotéricine B (AmB)	Fungizone	Altération membranaire par fixation sur l'ergostérol	0,8 à 1 mg/kg/j - 21 j
	AmB liposomale	AmBisome		3 à 4 mg/kg/j de J0 à J4 + J10
	Complexe lipidique d'AmB	Abelcet (ABLC)		3 mg/kg/j - 5j
	Dispersion colloïdale d'AmB	Amphocil (ABCD)		2 mg/kg/j - 7 à 10 j
Aminosides	Aminosidine	Gabbromycina	Synthèse protéique	15 mg/kg/j - 21 j
Nitro-imidazolés	Métronidazole	Flagyl	Dégradation de l'ADN	250 à 500 mg x 3/j - 21 j
Imidazolés	Kétoconazole	Nizoral		200 mg x 3/j - 21 j
Triazolés	Itraconazole	Sporanox	Synthèse de l'ergostérol à partir du lanostérol	200 à 400 mg/j - 21 j
	Fluconazole	Triflucan		400 mg/j - 21 j
Allylaminés	Terbinafine	Lamisil		250 mg/j - 21 j
Allopurinol	Allopurinol	Zyloric, Xanturic	Synthèse des acides nucléiques et des protéines (inhibition de la xanthine-oxydase)	100 mg x 3/j - 21 j
Hexadécylphosphocholine	Miltefosine	Miltex	Cytostatique	100 à 150 mg/j - 28 j

(1) Posologies usuellement employées chez l'homme dans la littérature; (2) posologie correspondant à 60 mg/kg/j de glucantime, seul dérivé pentavalent d'antimoine disponible en France; (3) Retiré du marché français en 1990.

Tableau XII – Principales familles médicamenteuses ayant fait l'objet d'évaluation de l'activité anti-leishmanienne *in vitro* ou *in vivo* (38).

6.4 Autres :

D'autres molécules ont été testées *in vitro* ou *in vivo*, sans démontrer de réelle efficacité (38). Il s'agit du cotrimoxazole, du triméthoprime, de la disulone, de la rifampicine, ou du nifurtimox (38). Certaines publications (66) évoquent également les sels d'or, les amino-8 quinoléines, ou encore la phytothérapie. Mais les essais sont peu nombreux et le recul est encore insuffisant pour évaluer ces nouvelles perspectives.

→ Parmi tous les agents médicamenteux actuellement étudiés, certains semblent prometteurs pour l'avenir. Toutefois, les évaluations expérimentales ou cliniques aboutissent parfois à des résultats différents (38), dépendant de l'espèce parasitaire, de la zone d'endémie ou encore de la méthodologie utilisée lors de l'essai (ANNEXE 1 et 2). L'augmentation des résistances primaires et secondaires ainsi que les échecs liés à une cure incomplète imposent d'optimiser les protocoles thérapeutiques. De plus, les traitements, lorsqu'ils sont valables, sont associés à une toxicité nécessitant une surveillance étroite et requièrent une administration intraveineuse, complexe à mettre en oeuvre dans les pays peu développés.

Concernant les patients co-infectés, notamment, l'éradication du parasite est difficile, et peut paraître impossible (79) ; le traitement miracle n'est pas encore à l'étude... et en particulier, aucun médicament n'a encore empêché les rechutes (38).

L'AmB associée aux lipides et l'aminosidine représentent des progrès importants dans le traitement de la LV mais leur prix est prohibitif dans les pays pauvres (24).

Les différentes études menées depuis de nombreuses années ont conduit à la mise au point de certaines directives pour le traitement de la maladie.

C / RECOMMANDATIONS DE L'OMS POUR LE TRAITEMENT DE LA LV MEDITERRANEENNE :

◆ chez le sujet immunocompétent, les recommandations actuelles se présentent ainsi :

Médicament	Posologie
Antimoniés pentavalents organiques : ◆ antimoniate de méglumine (Glucantime®) ◆ stibogluconate de sodium (Pentostam®)	20 mg d'antimoine pentavalent/kg/j pendant 20-28 jours *
Antimoniés + Allopurinol	20 mg d'antimoniés/kg/j + 15 mg/kg/j pendant 20-28 jours
Amphotéricine B liposomale (Ambisome®)	3 mg/kg/j les jours 0,1,2,3,4,et 10 soit une dose totale de 18 mg/kg
Aminosidine (= paromomycine) + stibogluconate de sodium	12-16 mg/kg/j pendant 14-63 jours ** + 20 mg d'antimoine pentavalent/kg/j pendant 20 jours

Tableau XIII – Recommandations actuelles de l'OMS pour le traitement de la leishmaniose viscérale chez le patient immunocompétent (26, 38, 43, 47, 66).

* posologie correspondant à 60 mg/kg/j de Glucantime®, seul dérivé pentavalent d'antimoine disponible en France.

** la posologie et la durée de traitement n'ont pas été définies de manière consensuelle.

◆ Concernant la **LV méditerranéenne des enfants**, les recommandations actuelles sont les mêmes que pour les adultes immunocompétents, à savoir une dose totale de 18 mg/kg/j, administrée par doses quotidiennes de 3 mg/kg pendant 5 jours, suivies par une dose finale de 3 mg/kg le dixième jour (33).

◆ **Quant aux recommandations de l'OMS concernant la LV chez les patients immunodéprimés**, elles n'ont pas été établies de manière consensuelle, faute d'essais prometteurs et de traitements efficaces (43). Bien que 800 cas de co-infection aient été rapportés en 10 ans (7), le traitement de choix, sa posologie et sa durée ne sont pas encore connus. En effet, seules quelques études cliniques contrôlées ont été effectuées avec les différents traitements chez les patients co-infectés (7) ; en conséquence, en attendant les résultats d'études en cours, les patients co-infectés devraient être traités suivant les programmes conventionnels utilisés pour les patients immunocompétents (choix des agents médicamenteux, posologies) (7).

Il faut également rappeler que leur réponse au traitement est à la fois moins rapide et moins complète que les patients immunocompétents (25).

En pratique, les DPA sont encore très utilisés, mais la co-infection est également traitée en première intention par amphotéricine B avec de meilleurs résultats (26).

D'après R.N.DAVIDSON (25), une rémission clinique pourrait être atteinte au premier épisode de LV dans 65% des co-infectés, **traités pendant 28 jours soit par DPA 20 mg/kg/j soit par AmB 0.7 mg/kg/j**. Une évaluation médicamenteuse de l'AmB (22) recommande, chez le patient immunodéprimé, un traitement aux mêmes doses que l'immunocompétent, **3 mg/kg/j, aux jours 1 à 5, puis 4 mg/kg/j aux jours 10, 17, 24, 31, et 38**.

Il y a donc, pour certaines populations à risque, un besoin urgent de nouveaux principes actifs, efficaces, moins chers, et aussi administrables *per os* (24).

Dans cette attente, il est impératif d'utiliser les traitements disponibles de la meilleure façon possible :

D/ COMMENT OPTIMISER LES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES ?

Tout d'abord en tenant compte, lors du choix d'un traitement, des facteurs évoqués plus haut concernant la connaissance de l'espèce parasitaire d'une part, et celle du statut immunitaire de l'hôte d'autre part. Ensuite, en utilisant les outils suivants :

1- LA MULTITHERAPIE :

L'utilisation d'associations médicamenteuses se justifie pour plusieurs raisons :

1.1 Elle diminue le risque d'acquisition de résistance :

Encore peu utilisée, la multithérapie pourrait réduire le risque d'émergence de mutants résistants comme cela est démontré pour de nombreux virus et bactéries. Actuellement, l'acquisition de résistance par les leishmanies est principalement observée avec les DPA et la pentamidine (38).

1.2 Elle utilise la complémentarité pharmacocinétique :

Les raisons de l'efficacité des médicaments, au cours de l'infection par *Leishmania*, ne sont pas complètement élucidées. Des concentrations tissulaires comparables dans le foie, la rate ou la moelle ne donnent pas, chez les souris, une diminution équivalente de la charge parasitaire. Plusieurs études expérimentales ont mis en évidence un effet « organe-dépendant » des molécules vis à vis de *L. donovani* ou de *L. infantum* (38, 39).

Ainsi, les DPA seraient peu actifs sur les gîtes parasitaires spléniques, et les dérivés azolés peu actifs sur les gîtes hépatiques (38). Ceci pourrait expliquer d'une part, l'efficacité complémentaire rapportée avec l'association DPA + kétoconazole, et d'autre part, l'efficacité incomplète de certains protocoles thérapeutiques à l'origine de rechutes à distance du traitement (38).

1.3 Elle permet une diminution des effets secondaires :

La multithérapie permet enfin d'envisager une diminution sensible des doses et de la durée du traitement (38).

2 LA VECTORISATION DES MOLECULES :

Plusieurs évaluations expérimentales ont démontré l'intérêt des formulations vectorisées dans le traitement de la LV, pour lesquelles on a constaté une activité supérieure aux formes libres (38). Mais malgré de nombreuses études, peu de ces formules ont été évaluées chez l'homme, du fait de l'absence de développement commercial ou de la toxicité du vecteur (38). Ainsi, les premiers essais concernant l'encapsulation des DPA dans des liposomes, ont montré une efficacité 700 fois supérieure, mais qui était limitée par une trop forte toxicité (66).

Seule l'Ambisome® est actuellement commercialisée et indiquée dans le traitement de la LV. Elle possède les caractéristiques idéales du médicament vectorisé pour le traitement de la LV (38) : le double ciblage tissulaire et intracellulaire qui, associé à une forte rémanence, permet une augmentation sensible de la dose totale d'AmB en un nombre limité d'injections.

3 LA RESTAURATION DES FONCTIONS IMMUNES :

Elle reste un objectif incontournable chez les patients co-infectés par *Leishmania* et le VIH. Toutefois, les échecs relatifs enregistrés avec l'immunothérapie par IFN- γ ne permettent pas d'envisager une restauration suffisante et durable des fonctions immunes par une simple adjonction de cytokines (38).

Dans l'attente de nouvelles voies d'immunothérapie, l'introduction d'un traitement anti-viral efficace, qui a déjà fait preuve de son intérêt dans de nombreuses parasitoses opportunistes, est l'approche la plus pertinente chez ces patients (38).

4 LA PROPHYLAXIE SECONDAIRE CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME :

Elle paraît indispensable pour limiter les rechutes et sera développée.

E / APRES LE TRAITEMENT :

1 CRITERES DE GUERISON ET PARAMETRES A SURVEILLER

La guérison se manifeste par la **disparition des symptômes cliniques** (apyrexie en une semaine) et la **normalisation des constantes biologiques** (24, 25, 26) dans les deux semaines suivantes. Aux jours 25-30, l'**absence d'amastigotes** dans les aspirats devrait être vérifiée avant l'arrêt du traitement (25).

Dans tous les cas où le patient est immunodéprimé, ou traité pour une récurrence, ou s'il y a un doute sur sa réponse au traitement, l'**élimination du parasite** doit être prouvée par des prélèvements répétés (24). Pour les molécules à courte durée d'action, ces prélèvements peuvent être effectués dès le dernier jour de traitement ; pour les formulations d'AmB à longue durée d'action, il est mieux de les pratiquer une à deux semaines après la dernière dose (24).

Toutefois, le nombre de parasites peut simplement chuter en dessous du niveau de détection, et être détectable par intermittences seulement (24), ce qui rend problématique la **définition d'une récurrence**. Par ailleurs, dans certains cas (24), le patient présente une forte charge parasitaire mais peu de symptômes, et demeure stable pendant des mois, sans traitement.

2 LES RECIDIVES :

2.1 Les signes de récurrence :

Le poids corporel, la taille de la rate, la NFS, la sérum albumine et la VS sont des marqueurs sensibles de récurrence, bien qu'une légère splénomégalie puisse persister pendant l'année qui suit la guérison (24, 25). Les anticorps circulants décroissent progressivement et disparaissent dans les six à huit mois (26). **Ainsi, le patient devrait être revu au premier, troisième, sixième et douzième mois après le traitement** (24) ; en effet, peu de récurrences surviennent après ce délai (25).

L'absence de récurrence pendant au moins 6 mois est le meilleur indicateur de guérison (47). Cependant, des rechutes sont parfois rapportées dans un délai plus important (43). Si le statut du patient est mis en doute, des prélèvements tissulaires répétés sont indiqués. **La présence de parasites résiduels n'est pas forcément synonyme de mauvais pronostic, comme l'absence apparente de parasites n'exclue pas une rechute** (47).

Après 6 à 12 mois, les titres d'IFAT doivent être bas, et la réaction de Montenegro à la leishmanine doit être positive (24).

2.2 La leishmaniose dermique post-kala-azar (LDPKA ou PKDL):

Il s'agit de **manifestations cutanées tardives** qui apparaissent après une guérison apparente (28). Elles surviendraient avec une fréquence variable selon les pays ; en fait leur répartition géographique semble les associer à *L. donovani*.

L'étiologie de la PKDL est discutée ; on suppose que le parasite s'adapte à son hôte sous l'effet du traitement (28). Quoi qu'il en soit, **son existence traduit la persistance du parasite chez l'hôte, et donc une forme de rechute après traitement** (17).

La PKDL apparaît parfois très tôt, avant la fin du traitement, ou au contraire à distance d'un traitement apparemment efficace, parfois de nombreuses années après. Sans altération de l'état général, polymorphe, elle apparaît progressivement et touche préférentiellement **le visage, le tronc et les bras**.

Elle débute par des macules dépigmentées, ou un érythème, mais parfois des nodules apparaissent ultérieurement, contenant des leishmanies et **pouvant ainsi constituer un réservoir, susceptible de disséminer la maladie**. En effet, une étude sur la transmission de la leishmaniose dans un village au Soudan a permis de suggérer le rôle des malades atteints de PKDL comme réservoir de *L. donovani* (10, 35).

2.3 Récidives chez les patients co-infectés :

Chez le sujet immunocompétent, les récurrences sont exceptionnelles (26). De même, en pédiatrie dans les pays occidentaux, la guérison est de règle chez les enfants immunocompétents (66). Mais, alors que le **taux de rechute** est inférieur à 5% chez les patients immunocompétents, il est de **plus de 80% chez les patients co-infectés** (24) : durant les dix dernières années (7), 60% des patients rechutaient dans les 6 à 9 mois et 90% dans les 12 mois après un premier épisode de traitement bien effectué.

Dans le sud-ouest de l'Europe, l'utilisation des DPA chez les patients co-infectés entraîne une réponse positive dans 83% des cas (81) ; cependant, 52% des patients rechutent dans une période de 1 mois à trois ans, et le nombre moyen de récurrences varie de 1 à 4.

Ainsi, les différents traitements ne parviennent pas à éradiquer le parasite chez les sujets immunodéprimés, sidéens pour la plupart, qui rechutent régulièrement et constituent la majorité des récurrences après traitement par DPA ou AmB (7). En fait, les

patients co-infectés peuvent présenter une bonne réponse au traitement anti-*Leishmania*, mais ils rechutent. Inversement, ils peuvent répondre de manière partielle, ou ne pas répondre, ou souffrir d'une toxicité exagérée (24). Les patients co-infectés regroupent en effet les conditions idéales d'une faible réponse aux DPA (7).

On considère que les rechutes chez les patients VIH+ sont principalement dues à l'incapacité du système immunitaire à participer à l'élimination du parasite (72), puisque ces sujets présentent une charge parasitaire importante, et que des cellules autres que les macrophages sont souvent parasitées (72). Dans cet aspect, la co-infection VIH / VL ressemble à la leishmaniose canine, qui répond peu aux traitements et qui rechute invariablement après une guérison apparente (72).

Certains auteurs (72) ont remarqué que les rechutes chez les patients co-infectés étaient moins sévères que l'attaque initiale, mais répondaient aussi moins bien aux traitements. Ainsi, il semble que certains patients, à un stade avancé du VIH ou après de multiples épisodes de récurrences, tolèrent en quelque sorte la LV puisqu'ils ont peu de symptômes (72).

Il est donc clair qu'un traitement de maintien, ou des épisodes de traitement répétés, devraient être utilisés chez ces patients à la suite d'une rémission clinique (72). En conséquence, de nombreux auteurs (7, 60) suggèrent d'évaluer l'administration d'une prophylaxie secondaire, qui pourrait aider à prévenir les récurrences, comme c'est le cas pour d'autres maladies parasitaires liées au VIH.

3 PROPHYLAXIE SECONDAIRE :

La prophylaxie idéale doit être efficace et confortable de par sa tolérance, son rythme et son mode d'administration (38). Les médicaments administrables par voie orale seraient des candidats privilégiés mais la variation de leur efficacité en monothérapie rend leur utilisation délicate (38).

Il est important de considérer, pour chaque épisode de LV et pour chaque individu, si le patient est à même de bénéficier de traitements supplémentaires, avec leur potentiel de toxicité, et de déterminer le meilleur traitement initial et la meilleure prophylaxie secondaire chez ces patients immunodéprimés par le VIH (72).

De nombreux schémas prophylactiques ont été (et sont encore) suivis, sans que nous ayons le recul suffisant pour juger de la valeur des uns et des autres (tableau XIV) (26, 38).

Les dérivés antimoniés ont donné de bons résultats dans la seule étude comprenant plus de dix patients (38) mais le traitement parentéral nécessite alors un suivi électrocardiographique.

Quant à l'amphotéricine B, elle mériterait d'être évaluée de manière comparative aux DPA (36), étant donnée l'activité de la formulation liposomale, sa bonne tolérance et sa forte rémanence. D'autres auteurs (40) confirment que les caractéristiques pharmacocinétiques des formulations lipidiques sont avantageuses et laissent envisager leur intérêt dans les protocoles de prophylaxie secondaire.

Dans deux études non randomisées, l'aminosidine montre une meilleure efficacité dans la prévention des rechutes par rapport à l'antimoine seul (66).

Quant au choix de la pentamidine, il ne paraît pas pertinent (38), du fait du risque de sélection de mutants résistants et de ses nombreux effets secondaires.

Traitements d'entretien	Forme clinique	Espèce, ou zone géographique	Evolution	Référence
Antimoniés	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	850 mg, 1 fois par mois : 14A/17 contre Allopurinol 300 mg × 3/j : 4A/9	[80]
Pentamidine	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	3 mg/kg/3 sem : prévention jusqu'à 6 et 20 mois chez 2 patients	[81]
	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	4 mg/kg 1 fois/mois : 5 rechutes / 13	[82]
Ambisome	LV R aux DPA	Bassin méditerranéen	1mg/kg/15j : prévention jusqu'à 16 mois chez un patient	[83]
Allopurinol	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	300 mg/j : prévention moyenne de 9 mois chez 3 patients	[36]
Allopurinol + itraconazole	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	25 mg/kg/j + itra 400 mg/j × 3 mois : 1A/1 entretien avec itra 400 mg/j : rechute à 7 mois	[21]
Allopurinol + fluconazole	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	300 mg/j + fluco 200 mg/j : 2 préventions /3 jusqu'à 9 et 11 mois	[20]
Itraconazole	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	400 mg/j : prévention jusqu'à 6 mois chez un patient	[84]
	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	600 mg/j : prévention moyenne de 24 mois chez 5 patients	[85]

LV : leishmaniose viscérale ; A : amélioration.

Tableau XIV – Revue de la littérature sur l'efficacité des protocoles de prophylaxie secondaire (38). Aucun protocole n'a été clairement défini, alors que la prévention secondaire est indispensable en l'absence d'une restauration des fonctions immunes.

Ainsi, certains auteurs (47) suggèrent comme **exemples de traitement de maintien** (7, 24, 25, 26) :

- des doses mensuelles ou bi-mensuelles d'AmB lipidique ou liposomale (1 mg/kg/15 jours), ou encore de DPA (Sb^V 850 mg/mois) ;
- des doses hebdomadaires ou bi-mensuelles de pentamidine (4 mg/kg 2 ou 4 fois / semaine ou 2mg/kg / quinzaine selon les auteurs) ;
- ou l'utilisation quotidienne d'un agent oral, comme l'allopurinol et l'itraconazole.

Mais aucun de ces schémas thérapeutiques n'a montré d'effet bénéfique : sur 78 patients italiens co-infectés, traités par DPA, AmB classique, Ambisome®, pentamidine, allopurinol, itraconazole, seuls ou en association, aucun n'a atteint la guérison parasitologique et la plupart a rechuté après 2-7 mois de traitement.

En fait, l'évaluation clinique de la réponse à un traitement est compliquée par l'existence des autres maladies opportunistes, dont les symptômes, comme nous l'avons vu, peuvent masquer ceux de la LV (7), et parce qu'une amélioration clinique n'est pas synonyme de guérison parasitologique.

De plus, dans les études, un grand nombre de patients ne terminent pas leur traitement, soit à cause d'une toxicité, soit par une mort précoce, soit parce qu'ils sont égarés au cours de l'étude (7), ou pour cause d'éloignement du centre de traitement et les faibles moyens de communication, ce qui facilite l'apparition de résistances.

Donc, **malgré la disponibilité de traitements puissants** (que ce soit en prophylaxie primaire ou secondaire) (7) **pour les autres infections opportunistes récurrentes** qui apparaissent chez les patients VIH+, il n'a pas été possible de montrer l'efficacité d'un seul agent médicamenteux, dans la prévention des récurrences de LV liée au VIH. Ainsi, alors qu'elle semble indispensable chez l'hôte immunodéprimé en l'absence d'une restauration efficace des fonctions immunes, aucun protocole de prophylaxie secondaire n'a été clairement défini (38).

Seule la triple thérapie anti-rétrovirale, qui a fait preuve de son intérêt dans de nombreuses parasitoses opportunistes, semble le meilleur garant contre le risque de rechute (25, 38).

4 TRAITEMENT DES RECHUTES :

Lorsque la maladie récidive, quelles stratégies thérapeutiques employer ?

4.1 Traitement de la PKDL :

Bien qu'elle ne menace pas la vie des malades, il convient d'apporter une grande priorité aux cas de PKDL, dans la mesure où l'on considère qu'ils constituent des réservoirs résiduels (31).

Dans les foyers anciens, comme l'Inde, il faut les traiter le plus vite possible par les DPA à la posologie quotidienne de 20 mg Sb^V/kg pendant trois à quatre mois (24, 31), en fait, tant que les lésions répondent. D'autres auteurs (17) suggèrent un traitement par DPA pendant 30 jours. Dans les régions de résistance aux antimoniés, l'AmB semble supérieure au stibogluconate de sodium (24).

4.2 Traitement des rechutes « classiques » :

Les patients co-infectés sont fréquemment **insensibles** à un deuxième épisode du même médicament (24, 25). **Ainsi, les rechutes devraient être traitées par un agent différent du premier.**

Dans ces circonstances, on peut imaginer qu'il existe un lien entre la résistance à un produit et la récurrence de la maladie. Dans l'étude de R.RUSSO *et al.*, les rechutes survenaient aussi rapidement chez les patients traités auparavant par AmB que chez ceux traités par DPA ou ceux n'ayant pas reçu de traitement au départ (72). Toutefois, dans la publication de R.N. DAVIDSON (1998)(24), le taux de rechutes est plus élevé dans les cas de résistance aux DPA (résistance primaire) ou si le patient a déjà été traité par eux (résistance secondaire).

En fait, l'efficacité des traitements de seconde ligne dans ces circonstances n'a pas été explorée de manière optimale et adéquate (7).

Les traitements actuellement employés pour les récurrences de LV chez des patients immunocompétents sont les DPA, parfois administrés pendant des périodes plus longues que d'habitude (7). Une alternative efficace et sécuritaire est l'utilisation de faibles doses d'AmB ou de pentamidine (7).

Chez les patients co-infectés, ces rechutes peuvent être traitées *de novo* avec des DPA, pour lesquels une augmentation de la durée de traitement a également été suggérée (7). L'AmB liposomale s'est montrée très efficace et peu toxique mais les récurrences n'ont pas toujours pu être évitées (7).

Ainsi, les patients qui récidivent doivent être traités parfaitement, et la clairance du parasite doit être confirmée dans chaque cas (25). Toutefois, les bénéfices, les risques, et les coûts du traitement devraient être évalués avant de décider de traiter chaque rechute de LV chez les patients VIH+ (24).

Pour favoriser la mise en place précoce d'un traitement prophylactique, l'utilisation du test de MONTENEGRO pourrait s'avérer intéressante : ce test, qui identifie les individus ayant été en contact avec la parasite, pourrait être pratiqué de manière prospective chez tous les patients VIH+ en stade précoce de maladie ; ceci permettrait, une fois établie la valeur prédictive du test, d'entreprendre de manière précoce une stratégie de prophylaxie ou un traitement (7).

5 CONCLUSION SUR LES TRAITEMENTS :

Comme nous l'avons déjà vu, l'efficacité de nombreuses molécules est espèce-dépendante (38). Les résistances primaires ou acquises aux DPA sont décrites sur le pourtour méditerranéen (38), mais ceux-ci conservent une excellente activité dans les foyers africains. Seule l'amphotéricine B semble avoir une activité équivalente dans l'ensemble des zones d'endémie et l'acquisition de résistances n'a pas encore été démontrée chez l'homme (38). Ainsi, son efficacité ne semble pas dépendre de l'espèce impliquée (38) .

Les résistances secondaires de nombreuses espèces vis-à-vis de la pentamidine, sont un facteur limitant à son utilisation (38). Enfin, l'efficacité des autres molécules de seconde intention variant en fonction de la zone d'endémie, il est souhaitable (38) de se référer aux données de la littérature (ANNEXE 1 et 2) avant de les utiliser.

F / PERSPECTIVES :

1 PERSPECTIVES DANS LES TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC :

Parmi les différentes méthodes diagnostiques aujourd'hui disponibles, la technique idéale devrait pouvoir être appliquée à grande échelle et dans des conditions précaires. Un essai sérologique récent semble prometteur (47). Il est basé sur l'utilisation des antigènes recombinants rK-39, adsorbés sur une bandelette de nitrocellulose. Sur cette bandelette immunochromatographique, on applique une goutte de sang du patient concerné. Au contact du réactif, le développement de deux bandes visibles indique la présence d'IgG anti-rK-39. Contrairement aux autres IgG anti-*Leishmania*, détectées par les techniques sérologiques traditionnelles, les IgG anti-rK-39 ne semblent pas persister longtemps chez les patients malades qui guérissent après un traitement (76) (cependant on ne connaît pas le délai après lequel les taux diminuent).

Ces buvards ne requièrent aucun moyen de conservation particulier, et peuvent être acheminés, même par voie postale, vers le laboratoire où sera effectué le sérodiagnostic. Cette technique permet donc la réalisation d'un dépistage sérologique sur place, dans les dispensaires, et pourrait être effectuée de manière systématique devant toute fièvre inexplicquée et résistante au traitement classique (19).

Cependant, des essais supplémentaires sont nécessaires ; de plus, on ne sait pas si cette technique est applicable à grande échelle et chez les patients immunodéprimés, y compris ceux atteints par le VIH (76). Mais si la grande sensibilité et spécificité rapportées dans les études (76) pouvaient être reproduites dans toutes les régions du monde, ce test serait un formidable pas en avant. L'existence de cette nouvelle procédure pourrait, dans le cadre du diagnostic des LV actives, reléguer au second plan les techniques conventionnelles, invasives.

2 PERSPECTIVES DE VACCIN :

Dans la lutte contre la LV, le but actuel est la prévention de la maladie ; un moyen idéal pour y parvenir serait le développement d'un vaccin efficace (45). Cet objectif est particulièrement important, étant donnée l'émergence de la résistance aux antimonies dans certains endroits du monde.

Il n'y a actuellement aucun vaccin disponible sur le marché, mais des recherches sur le sujet, avec le soutien du Programme spécial de Recherche et de Formation concernant les Maladies tropicales (TDR), ont déjà conduit à des essais sur le terrain (31). Mais les vaccins candidats ont été évalués chez l'animal ou chez l'homme, essentiellement dans le cadre des leishmanioses cutanées (66).

Il existe actuellement de nombreuses perspectives technologiques de fabrication de vaccins anti-leishmaniens (23).

Certains vaccins comprennent des leishmanies vivantes rendues non pathogènes, d'autres des leishmanies tuées, dont l'immunogénicité peut être renforcée par l'adjonction d'un adjuvant de type bacille Calmette-Guérin (BCG). L'utilisation du BCG est cependant critiquée car ses effets associés bénéfiques ou défavorables sont mal caractérisés (23). En outre, si ces expérimentations entraînent de manière constante une sensibilisation (positivation de l'intradermoréaction à la leishmanine, tests de prolifération lymphocytaire et production d'interféron gamma en réponse à un antigène spécifique), la protection effective *in vivo* est variable.

Par ailleurs, l'utilisation de **déterminants antigéniques** purifiés ou produits par un microorganisme recombinant, semblent prometteurs dans cette optique vaccinale. Il en est ainsi des **protéines de la membrane leishmanienne** comme la gp63 ou le lipophosphoglycane, dont le rôle est essentiel à l'implantation des parasites *in vivo* (65). De nombreux travaux portent à présent sur l'isolement, la caractérisation et la fonction de ces polypeptides, **dont l'association devrait constituer le meilleur vaccin** (23).

Finalement, chacune des molécules vaccinales testées présente effectivement une activité immunogène, mais la spécificité d'espèce fréquemment observée ne permet pas d'en envisager une utilisation *in vivo* (65). Un mélange de ces différentes fractions pourrait peut-être avoir plus d'efficacité. Quoi qu'il en soit, les efforts de recherche devront aussi porter sur le mode de présentation de l'immunogène, tant il est vrai que cette étape est cruciale dans le développement de la réponse immune. L'approche empirique cède maintenant la place à l'approche rationnelle, visant à trouver **le peptide le plus immunogène et le plus polyvalent** (65).

IV / DISCUSSION

A / INTERETS DE RECONNAITRE LA LEISHMANIOSE COMME MALADIE OPPORTUNISTE :

Comme nous l'avons vu, la leishmaniose présente, dans la co-infection, des caractères opportunistes et de nombreux auteurs s'accordent pour proposer son inclusion dans la définition du SIDA. En effet, cette définition, donnée par l'OMS et le CDC, est utilisée dans de nombreux pays. Pourtant dans certains d'entre eux, certaines maladies associées au VIH, même si elles ne sont pas dans la liste, sont plus fréquentes que celles qui sont dans la classification actuelle (5).

Les maladies définissant le SIDA sont répertoriées de manière officielle dans les agences nationales de nombreux pays (5). **Or, une définition précise du SIDA constitue un pré-requis important pour que sa surveillance soit adéquate.** L'importance de cette surveillance ne doit pas être sous-estimée : les événements définissant le SIDA ne représentent pas seulement des faits à relater mensuellement ou annuellement dans des analyses statistiques, mais leur notification permet aussi aux agences nationales et internationales, ainsi qu'aux gouvernements, de quantifier et d'optimiser les besoins en terme de ressources médicales (5).

L'extension des maladies définissant le SIDA permettrait certainement une meilleure surveillance de la morbidité et de la mortalité associées au SIDA ; mais elle entraînerait aussi une prise de conscience par rapport aux infections émergentes ; une augmentation du nombre de critères décisifs dans les études cliniques ; enfin, elle pourrait faciliter l'introduction de tests diagnostiques, de programmes de dépistage, et de mesures préventives (5) .

Mais la prise en compte de maladies supplémentaires dans la définition du SIDA aurait encore d'autres conséquences. En effet, dans de nombreux pays, (y compris l'Allemagne et les Etats Unis), **le seul diagnostic d'une maladie opportuniste garantit au patient infecté certains bénéfices sociaux et conditionne parfois son accès à des soins médicaux** : il paraîtrait injustifié de refuser à certains malades une prise en charge adéquate, uniquement parce qu'ils ont une (des) infection(s) opportuniste(s) sévère(s), clairement liée(s) au SIDA, mais qui ne sont pas incluses dans sa définition actuelle !

D'autre part, l'inclusion d'une maladie donnée dans la définition du SIDA amène certainement **une plus grande vigilance de la part des praticiens**, mais aussi des pathologistes, des microbiologistes, des radiologues, qui sont impliqués dans la prise en charge des patients VIH+ (5). Elle apporterait donc une **amélioration dans les diagnostics**, dont les différentes techniques sont déjà disponibles dans la plupart des institutions : un échec dans le diagnostic du SIDA n'est donc pas dû au fait que les méthodes diagnostiques ne sont pas valables, mais au fait que les praticiens, microbiologistes et radiologues, ne les prescrivent pas, et ces négligences peuvent porter préjudice au patient.

De plus, une définition plus complète faciliterait l'introduction de **campagnes de dépistage**, résultant potentiellement en des recommandations ou des mesures préventives. Elle permettrait, suite au diagnostic, **la mise en place d'un traitement approprié de manière plus rapide** (5) ; les thérapies anti-rétrovirales sont de plus en plus nombreuses, et les traitements sont instaurés plus tôt au cours de la maladie.

Toutefois, on ne peut pas nier que l'extension de la classification actuelle pourrait créer certains problèmes (5). Une définition qui serait plus complète serait également plus compliquée, et donc plus difficile à utiliser dans la pratique. De plus, pourquoi certains pathogènes devraient-ils être inclus, et non d'autres ? Une récente revue de la littérature établissait la liste de 111 pathogènes, rapportés comme étant plus fréquents ou virulents dans les cas d'immunodépression liée au VIH (5). Cependant, certaines de ces descriptions étaient anecdotiques et l'évidence de manifestations liées au VIH était faible (5). Il serait dommage que le nombre de maladies proposées dans cette définition transforme celle-ci en une liste incompréhensible et inutilisable...

Les avantages et les inconvénients d'étendre la définition actuelle du SIDA peuvent donc être résumés ainsi (5) :

Avantages :

- Surveillance accrue
- Amélioration de l'accès aux bénéfices sociaux et aux soins médicaux
- Meilleure prise de conscience des maladies associées à l'infection par le VIH
- Introduction de tests diagnostics, de programmes de dépistages et de mesures de prévention
- Augmentation du nombre de critères décisifs dans les études cliniques.

Inconvénients :

- Complexité accrue
- Traumatismes psychologiques et stigmates lors du diagnostic de SIDA
- Coûts engendrés par la modification de cette définition.

Le diagnostic du SIDA est souvent vécu de manière traumatisante, ou tout au moins marquante. Si les praticiens et les psychologues prennent conscience de ce problème psychologique et sont préparés à l'affronter, l'élargissement de la définition du SIDA présentera plus d'avantages que d'inconvénients, y compris les coûts qui lui sont nécessaires (5).

Mais, à l'aube du troisième millénaire, la leishmaniose n'est toujours pas reconnue officiellement comme une maladie opportuniste de l'infection au VIH.

B / ASPECTS DE SANTE PUBLIQUE ET LUTTE :

1 UNE SOUS-ESTIMATION DES CAS :

Actuellement, l'estimation de l'incidence annuelle mondiale des leishmanioses se situe entre 1.5 et 2 millions de cas (soit 1 à 1.5 millions de LC et 500 000 de LV) (31), dont seulement 600 000 cas sont officiellement déclarés (81). Donc, malgré le peu de données fiables, **il ne fait aucun doute que le nombre de cas dans le monde est considérablement plus élevé que celui des cas officiellement notifiés (31).**

Pendant de nombreuses années, l'impact des leishmanioses sur la santé publique a donc été largement sous-estimé, principalement par manque de reconnaissance de la gravité du problème. Mais au cours des vingt dernières années, il est devenu évident que les cas de leishmaniose étaient beaucoup plus fréquents, en terme d'incidence et d'extension géographique : le nombre de cas ne cesse de croître au niveau mondial, la distribution géographique s'étend, de nouvelles zones d'endémie apparaissent, aggravant le problème en terme de santé publique (31).

On attribue à cette sous-estimation un certain nombre de facteurs limitants (31) :

- Dans les zones d'endémie comme le bassin méditerranéen, les sites de transmission sont souvent distribués de manière discontinue (distribution par « taches »), avec des foyers

séparés et très dispersés (43) ; le manque de données épidémiologiques sur ces foyers confinés en rend l'interprétation difficile ;

- Dans de nombreux cas, le diagnostic ne peut pas avoir lieu, en particulier lorsque les patients n'ont pas accès aux structures sanitaires, ou parce que les techniques de diagnostic classiques ne sont pas assez fiables, ou faute de personnel qualifié, ou encore lorsque les médicaments ne sont pas disponibles ; mais également lorsque se présentent des manifestations cliniques atypiques ou des cas asymptomatiques. Toutes ces situations ont pu conduire à une réduction du nombre de cas diagnostiqués.
- En ce qui concerne la LV, nous l'avons vu, la population infectée asymptomatique est bien plus grande que celle des patients malades cliniquement.
- Deux autres facteurs sont impliqués dans cette sous-estimation ; le problème des croyances et traditions culturelles, et celui de la déclaration obligatoire.

1.1 Les facteurs socio-culturels en cause :

Dans le but d'appréhender les facteurs socio-culturels pouvant interférer dans le délai de prise en charge des enfants atteints de LV, une enquête (19) a été réalisée entre 1994 et 1995 dans les zones rurales de la région de Kairouan (Tunisie). Cette étude montre que l'interprétation populaire de la maladie influence largement les choix et conduites thérapeutiques. Dans le cas de la LV, les deux étapes du développement de la maladie (fièvre puis splénomégalie) sont interprétées différemment par la population et font l'objet de recours thérapeutiques distincts : si la fièvre conduit immédiatement chez les médecins, la splénomégalie qui se développe ensuite apparaît, elle, comme relevant de thérapies traditionnelles, ce qui écarte l'enfant du système institutionnel de santé, retardant la prise en charge en milieu pédiatrique.

Cette étude a conduit également à une question, celle de l'**éducation** en vue de prévenir la maladie (19). A ce propos, deux types d'action semblent envisageables. D'une part, en terme d'éducation pour la santé, l'élaboration de **messages d'éducation sanitaire** (brochures destinées aux structures de santé), permettrait l'introduction d'un savoir nouveau auprès des populations, conduisant ainsi à un changement de comportement. D'autre part, une **formation pédagogique destinée au personnel médical et paramédical** permettrait à ce dernier d'être plus attentif aux propos des parents d'enfants atteints de LV. Ainsi, une sensibilisation du corps médical vis à vis de cette maladie infantile et une mise à disposition de moyens d'extrapolation simples, utilisables sur place, permettraient d'établir le diagnostic le plus rapidement possible (19).

D'autres facteurs encore jouent dans cette sous-estimation des cas. Ils sont liés aux problèmes de la déclaration de la maladie, qui dans de nombreux pays, n'est toujours pas obligatoire.

1.2 Le problème de la déclaration obligatoire :

C'est un autre facteur à prendre en compte dans la sous-estimation des cas ; (cette déclaration, quand elle a lieu, doit être faite auprès du Ministère de la Santé Publique du pays concerné).

En fait, dans les pays où la déclaration de la leishmaniose n'est pas obligatoire, l'évaluation de la prévalence de la co-infection est limitée aux cas répertoriés dans les hôpitaux, car les cas sont sous-rapportés. Une étude sur la surveillance épidémiologique des cas de co-infection en Italie (44) révèle qu'en 1996, à travers la notification passive, seuls 27% des cas de co-infections chez les sidéens et 18% chez les VIH+ avaient été rapportés officiellement (Fig.32).

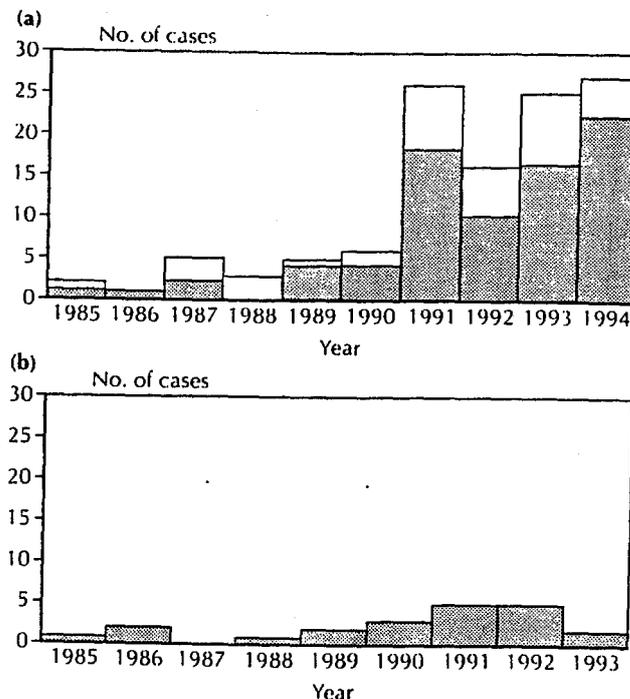


Figure 32 – Cas de leishmaniose chez des patients infectés par le VIH, enregistrés à travers : a / une surveillance médicale active et b / les rapports de notification des cas de SIDA. ■ = cas de SIDA ; □ = patients VIH+ (44).

Cependant, même depuis que la déclaration de la LV et de la LC sont obligatoires dans ce pays, on n'y mentionne pas le statut des patients par rapport au VIH (44). De la même façon, dans le système de déclaration des cas de SIDA, la mention concernant la leishmaniose comme maladie associée est possible (mais optionnelle !) depuis 1993 seulement.

Dans une petite île comme Malte, la déclaration des cas humains de leishmaniose est obligatoire depuis 1946 (45) (ce qui d'ailleurs en a fait un endroit idéal pour les études épidémiologiques).

Elle est également obligatoire en Tunisie (18), mais depuis moins longtemps et là, elle est encore largement sous-estimée : une étude épidémiologique procédant au relevé des cas en 1993 (18) n'a retrouvé que 91 cas déclarés, alors qu'une enquête auprès des principaux services de pédiatrie a permis de répertorier 153 cas, ce qui donne une proportion de sous-estimation de 39%.

La déclaration de la leishmaniose n'est donc pas toujours obligatoire : elle l'est seulement dans 40 des 88 pays où elle est endémique. Aussi, l'OMS incite fortement les 48 pays restants à suivre les mêmes directives (81). Mais l'obligation officielle de déclarer la leishmaniose est souvent difficile à obtenir de la part des autorités sanitaires, dans la mesure où elle s'accompagne de la nécessité implicite de résoudre le problème ou, au moins, de l'atténuer. Imposer la déclaration des cas de leishmanioses peut, au départ, ne pas modifier la situation, mais l'amélioration de la quantité et de la qualité des informations reçues par les ministères, aboutira progressivement à une meilleure prise de conscience de l'importance de la maladie, et permettra ainsi aux autorités sanitaires de plaider pour un accroissement de l'aide financière externe (31).

2 METHODES DE LUTTE ET STRATEGIES :

2.1 Principes :

La diversité de l'épidémiologie des différentes formes de la maladie rend impossible l'utilisation, pour la lutte, d'une seule approche ou d'un seul outil (31). Des méthodes et des stratégies de lutte contre chacune d'entre elles ont donc été définies par un comité d'experts de l'OMS.

L'OMS donne la priorité aux initiatives de « lutte minimale » visant à assurer au moins le **dépistage, le traitement et la déclaration précoce** des cas de leishmaniose (31). Cela

suppose la disponibilité constante des médicaments spécifiques de première intention dans tous les centres de santé, y compris les plus éloignés. En fait le plus souvent, les outils de la lutte anti-leishmanienne existent, mais leur emploi est fréquemment incorrect et leur évaluation inadéquate (31). L'objectif est donc, aussi vite que possible et avec l'aide financière de la communauté internationale, de ramener la maladie à un niveau où chaque pays puisse intégrer, tant au point de vue économique que technique, les activités de lutte et de surveillance dans le cadre de sa politique de santé (31).

2.2 Les solutions apportées :

En théorie, les méthodes qui pourraient être efficaces dans le contrôle de la LV zoonotique canine et humaine, sont (34) :

- l'utilisation d'insecticides
- la vaccination
- l'élimination des chiens sérologiquement positifs et malades
- la disponibilité de traitements efficaces, administrés à grande échelle.

Ces différentes solutions ont été comparées dans un **modèle mathématique** (34), avec toutes les limites que cela peut comporter. D'après les résultats obtenus, les insecticides seraient la méthode de contrôle la plus efficace (34) ; ils réduiraient la transmission entre chiens, et du chien à l'homme.

La deuxième meilleure stratégie pour réduire la susceptibilité à la leishmaniose, d'après ce modèle, est la **vaccination** des populations humaines ou canines.

Ces deux mesures (insecticides, vaccination) semblent plus efficaces que le traitement des chiens ou leur élimination proprement dite (34) : en effet, tuer les chiens infectés est peu attrayant, et peu efficace ; et leur traitement n'est ni efficace ni facile à mettre en oeuvre.

2.2.1 Utilisation d'insecticides et contrôle de la population canine :

En pratique, la lutte anti-vectorielle, lorsqu'elle est réalisable (c'est à dire pour des phlébotomes endophiles, limités aux zones domestiques et péri-domestiques), est habituellement d'un bon rapport coût / efficacité (31). Elle se fonde jusqu'à maintenant sur la pulvérisation de pyréthroides à effet rémanent, auxquels les phlébotomes sont encore très sensibles. L'aspersion des maisons ou l'utilisation de moustiquaires imprégnées de ces

insecticides autour des lits est employée dans les situations sévères comme les épidémies ou les zones fortement endémiques ; **la distribution de ces moustiquaires est donc un moyen efficace et peu coûteux pour lutter contre la maladie.**

Mais cette rémanence peut avoir des conséquences ennuyeuses ; de plus, les aspersiones doivent être répétées.

Concernant les chiens, certains auteurs (62) seraient en faveur d'une susceptibilité génétique de certains chiens au développement de la maladie ; ainsi pour réduire la transmission, il suffirait de ne pas faire reproduire les chiens « susceptibles »... D'autres soulignent l'intérêt d'instituer une chimiothérapie aux chiens avant la saison des phlébotomes, pour réduire la transmission.

A Malte, le contrôle de la leishmaniose pourrait être possible grâce à un diagnostic précoce et un traitement des chiens infectés. Là bas, ce sont en effet les seuls hôtes réservoirs (37). Les interventions seraient plus faciles si la déclaration des cas chez les chiens était rendue obligatoire, ce qui reste une utopie.

Mais dans des pays comme Israël, certaines études (11) mettent en évidence le rôle des **chacals** et des **renards** dans l'épidémiologie de la LV chez les chiens et chez les humains. Les populations de chiens sauvages en Israël étaient proches de l'extinction dans les années 1950-1960 après un programme de contrôle, mais les recensements récents ont montré une augmentation considérable des canidés sauvages ces dix dernières années, ainsi qu'une progression vers le sud du pays (11). De plus, les données sérologiques disponibles indiquent clairement que les chacals vivant dans les foyers localisés du centre du pays sont probablement infectés. **Donc, une sensibilisation des habitants, des vétérinaires, et des professionnels de la santé est importante si on veut maîtriser efficacement ce phénomène émergent.**

Des études ont été effectuées pour déterminer quels sont **les traitements les plus efficaces pour la population canine**. VEXENAT *et al.* (78) ont évalué l'efficacité d'un traitement par aminosidine (doses optimales aux alentours de 40 mg/kg/j pour 30 jours). Mais ce traitement ne peut pas être recommandé comme une alternative à la destruction des chiens pour le contrôle de la LV canine, car un traitement inefficace pourrait **prolonger leur statut de porteurs et encourager le développement de résistances au traitement** (78). De plus, il y a le problème de **l'absence de marqueur d'infectivité chez les chiens**. L'aminosidine pourrait donc être une option thérapeutique s'il n'y a pas de danger que le chien joue un rôle de réservoir de l'infection. Mais la rémission clinique et le taux de guérison

par aminosidine sont limités et des études supplémentaires sont nécessaires, si possible en association avec d'autres agents anti-leishmaniens (78).

En Europe, où la LV zoonotique est un important problème vétérinaire, mais où la destruction des chiens à grande échelle est impossible, et où les phlébotomes vecteurs ne sont pas facilement attaquables par insecticides, une alternative est nécessaire de façon urgente. De meilleurs traitements pour les chiens aideraient à obtenir un certain contrôle, mais, dans l'espoir de diminuer à la fois les cas humains et canins, **un vaccin pour les chiens est un but à atteindre (34).** Ce vaccin serait idéalement administré aux chiens avant qu'ils puissent contracter l'infection, et chacun serait vacciné de façon assez régulière pour maintenir une immunité.

2.2.2 Evaluation des traitements disponibles :

L'OMS demande aux médecins des pays méditerranéens d'utiliser les schémas thérapeutiques recommandés (cf partie III) et d'enregistrer les résultats sur des formulaires agréés ; les formulaires seront ensuite centralisés afin d'obtenir des **données comparatives sur l'efficacité et la tolérance des divers médicaments (43).**

2.2.3 Création de réseaux de surveillance :

Jusqu'à récemment, l'impact de la co-infection n'était pas reconnu. Or, le nombre de cas va probablement continuer à augmenter, non seulement dans le sud de l'Europe et en Afrique sub-saharienne, mais aussi en Asie du sud, en Amérique du sud et en Inde. Comme nous l'avons vu, on ne peut pas dire que l'augmentation des cas de co-infection dans les pays méditerranéens reflète directement l'expansion de l'une ou l'autre des maladies, mais plutôt à une suspicion clinique accrue et à la mise en place de programmes spéciaux de surveillance (44).

Ainsi, le premier meeting d'information sur la surveillance de la co-infection VIH / *Leishmania* a été organisé par l'OMS en 1991, dans le but de stimuler des activités de détection active (44). Puis, une réunion consultative conjointe sur le même sujet a été organisée à Rome en septembre 1994 par l'Institut Sanitaire Supérieur italien et la Division de la Lutte contre les Maladies tropicales (CTD) de l'OMS (1). **Les principaux objectifs de cette réunion étaient les suivants :**

- évaluer l'étendue réelle du problème et identifier les principales populations à risque ;

- préparer des directives pour le diagnostic et le traitement ;
- établir un réseau d'institutions capables de promouvoir la détection systématique des deux infections et d'améliorer la prise en charge et le suivi des patients co-infectés ;
- créer un registre central pour rassembler, traiter et diffuser à intervalles réguliers des informations de base sur les co-infections à *Leishmania* / VIH à travers le monde (1, 32).

Durant la même année (1994) a donc été créé le **Registre Central International** dans les quartiers de l'OMS. C'est aussi cette année-là qu'a été mis en place le **premier réseau de surveillance OMS / ONUSIDA**, dans les zones prioritaires suivantes : l'Europe méridionale, l'Afrique orientale et septentrionale, le sous-continent indien, et l'Amérique du sud, particulièrement le Brésil (1). Ce réseau a été établi dans le but de rassembler des hôpitaux et des laboratoires dans une même structure, capable de diagnostiquer et de prendre en charge les patients co-infectés (1, 32). Plusieurs institutions ont été incluses pour chaque pays, l'une d'entre elles étant désignée comme le centre dirigeant.

C'est seulement en 1998 qu'a été créé **un réseau mondial de surveillance OMS / ONUSIDA**, qui compte actuellement 28 établissements membres (fig. 33).

Ces centres de surveillance suivent des principes standardisés fournis par l'OMS et l'ONUSIDA et tous les établissements membres du réseau font un rapport annuel à l'OMS. L'information au niveau mondial est analysée et diffusée périodiquement par des publications internationales (2). La qualité globale de la collecte des données épidémiologiques et de ce fait, la capacité d'action, ont été améliorées : par l'emploi systématique de formulaires de notification standardisés et récemment informatisés, par la création du registre international central, par les progrès de la saisie et de l'analyse des données, et enfin par l'utilisation d'un Système d'Information Géographique (SIG) pour la cartographie et la surveillance des co-infections (système d'information assisté par ordinateur qui permet de visualiser et d'analyser les informations épidémiologiques sur des cartes géographiques) (2).

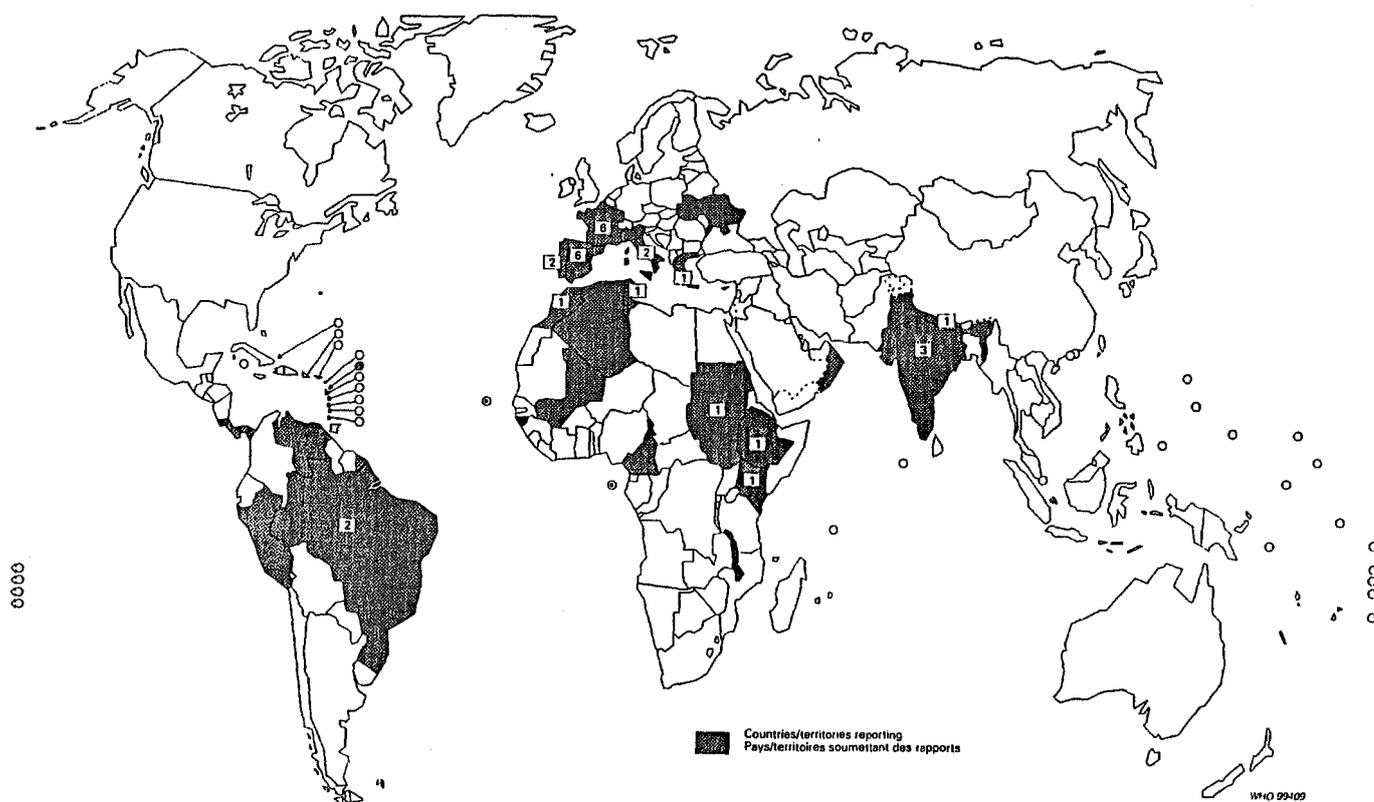


Figure 33 – Pays / territoires signalant des co-infections *Leishmania* / VIH, et centres de surveillance en 1999 : 28 centres de surveillance au total, le nombre par pays étant indiqué dans les encadrés (2).

2.2.4 Lacunes dans les systèmes mondiaux de déclaration :

En Afrique, l’Ethiopie est un exemple de pays où le système de détection et la déclaration des cas est déjà bien organisée. Le nombre de cas rapportés en deux ans et demi, entre 1996 et 1998, était trois fois plus important que celui rapporté entre 1990 et 1995 (32). Par contre, au Kenya et au Soudan, le système de surveillance a été mis en place seulement en 1998 (32). D’autre part, il n’y a pas de système de surveillance en Afrique de l’Ouest car la maladie dans ces pays-là n’est pas un problème de santé publique (32).

En Europe, le système de surveillance est maintenant bien établi, et a conduit à une meilleure prise de conscience, à une détection accrue des deux maladies, et à une meilleure déclaration des cas (32). C’est grâce à ce réseau que l’on a pu reconnaître l’impact de la co-

infection *Leishmania* / VIH en Europe (2). Mais dans l'ensemble, la détection des cas reste passive.

Dans le sud de l'Europe, le réseau de surveillance et une meilleure coordination entre les hôpitaux et les laboratoires, ont permis de récolter des informations épidémiologiques plus précises sur cette région (32). Cependant, le nombre de cas est encore sous-estimé et la surveillance médicale active des utilisateurs de drogues intraveineuses (la population la plus à risque), reste encore inadéquate.

En dehors de l'Europe, le réseau de surveillance n'a été établi que récemment ; les informations disponibles ne sont donc pas encore représentatives de la réalité (32).

Le nombre de cas reste donc sous-estimé car le dépistage reste en grande partie passif. En effet, la surveillance médicale active est encore inadéquate et présente quelques limites (2, 44) : tout d'abord, elle devrait couvrir tout le territoire national, et ne pas être basée uniquement sur les cas hospitaliers. Ensuite, le système aurait besoin d'un appui financier, de personnel et d'équipements pour le diagnostic. Il faudrait aussi une vigilance identique pour les deux maladies, afin de parvenir à des données épidémiologiques plus justes au niveau régional (2).

3 COUT ET EFFICACITE DES STRATEGIES DE LUTTE :

3.1 Evaluation des coûts : facteurs à prendre en compte :

Lorsque des maladies endémiques comme la leishmaniose touchent la population active et réduisent la main d'oeuvre disponible, elles représentent un obstacle au progrès. **D'un point de vue économique, les leishmanioses ont donc un impact bien plus grand** que ne le laisserait supposer le nombre de cas (31). **Outre la menace sérieuse sur la santé de 350 millions de personnes, les coûts impliqués par ces affections ont provoqué de grandes pertes pour les programmes ruraux de développement agricole et industriel** (31).

Les leishmanioses touchent avant tout les populations des pays en voie de développement et, parmi elles, les classes moins favorisées sur le plan socio-économique, qui ne présentent qu'un poids politique minime et ne possèdent que des moyens très limités pour faire face aux coûts de la maladie (diagnostic, hospitalisation, traitement) (31). **Or, en l'absence de traitement, les leishmanioses graves deviennent chroniques et invalidantes ; elles**

handicapent les patients et créent le cercle vicieux de la pauvreté, de la malnutrition et de la maladie (31).

Une évaluation approfondie du coût financier de la leishmaniose par patient devrait donc prendre en compte les éléments suivants : les consultations, les tests de laboratoire, le traitement, l'hospitalisation, l'interruption du travail, l'indisponibilité (31).

3.2 Rapport coût / efficacité des différentes stratégies de diagnostic-traitement de la LV :

Afin de faciliter le choix de la stratégie la mieux appropriée pour lutter contre la LV dans les régions où elle est endémique, l'OMS a fait procéder à une analyse décisionnelle formelle (17). Quatre stratégies ont été comparées :

- A/** le traitement de tous les cas présumés de LV ;
- B/** le test par examen parasitologique, suivi du traitement des cas positifs ;
- C/** une stratégie de test en deux étapes, comprenant le test d'agglutination directe suivi du traitement des cas ayant un titre limite mais confirmé parasitologiquement ;
- D/** le test d'agglutination directe suivi du traitement des cas positifs.

Les résultats en matière de coût / efficacité ont été exprimés en \$ US par décès évité pour chaque stratégie. Le coût des stratégies de diagnostic-traitement est actuellement en grande partie déterminé par le coût du traitement plutôt que par le coût des tests, vu le prix élevé des antimoniés (17).

L'efficacité des stratégies C et D était proche de la A, et elle s'avérait bien meilleure que celle qui consistait à traiter uniquement les cas parasitologiquement positifs (B). **Le rapport coût / efficacité** des stratégies C et D (de 465 \$) n'était guère plus élevé que celui de la stratégie B, qui présentait le rapport coût / efficacité le plus avantageux : 448 \$.

Les stratégies les plus avantageuses sont donc les C et D ; l'utilisation du test d'agglutination directe est recommandée pour servir de base à une stratégie de diagnostic-traitement en zone d'endémie (17).

4 LES STRATEGIES PROPRES AU CONTROLE DE LA CO-INFECTION :

Pour compléter les différentes solutions évoquées plus haut, on peut ajouter :

4.1 L'impact des nouveaux modes de transmission :

A l'avenir, il faudra bien se préoccuper du risque que présentent les sujets co-infectés porteurs de *Leishmania*, comme nouveau moyen de transmission par échange d'aiguilles souillées (dans le cas des toxicomanes par voie intraveineuse) (2), mais aussi comme source d'infection des phlébotomes au cours d'un repas de sang. **Les implications épidémiologiques de ce nouveau mode de transmission devraient donc être prises en considération.**

4.2 Une meilleure prise en charge des cas :

La leishmaniose et le SIDA sont pris dans un cercle vicieux de renforcement mutuel, qui pourrait être enrayé par une double stratégie (32) :

- contrôle de la LV, basé sur une détection et un traitement précoces
ET simultanément
- prévention contre le VIH.

Aussi, des mesures obligatoires comme un traitement-anti-leishmanien immédiat et prolongé, l'isolement des patients co-infectés, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides autour des lits, ou l'aspersion d'insecticides, pourraient être nécessaires (68). De plus, 20 ans après le début de l'épidémie du SIDA / VIH, de nombreuses campagnes de prévention ont joué un rôle bénéfique dans la transmission de la maladie, entre autres : la sensibilisation de l'usage unique des seringues et aiguilles dans les populations d'UDIV, et une meilleure sécurité dans les procédures médicales, y compris dans les modalités de transfusion sanguine (32). **Il est primordial de persévérer dans la diffusion de ces campagnes, afin de diminuer les risques de transmission, par partage de seringues, de maladies comme la leishmaniose.**

Enfin, le diagnostic des patients co-infectés devrait être précoce (parasitologique pour la leishmaniose et sérologique pour le VIH). Lorsque c'est faisable, le diagnostic devrait être suivi de manière immédiate par un traitement simultané des deux maladies (32), et également par une déclaration du cas de co-infection et de l'efficacité des drogues

employées dans les centres de santé, particulièrement dans les zones rurales reculées. Le contrôle de la co-infection repose également sur une vigilance étroite des populations les plus à risque, surtout les UDIV (32).

En résumé :

L'amélioration de la lutte contre les leishmanioses passe par l'accès à de meilleurs outils et une meilleure utilisation de ceux qui sont disponibles (31) :

- un nouveau médicament qui permettrait un traitement plus sûr, plus rapide, moins coûteux, et plus facile à administrer (voie orale)
- une méthode remplaçant celles, inefficaces, de diagnostic parasitologique
- un dépistage sérologique massif des LV
- la désignation de systèmes de surveillance et des stratégies de lutte ayant le meilleur rapport coût / efficacité, pour diminuer le taux de mortalité et les conséquences socio-économiques des épidémies
- une approche plus viable de la lutte antivectorielle à grande échelle
- l'identification et la quantification des facteurs de risque pour mieux cibler les activités de lutte et prévenir les épidémies
- la mise au point de vaccins contre les différentes formes de leishmaniose, ce qui représente un objectif à long terme.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Muriel REY

TTITRE : La Leishmaniose viscérale dans les pays méditerranéens : particularités de la co-infection avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

CONCLUSION

Avec l'épidémie de SIDA, l'incidence des infections opportunistes a considérablement augmenté. Du fait de la dépression immunitaire causée par le VIH, des maladies jusqu'alors rares, sont devenues fréquentes.

Ainsi, on a pu constater ces dernières années, dans les pays du bassin méditerranéen, une augmentation des cas de co-infection *Leishmania* / VIH. Dans cette région du monde, les parasites du genre *Leishmania*, et particulièrement *L. infantum*, infectent en priorité et de manière opportuniste, les sujets immunodéficients. Or, cette protozoose, d'évolution favorable voire même asymptomatique, chez les personnes immunocompétentes, peut être responsable d'une atteinte viscérale invalidante, voire mortelle en cas de dépression du système immunitaire. La leishmaniose viscérale fait même partie des trois maladies opportunistes les plus fréquemment rencontrées dans cette région du monde.

De plus, un cycle anthroponotique, dans la population des utilisateurs de drogues intraveineuses, a pu être juxtaposé au cycle de transmission zoonotique, si bien que le problème de la co-infection avec le VIH est encore plus important, dans les régions où la prise de drogues intraveineuses est un problème social. Ainsi, le risque que les usagers de drogues injectables co-infectés constituent des réservoirs de leishmaniose doit être envisagé, tant au niveau de la transmission du parasite, lors du partage de seringues, que pour le risque d'infection directe des phlébotomes lors d'un repas sanguin.

En outre, la thérapeutique des leishmanioses ne connaît que des changements limités depuis de nombreuses années. Dans l'attente des résultats d'essais d'évaluation des traitements, les patients co-infectés devraient être traités suivant les programmes conventionnels utilisés pour les patients immunocompétents. Cependant, les traitements classiques posent chez ces patients certains problèmes de toxicité, voire même d'inefficacité. Le développement du ciblage thérapeutique spécifique des molécules, ou celui de l'immunothérapie, ouvrent des perspectives, certes prometteuses, mais dont l'application reste encore à améliorer et dont les coûts sont encore prohibitifs. Des voies thérapeutiques et des stratégies vaccinales nouvelles sont à attendre d'une meilleure connaissance des *Leishmania* sur le plan fondamental.

Ainsi, la fréquence importante de la leishmaniose viscérale au cours de l'infection par le VIH, son caractère opportuniste et son nouveau mode de dissémination, font qu'elle représente une véritable menace pour les populations immunodéprimées. L'émergence de cette nouvelle maladie opportuniste a conduit l'OMS à créer un réseau mondial de surveillance, afin d'obtenir une meilleure évaluation et donc de meilleures stratégies de traitement. Mais il est probable que le nombre des co-infections à *Leishmania* / VIH continuera à augmenter au cours des années à venir. Il faudra donc renforcer le réseau existant, afin de faire face aux problèmes qui en découleront.

De plus, les leishmanioses posent toujours un grave problème de santé publique dans de nombreuses régions tropicales et subtropicales du monde. Et dans de nombreux pays, la mise en place des mesures de lutte n'est pas toujours effective. Des problèmes de financement, de logistique et de gestion limitent la fiabilité de la déclaration, la qualité du diagnostic et la disponibilité des médicaments de première intention. En conséquence, les possibilités d'action varient considérablement selon les entités éco-épidémiologiques. Les mesures de lutte spécifique doivent donc être adaptées à l'épidémiologie locale. L'amélioration de la lutte contre les leishmanioses passe par l'accès à de meilleurs outils et la meilleure utilisation de ceux qui sont disponibles.

Enfin, l'observation des cycles parasites permet de mettre en évidence les facultés d'adaptation des parasites. Sous l'influence des modifications de facteurs externes, en particulier climatologiques, dus à « l'effet de serre » par exemple, de nouveaux foyers parasites pourraient apparaître, sous la dépendance des phlébotomes vecteurs, dans des zones jusque là indemnes.

Pour cette raison, et à cause de l'extension de l'endémie de SIDA, les leishmanioses chez les immunodéprimés, et tout spécialement la LV au cours de l'infection au VIH, constituent des infections opportunistes, de fréquence non négligeable dans le sud de l'Europe, et dont l'extension à d'autres foyers d'endémie leishmanienne est malheureusement à prévoir et à surveiller.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble. le

LE DOYEN
P. DEMENGE



 le 30/1/2001.

LA PRESIDENTE DE JURY
PROFESSEUR R.GRILLOT

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 [DESJEUX P.] *Leishmania* / HIV co-infection. Epidemiological analysis of 692 retrospective cases. *Wkly Epidemiol Rec*, 1997, **72** : 49-54.
- 2 [DESJEUX P.] *Leishmania* / HIV co-infection, south-western Europe, 1990-1998. *Wkly Epidemiol Rec*, 1999, **74** : 365-375.
- 3 AGOSTONI C., DORIGONI N., MALFITANO A. *et al.* Mediterranean leishmaniasis in HIV-infected patients : epidemiological, clinical, and diagnostic features of 22 cases. *Infection*, 1998, **26** : 93-99.
- 4 ALBRECHT H. Leishmaniosis : new perspectives on an underappreciated opportunistic infection. *AIDS*, 1998, **12** : 2225-2226.
- 5 ALBRECHT H. Redefining AIDS : towards a modification of the current AIDS case definition. *Clin Infect Dis*, 1997, **24** : 64-74.
- 6 ALBRECHT H., SOBOTTKA I., EMMINGER C. *et al.* Visceral leishmaniasis emerging as an important opportunistic infection in HIV-infected persons living in areas nonendemic for *Leishmania donovani*. *Arch Pathol Lab Med*, 1996, **120** : 189-198.
- 7 ALVAR J., CANAVATE C., GUTIERREZ-SOLAR B. *et al.* *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection : the first 10 years. *Clin Microbiol Rev*, 1997, **10** : 298-319.
- 8 ALVAR J., GUTIERREZ-SOLAR B., PACHON I. *et al.* AIDS and *Leishmania infantum*. New approaches for a new epidemiological problem. *Clin Dermatol*, 1996, **14** : 541-546.
- 9 ANTOINE J.-C., LANG T., PRINA E. Biologie cellulaire de *Leishmania*, in : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 : 41-58.
- 10 ASHFORD R.W., JARRY D.M. Epidémiologie des leishmanioses de l'Ancien Monde, in : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 : 132-146.
- 11 BANETH G., DANK G., KEREN-KORNBLATT E. *et al.* Emergence of visceral leishmaniasis in central Israël. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **59** : 722-725.
- 12 BASSENNE I., PRATLONG F., DEREURE J., BALARD Y., DEDET J.P. La leishmaniose humaine en Cévennes : étude rétrospective 1933-1994. *Med Mal Infect*, 1997, **27** : 591-595.
- 13 BELHADJ S., PRATLONG F., MAHJOUR H. *et al.* Leishmaniose viscérale infantile à *Leishmania infantum* MON-24 : une réalité en Tunisie. *Bull Soc Pathol Exot*, 2000, **93** : 12-13.
- 14 BERHE N., WOLDAY D., HAILU A. *et al.* HIV viral load and response to antileishmanial chemotherapy in co-infected patients. *AIDS*, 1999, **13** : 1921-1925.
- 15 BERMAN J.D., BADARO R., THAKUR C.P. *et al.* Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (Ambisome®) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. *Bull World Health Organ*, 1998, **76** : 25-32.
- 16 BOELAERT M., EL AFI S., JACQUET D., DE MUYNCK A., VAN DER STUYFT P., LE RAY D. Operational validation of the direct agglutination test for diagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60** : 129-134.
- 17 BOELAERT M., LYNEN L., DESJEUX P., VAN DER STUYFT P. Cost-effectiveness of competing diagnostic-therapeutic strategies for visceral leishmaniasis. *Bull World Health Organ*, 1999, **77** : 667-673.
- 18 BOURATBINE A., AOUN K., CHAJED M.K., BEN ISMAIL R. Données épidémiologiques sur la leishmaniose infantile en Tunisie en 1993. *Med Mal Infect*, 1998, **28** : 446-447.
- 19 BOURATBINE A., MOUSSA H., AOUN K., BEN ISMAÏL R. Contribution de la recherche anthropologique à la connaissance de la leishmaniose viscérale infantile en Tunisie. *Bull Soc Path Ex*, 1998, **91** : 183-187.
- 20 CAMPINO L., SANTOS-GOMES G.M., PRATLONG F. *et al.* HIV / *Leishmania* co-infections in Portugal : diagnosis and isoenzyme characterization of *Leishmania*. *Ann Trop Med Parasitol*, 1997, **91** : 433-436.
- 21 CASCIO A., GRADONI L., SCARLATA F. *et al.* Epidemiologic surveillance of visceral leishmaniasis in Sicily, Italy. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, **57** : 75-78.
- 22 COUKELL A., BROGDEN R.N. Liposomal Amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs*, 1998, **55** : 585-612.

- 23 CRUZ CUBAS A.-B., ROLLAND L., MONJOUR L. Vaccination anti-leishmanienne, *In* : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 : 237-243.
- 24 DAVIDSON R.N. Practical guide for the treatment of leishmaniasis. *Drugs*, 1998, **56** : 1009-10018.
- 25 DAVIDSON R.N. Visceral leishmaniasis in clinical practice. *J Infect*, 1999, **39** :112-116.
- 26 DEDET J.-P. Traitement, *In* : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 : 213-226.
- 27 DEDET J.-P., PRATLONG F., LAMBERT M., BASTIEN P. Leishmanioses et immunodépression, *In* : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 :179-190.
- 28 DENIAU M., HOUIN R. Manifestations cliniques et biologie des leishmanioses viscérales, *In* : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 : 161-178.
- 29 DEREURE J. Réservoirs de leishmanies, *In* : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 : 109-127.
- 30 DEREURE J., PRATLONG F., REYNES J., BASSET D., BASTIEN P., DEDET J.P. Haemoculture as a tool for diagnosing visceral leishmaniasis in HIV-negative and HIV-positive patients : interest for parasite identification. *Bull World Health Organ*, 1998, **76** : 203-206.
- 31 DESJEUX P. Aspects de santé publique et lutte, *In* : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 : 227-236.
- 32 DESJEUX P. Global control and *Leishmania* HIV co-infection. *Clin Dermatol*, 1999, **17** : 317-325.
- 33 DI MARTINO L., DAVIDSON R.N., GIACCHINO R. *et al.* Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. *J Pediatr*, 1997, **131** : 271-277.
- 34 DYE C. The logic of visceral leishmaniasis control. *Am J Trop Med Hyg*, 1996, **55** : 125-130.
- 35 ELNAIEM D.E. A., OSMAN O.F. Evidence for active transmission of visceral leishmaniasis within a village in eastern Sudan. *Acta Trop*, 1998, **71** : 305-309.
- 36 FARAUT-GAMBARELLI F., PIARROUX R., DENIAU M. *et al.* In vitro and in vivo resistance of *Leishmania infantum* to meglumine antimoniate : a study of 37 strains collected from patients with visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, **41** : 827-830.
- 37 FENECH F.F. Leishmaniasis in Malta and the Mediterranean basin. *Ann Trop Med Parasitol*, 1997, **91** : 747-753.
- 38 GANGNEUX J.P. Traitement de la leishmaniose viscérale : modalités récentes. *Presse Med* 1999, **28** : 2057-2066.
- 39 GANGNEUX J.P., DULLIN M., SULAHAN A., GARIN Y.J.F., DEROUIN F. Experimental evaluation of second-line oral treatments of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, **43** : 172-174.
- 40 GANGNEUX J.P., SULAHIAN A., GARIN Y.J.F., DEROUIN F. Bases expérimentales du traitement de la leishmaniose viscérale à *Leishmania infantum* au cours du SIDA. *Med Mal Infect*, 1996, **26** : 870-874.
- 41 GANGNEUX J.P., SULAHIAN A., GARIN Y.J.F., DEROUIN F. Bases expérimentales du traitement de la leishmaniose viscérale à *Leishmania infantum* au cours du SIDA. *Med Mal Infect*, 1996, **26** : 881-882.
- 42 GASSER I, JAEN A, GONZALEZ J, RIBERA E. Diagnosis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1996, **15** : 967-968.
- 43 GRADONI L., BRYCESON A., DESJEUX P. Treatment of mediterranean visceral leishmaniasis. *Bull World Health Organ* 1995, **73**:191-197.
- 44 GRADONI L., SCALONE A., GRAMICCIA M., TROIANI M. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in HIV-1-infected individuals in Italy. *AIDS*, 1996, **10** : 785-791.
- 45 GRECH V., MIZZI J., MANGION M., VELLA C. Visceral leishmaniasis in Malta – an 18 year paediatric, population based study. *Arch Dis Child*, 2000, **82** : 381-385.
- 46 HERWALD B. L. Miltefosine, the long-awaited therapy for visceral leishmaniasis? *N Engl J Med*, 1999, **341** : 1840.
- 47 HERWALDT B.L. Leishmaniasis. *Lancet*, 1999, **354** : 1191-1199.
- 48 HOFMAN V., MARTY P., PERRIN C. *et al.* The histological spectrum of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* MON-1 in acquired immune deficiency syndrome. *Hum Pathol*, 2000, **31** : 75-84.

- 49 HOUGHTON R.L., PETRESCU M., BENSON D.R. *et al.* A cloned antigen (recombinant K39) of *Leishmania chagasi* diagnostic for visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus type 1 patients and a prognostic indicator for monitoring patients undergoing drug therapy. *J Infect Dis*, 1998, **177** :1339-1344.
- 50 HOVETTE P., RAULT A., GRAFFIN B., MASSERON T. Fréquence des manifestations pulmonaires associées à la leishmaniose viscérale. *Press Méd*, 1999, **28** :1984-1985.
- 51 HUERRE M., ESTERRE P. Histopathologie des leishmanioses, *In* : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 : 205-211.
- 52 IZRI M.A., DENIAU M., BRIERE C. *et al.* Leishmaniasis in AIDS patients: results of leukocytoconcentration, a fast biological method of diagnosis. *Bull World Health Organ*, 1996,**74** : 91-93.
- 53 JARRY D.M. Historique des leishmanioses et de leurs complexes pathogènes, *In* : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 : 13-20.
- 54 JHA T.K., SUNDAR S., THAKUR C.P. *et al.* Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med*, 1999, **341** : 1795-1800.
- 55 JIMENEZ-EXPOSITO M.J., ALONSO-VILLAVARDE C., SARDA P., MASANA L. Visceral leishmaniasis in HIV-infected patients with non-detectable HIV-1 viral load after highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999, **13** :152-153.
- 56 LE FICHOUX Y., MARY C., MARTY P., KUBAR J. Diagnostic des leishmanioses, *In* : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 : 191-203.
- 57 LEGER N., DEPAQUIT J. Les phlébotomes, *In* : DEDET J.P., *Les leishmanioses*, Ellipses, Paris, 1999 : 89-108.
- 58 LEMAISTRE A-I. Colonic leishmaniasis in an HIV patient : unusual vascular lesions. *Ann Pathol*, 1997,**17**: 200-202.
- 59 LOHOFF M., GESSNER A., BOGDAN C., RÖLLINGHOFF M. The TH1 / TH2 paradigm and experimental murine leishmaniasis. *Int Arch Allergy Immunol* 1998, **115** : 191-202.
- 60 LOPEZ-VELEZ R., PEREZ-MOLINA J.A., GUERRERO A. *et al.* Clinicoepidemiologic characteristics, prognostic factors, and survival analysis of patients coinfectd with human immunodeficiency virus and *Leishmania* in an area of Madrid, Spain. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **58**:436-443.
- 61 LOUZIR H., DELLAGI K. Les leishmanioses : un modèle d'étude des interactions hôte-parasite ; implications pour la maladie humaine. *Ann Inst Pasteur*, 1999, **10** :67-80.
- 62 MARTY P. Epidémiologie de la leishmaniose en France. Département de Parasitologie-Mycologie, Faculté de Médecine – Université de Nice-Sophia Antipolis, [1998].
- 63 MEDRANO F.J., CANAVATE C., LEAL M., REY C., LISSEN E., ALVAR J. The role of serology in the diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients coinfectd with human immunodeficiency virus type-1. *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **59** : 155-162.
- 64 MEDRANO F.J., REY C., LEAL M. *et al.* Dynamics of serum cytokines in patients with visceral leishmaniasis and HIV-1 co-infection. *Clin Exp Immunol*, 1998, **114** :403-407.
- 65 MINODIER P., FARAULT-GAMBARELLI F., NICAISE C., GIRE C., GARNIER J.M., DUMON H. La vaccination contre les leishmanioses. *Med Mal Infect*, 2000, **31** : 141-145.
- 66 MINODIER P., FARAULT-GAMBARELLI F., PIARROUX R., GIRE C., GARNIER J.M., DUMON H. Traitement de la leishmaniose viscérale infantile. *Arch Pediatr*, 1999, **6** : 59-66.
- 67 MOLINA R., ALVAR J. A simple protocol for the indirect xenodiagnosis of *Leishmania infantum* in the blood of HIV-infected patients. *Ann Trop Med Parasitol*, 1996, **90** : 639-640.
- 68 MOLINA R., LOHSE J.M., PULIDO F., LAGUNA F., LOPEZ-VELEZ R., ALVAR J. Infection of sand flies by humans coinfectd with *Leishmania infantum* and human immunodeficiency virus. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60** :51-53.
- 69 NIGRO L., CACOPARDO B., PREISER W. *et al.* In vitro production of type 1 and type 2 cytokines by peripheral blood mononuclear cells from subjects coinfectd with human immunodeficiency virus and *Leishmania infantum*. *Am J Trop Med Hyg*, 1999, **60** :142-145.
- 70 PUNDA-POLIC V., SARDELIC S., BRADARIC N. Visceral leishmaniasis in southern Croatia. *Lancet*, 1998, **351** : 188.
- 71 ROSENTHAL E., MARTY P., POIZOT-MARTIN I. *et al.* Visceral leishmaniasis and HIV-1 co-infection in southern France. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1995, **59** :156-162.
- 72 RUSSO R., NIGRO L.C., MINNITI S. *et al.* Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: treatment with high dose liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Infect*, 1996, **32** : 133-137.

- 73 SANG D.K., OUMA J.H., JOHN C.C. *et al.* Increased levels of soluble Interleukin-4 receptor in the sera of patients with visceral leishmaniasis. *J Infect Dis*, 1999, **179** : 743-746.
- 74 SUNDAR S., AGRAWAL N.K., SINHA P.R., HORWITH G.S., MURRAY H.W. Short-course, low-dose amphotericin B lipid complex therapy for visceral leishmaniasis unresponsive to antimony. *Ann Intern Med*, 1997, **127** : 133-137.
- 75 SUNDAR S., REED S.G., SHARMA S., MEHROTRA A., MURRAY H. W. Circulating T Helper 1 (TH1) cell- and TH2 cell-associated cytokines in indian patients with visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 1997, **56** : 522-525.
- 76 SUNDAR S., REED S.G., SINGH V.P., KUMAR P.C.K., MURRAY H.W. Rapid accurate field diagnosis of Indian visceral leishmaniasis. *Lancet*, 1998, **351** : 563-565.
- 77 SUNDAR S., ROSENKAIMER F., MAKHARIA M.K. *et al.* Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis. *Lancet*, 1998, **352** : 1821-1823.
- 78 VEXENAT J.A., OLLIARO P.L., FONSECA DE CASTRO R. *et al.* Clinical recovery and limited cure in canine visceral leishmaniasis treated with aminosidine (paromomycin). *Am J Trop Med Hyg*, 1998, **58** : 448-453.
- 79 WILSON MARY E., STREIT JUDY A. Visceral leishmaniasis. *Gastroenterol Clin North Am*, 1996, **25** : 535-551.
- 80 YADUVANSHI A., JAIN M., JAIN S.K., JAIN S., ARORA S. Visceral leishmaniasis masquerading as tuberculosis in a patient with AIDS. *Postgrad Med J*, 1999, **75** : 732-734.

AUTRES SOURCES :

Sources internet :

- 81 Site internet de l'OMS : <http://www.oms.ch/>
- 82 Documentations des laboratoires Nexstar Pharmaceutiq (Ambisome®), Wyeth Lederlé (Abelcet®)

ANNEXES

ANNEXE 1

Revue de la littérature sur l'efficacité anti-leishmanienne des dérivés antimoniés, de l'amphotéricine B, et de la pentamidine.

Molécule	Forme dinique	Espèce, ou zone géographique	Evolution
Dérivés antimoniés	LV	Kenya	20 mg/kg/j 3 28j : 21A/21 (100 %) contre 10 mg/kg/j 3 28j : 12A/20 (60 %)
	LV	Inde	20 mg/kg/j × 40j : 62A/64 (97%) ; 20 mg/kg/j × 20j : 51A/63 (81%) 10 mg/kg/j × 40j : 45A/61 (74%) ; 10 mg/kg/j × 20j : 33A/58 (57%)
	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	850 mg/j × 3 sem : 30A/40 (75%) mais 17 rechutes/40 (42,5%)
	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	6A/8 (75%)
	LV	Soudan	10-20 mg/kg/j × 15 à 30j : 1560A/1593 (98%)
	LV	<i>L. infantum</i>	25-60 mg/kg/j × 15-28j : 12 immunocompétents = 50% de rechutes ou d'échec ; 10 immunodéprimés = 100% de rechutes ou d'échecs
Pentamidine	LV	Inde	4 mg/kg × 3/sem - 5 sem : A = 77% ; 4 mg/kg x3/sem - 9 sem : A = 94% mais 21% de rechute Toxicité ++
	LV	Inde	4 mg/kg/2j × 40j : 46A/60 (77%) ; contre AmB 0,5 mg/kg/2j × 28j : 59A/60 (98%)
AmB désoxycholate	LV	Inde	1 mg/kg/j × 20j : 40A/40 (99%)
	LV	Inde	0,5 mg/kg/2j × 28j : 40A/40 (100%) ; contre DPA 20 mg/kg/j × 40j : 25A/40 (62%)
	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	20 mg/kg dose totale : 12A/12 (100%) ; contre DPA 20 mg/kg/j × 20-30j : 12A/24 (50%)
AmB IntraLipid 20 %	LV	Bassin méditerranéen	2 mg/kg/j × 8j : 1A/1
AmBisome	LV infantile	Bassin Méditerranéen	3 mg/kg/j × 10j : 2A/2
	LV	Soudan	3 à 5 mg/kg/j à j1, 4, 7, 9 11 et 14 : 14A/16 (88%)
	LV R aux DPA chez VIH+	Bassin Méditerranéen	4 mg/kg/j de j1 à j5 + j10, 17, 24, 31, 38 : 4A/4 (100%)
	LV infantile et adulte VIH+	Bassin Méditerranéen	4 mg/kg/j de j1 à j5 + j10 : 13A/13 (100%) ; 3 mg/kg/j de j1 à j5 + j10 : 41A/42 (98%) ; 3 mg/kg/j de j1 à j4 + j10 : 29A/32 (91%)
	LV infantile R aux DPA	Bassin Méditerranéen	3 mg/kg/j × 10j : 1A/1
	LV infantile	Bassin Méditerranéen	15 mg/kg en dose totale : 13A/16 (82%) ; 18 mg/kg en dose totale : 18A/18 (100%)
	LV	Inde	2 mg/kg/j de j1 à j6 et j10 : 10A/10 (100%) ; 2 mg/kg/j de j1 à j4 et j10 : 10A/10 (100%) ; 2 mg/kg/j à j1, j5 et j10 : 10A/10 (100%)
	LV	Kenya	2 mg/kg/j de j1 à j6 et j10 : 10A/10 (100%) ; 2 mg/kg/j de j1 à j4 et j10 : 9A/10 (90%) ; 2 mg/kg/j à j1, j5 et j10 : 1A/5 (20%)
		Brésil	2 mg/kg/j de j1 à j6 et j10 : 5A/13 (62%) ; 2 mg/kg/j de j1 à j10 : 13A/15 (83%)
	Amphocil, ABCD	LV	Brésil
LV		Brésil	2 mg/kg/j × 5j : 9A/10 (90%)
Abelcet, ABLC	LV R aux DPA	Inde	3 mg/kg/2j × 10j : 21A/21 (100%) ; 3 mg/kg/j × 5j : 4A/4 (100%)

LV : leishmaniose viscérale ; A : amélioration ; R aux DPA : résistante aux dérivés pentavalents de l'antimoine.

ANNEXE 2

Revue de la littérature sur l'efficacité anti-leishmanienne de l'aminosidine, des inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol, du métronidazole, de l'allopurinol, de la miltéfosine et de l'interféron-gamma.

Molécule	Forme clinique	Espèce, ou zone géographique	Evolution
Aminosidine	LV R aux DPA ou chez ID	Bassin méditerranéen	14-16 mg/kg/j × 21j : 3A/5 chez LV R aux DPA et 2A/2 chez ID (VIH+ et transplanté rénal)
	LV	Soudan	15 mg/kg/j + DPA 20 mg/kg/j × 17 j : 60A/67 (90%) contre DPA 20 mg/kg/j × 30j : 62A/67 (93%)
	LV	<i>L. donovani</i> , Inde	12 mg/kg/j + DPA 20 mg/kg/j : A=76%
	LV	<i>L. donovani</i> , Inde	16-20 mg/kg/j + DPA 20 mg/kg/j × 21j : 57A/60 (95%) contre DPA 20 mg/kg/j × 30j : 19A/30 (63%)
Kétoconazole	LV	Inde	200 mg × 3/j × 28j : 4A/5 (80%)
	LV	Inde	200 mg × 2/j × 30j : 0A/6
	LV R aux DPA	Inde	200 mg × 3/j × 28j : 7A/9 (78%)
	LV	Kenya	15 mg/kg/j × 21j - pas d'A
Itraconazole	LV chez VIH+	Bassin méditerranéen	400 mg/j + allop 25 mg/kg/j × 3 mois : 1A/1 ; entretien avec itra 400 mg/j : rechute à 7 mois
Fluconazole	LV	Bassin méditerranéen	400 mg/j + allop 300 mg/j × 3 sem : 3A/3 ; 200 mg/j + allop 300 mg/j : 2 préventions /3 jusqu'à 9 et 11 mois
	LV	Inde	6 et 12 mg/kg/j × 30j : 5A/10 avec rechutes en 2 mois
Terbinafine	PKDL	Soudan	250 mg + itra 200 mg × 4 sem : 1A/9
Metronidazole	LV non VIH	Bassin méditerranéen	1A/1
	LV R aux DPA chez Hodgkin	Espagne	250 mg × 3/j en continu : 1A/1 + maintenance pendant 30 mois
	LV chez VIH+	Espagne	500 mg × 3/j en continu : 1A/1
Miltéfosine	LV	Inde	100-200 mg/j × 28j : 14 cures complètes/15, 1 rechute
Allopurinol	LV	Inde	300 à 1200 mg/j × 15j : 12A/17 dont 8 confirmés guéris (47%)
	LV R aux DPA	Inde	20 mg/kg/j × 14-54j : 5A/5 (100%)
	LV chez VIH+	Bassin Méditerranéen	20 mg/kg × 3/j : 2A/2 mais 1 rechute
	LV infantile	Italie	15 mg/kg/j + DPA 15 mg/kg/j × 3 sem : 4A/4
	LV	1 transplanté rénal	300 mg/j + kéto 400 mg/j × 6 sem : 1A/1
Interféron-g ± Dérivés antimoniés	LV R aux DPA	Brésil	100 mg/m ² /j + DPA 20 mg/kg/j × 28j : 7A/9 (77%)
	LV chez VIH+		IFN-g + DPA : 1 échec
	LV	Kenya	100 mg/m ² /j + DPA 20 mg/kg/2j × 30j : 7A/8 (88%) contre DPA 20 mg/kg/j × 30j : 8A/8 (100%)
	LV R aux DPA	Brésil	100 mg/m ² /j + DPA 20 mg/kg/j × 10-40j : 10A/22 (46%); Toxicité ++
	LV R aux DPA	Inde	100 mg/m ² /j + DPA 20 mg/kg/j × 28j : 9A/13, 2 décès
	LV	Inde	100 mg/m ² /j en monothérapie : 4 Echecs /9 ; 5 A partielles
LV	Inde	DPA 20 mg/kg/j × 30j : A = 36% ; DPA 20 mg/kg/j + IFN-g × 30 j : A = 49% ; DPA 20 mg/kg/j + IFN-g × 15 j : A = 42%	

LV : leishmaniose viscérale ; A : amélioration ; R aux DPA : résistante aux dérivés pentavalents de l'antimoine.

38

ANNEXE 3

AmBisome
amphotéricine B Liposomale

**QUAND LA VIE
NETIENT
QU'À UN FIL**

NEXSTAR
Pharmaceutique

AmBisome
amphotéricine B Liposomale

Indications thérapeutiques :	Posologie* :
<p>Mycoses systémiques et/ou profondes à <i>Aspergillus</i> et <i>Candida</i> chez l'adulte et l'enfant ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B ou en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale définie par</p> <ul style="list-style-type: none"> - une élévation de la créatininémie au-dessus de 220 micromol/l ou - un abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min 	<p>La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour.</p>
<p>Leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés.</p>	<p>Dose cumulative recommandée</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chez l'enfant et le sujet immunocompétent : 18-24 mg/kg en 6 injections, une injection par jour pendant 5 jours consécutifs et une 6^e injection le 10^e jour. - Chez le sujet immunodéprimé : Les données sont limitées. Des doses jusqu'à 40 mg/kg sur 10 à 20 jours consécutifs ont été administrées.
<p>Enfants</p>	<p>Doses identiques à celles utilisées chez l'adulte, rapportées au poids corporel.</p>
<p>Sujets âgés</p>	<p>Aucune donnée chez le sujet ≥ 65 ans ne permet de recommander un schéma posologique différent de celui de l'adulte.</p>
<p>* Compte-tenu des risques allergiques, une dose doit être administrée en IV lente (15 min) pour mettre en évidence l'absence de réaction.</p>	
<p>39, rue Godot Tél. : 01 42 68 34 E-mail : franc</p>	

ANNEXE 4

Mode d'emploi

Chaque flacon d'AmBisome® contient 50 mg d'amphotéricine B, sous forme de poudre pour suspension de liposomes pour perfusion.

Conservation : à une température comprise entre +2°C et +25°C et à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Ajouter de manière aseptique 12 ml d'eau pour préparations injectables à chaque flacon d'AmBisome® pour obtenir une préparation contenant 4 mg/ml d'amphotéricine B.

Agiter vigoureusement chaque flacon immédiatement après le dilution pendant au moins 15 secondes afin de bien disperser la préparation.

La suspension d'AmBisome® restera transparente.

La suspension reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables se conserve 24 heures à une température comprise entre +2°C et +25°C et à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Aspirer la quantité d'AmBisome® reconstituée dans une seringue stérile.

Attention : jeter tous les flacons partiellement utilisés



5

Attacher le filtre fourni de 5 microns à la seringue. Instiller le contenu de la seringue à travers le filtre dans la quantité appropriée de solution injectable de glucose à 5% (changer de filtre à chaque flacon d'AmBisome®). La concentration recommandée après dilution est comprise entre 0,2 et 2,0 mg par ml de suspension. Administrer dans les 6 heures après dilution.

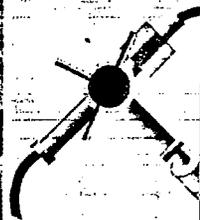
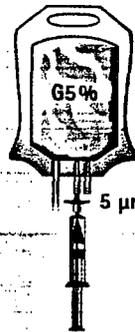
6

Tous les dispositifs d'administration intraveineuse doivent être lavés avec une solution injectable de glucose à 5% préalablement à l'administration d'AmBisome®.

En cas d'impossibilité, AmBisome® devra être administré par voie sous-cutanée. Perfuser sur une période de 30 à 60 minutes.

Si le patient ressent une gêne au cours de cette perfusion, l'arrêt de la perfusion peut être envisagé.

Une membrane adhérente sur le cathéter peut être utilisée lors de l'administration intraveineuse d'AmBisome®. Cependant, quel que soit le type de cathéter, le filtre ne doit pas être changé avant 1,0 micron.



30 à 60 min

Ne pas reconstituer le produit avec du sérum physiologique, ne pas ajouter de sérum physiologique au produit reconstitué, ne pas mélanger avec d'autres produits.

ANNEXE 5

AmBisome®

amphotéricine B Liposomale



DÉNOMINATION : AMBISOME 50 mg, poudre pour suspension de liposomes pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Amphotéricine B, 50,00 mg; Liposomes : Phosphatidylcholine de soja hydrogénée, 213,00 mg; Cholestérol, 52,00 mg; Distearoylphosphatidylglycérol, sel de sodium, 84,00 mg; Alpha-tocophérol, 0,64 mg; Saccharose, 900,00 mg; Succinate disodique hexahydraté, 27,00 mg; Hydroxyde de sodium, q.s. pH = 5,0 à pH = 6,0; Acide chlorhydrique, q.s. pH = 5,0 à pH = 6,0. Pour un flacon. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Poudre pour suspension de liposomes pour perfusion. **DONNÉES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques : - Traitement des mycoses systémiques et/ou profondes à *Aspergillus* et *Candida* chez l'adulte et l'enfant : - ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par : • une élévation de la créatininémie au-dessus de 220 micromol/l ou • un abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min. - en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale définie par : • une créatininémie supérieure à 220 micromol/l ou • une clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min. - Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimonies. Posologie et mode d'administration : **Posologie :** - Traitement des mycoses systémiques et/ou profondes à *Aspergillus* et *Candida*. La dose recommandée est de 3 mg/kg/jour. - Traitement des leishmanioses viscérales : la dose cumulative recommandée est de 18-24 mg/kg en 6 injections : une injection par jour pendant 5 jours consécutifs et une 6^e injection le 10^e jour chez l'enfant et le sujet immunocompétent. Chez le sujet immunodéprimé, les données sont limitées. Des doses jusqu'à 40 mg/kg sur 10 à 20 jours consécutifs ont été administrées. Compte-tenu des risques allergiques, une dose-test initiale de 1,0 mg doit être administrée en I.V. lente (15 min) pour mettre en évidence une sensibilité. En cas d'aggravation de la fonction rénale sous AMBISOME, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma valide d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'AMBISOME à 1,5 mg/kg/jour de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions. Dans l'état actuel des connaissances, aucun schéma ne permet cependant de garantir à la fois l'efficacité et l'innocuité du traitement. **Enfants :** les études cliniques montrent qu'en pédiatrie les doses sont identiques à celles utilisées chez l'adulte, rapportées au kilo de poids corporel. **Sujets âgés :** aucune donnée chez le sujet âgé (≥ 65 ans) ne permet de recommander un schéma posologique différent de celui de l'adulte. **Mode d'administration :** AMBISOME doit être administré en perfusion intraveineuse stricte de 30 à 60 minutes. Si le patient ressent une gêne au cours de cette perfusion, la durée de la perfusion peut être prolongée. La concentration recommandée pour la perfusion intraveineuse est comprise entre 0,2 mg/ml et 2,0 mg/ml d'AMBISOME. **Contre-indications :** AMBISOME est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'amphotéricine B ou à tout autre constituant. Ce médicament est généralement déconseillé avec les médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointe (cf. Interactions médicamenteuses). **Mises en garde et précautions particulières d'emploi :** Compte-tenu des risques allergiques, une dose-test initiale de 1,0 mg doit être administrée en I.V. lente (15 min) pour mettre en évidence une sensibilité. Ce médicament doit être utilisé exclusivement en perfusion, en milieu hospitalier, sous surveillance médicale constante. Des réactions aiguës telles que frissons, fièvre, anorexie, nausées, vomissements, céphalées, myalgies, arthralgies et hypotension sont courantes quand l'amphotéricine B est utilisée par voie intraveineuse. Ces manifestations peuvent être réduites par l'administration d'antihistaminiques, d'antiémétiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes. Surveillance régulière de la fonction rénale (cf. Effets indésirables), de l'équilibre électrolytique (en particulier potassium et magnésium), de la fonction hépatique et de la numération globulaire pendant le traitement. **Chez le diabétique :** AMBISOME contient environ 900 mg de saccharose par flacon. **Hémodialyse chronique :** l'administration d'AMBISOME ne devra être commencée qu'après la fin de l'hémodialyse. Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez des patients sous hémodialyse. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :** Les risques d'interactions sont liés aux effets néphrotoxiques, hypokaliémiques et

hématotoxiques de l'amphotéricine B : **Associations déconseillées :** + **médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointe :** terféridine, vincamine, astémizole, bédridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, suitopride. L'hypokaliémie est un facteur favorisant de même que la bradycardie et un espace QT long pré-existant. Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointe en cas d'hypokaliémie. **Associations nécessitant des précautions d'emploi :** + **digitaliques :** Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques. Surveillance de la kaliémie et s'il y a lieu de l'ECG. + **médicaments hypokaliémisants :** Diurétiques hypokaliémisants (seuls ou associés), laxatifs stimulants, gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide. Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif). Surveillance de la kaliémie et si besoin correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique associée. + **médicaments donnant des torsades de pointe :** amiodarone, brétyllium, disopyramide, quinidinique, sotalol. Prévention de l'hypokaliémie et si besoin correction. Surveillance de l'espace QT. En cas de torsades de pointe, ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique). **Associations à prendre en compte :** + **zidovudine :** Augmentation de la toxicité hématologique (addition d'effets de toxicité médullaire). Contrôle plus fréquent de l'héмограмme. + **aminosides :** Risque accru de néphrotoxicité. + **ciclosporine, tacrolimus :** Augmentation de la créatinine plus importante que sous l'immunodépresseur seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances). **Grossesse et allaitement :** Des études de toxicité de la reproduction ont été conduites avec AMBISOME sur plusieurs espèces animales. Une étude chez le rat a montré un allongement de la durée du diestrus et une diminution du nombre de corps jaunes à forte dose. AMBISOME n'a pas altéré la fertilité des animaux. Il n'y a pas eu d'effets sur la fonction reproductrice des animaux mâles. Des études réalisées chez le rat et le lapin, on peut conclure qu'AMBISOME n'a pas de pouvoir tératogène dans l'une quelconque de ces espèces. Chez des lapins recevant de fortes doses (7 et 16 mg/kg) d'AMBISOME, un taux plus élevé d'avortements spontanés que ceux observés dans les groupes témoins a été noté. Il semblerait que ce phénomène soit associé à une perte de poids plus importante observée chez ces animaux. Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique d'AMBISOME lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser AMBISOME au cours de la grossesse. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Les effets d'AMBISOME sur la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines n'ont pas été étudiés. **Effets indésirables :** Les effets secondaires qui ont été rapportés avec l'amphotéricine B conventionnelle peuvent survenir avec AMBISOME. Une prémédication (par ex. : avec paracétamol) peut être administrée pour prévenir la survenue des effets secondaires liés à la perfusion. Les principaux effets indésirables rencontrés incluent frissons, fièvre, nausées et vomissements. - **Généraux :** fièvre (quelquefois accompagnée de frissons apparaissant habituellement 15 à 20 minutes après le début du traitement), malaise, perte de poids, flush. - **Hépto-gastrointestinaux :** anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs gastriques. Une élévation des phosphatases alcalines et de la bilirubinémie ont été rapportées, mais ne nécessitent généralement pas d'interruption du traitement par AMBISOME. - **Hématologiques :** anémie normochrome normocytaire, agranulocytose, défauts de coagulation, thrombocytopenie, leucopénie, éosinophilie. - **Locaux :** douleur au point d'injection avec ou sans phlébite ou thrombophlébite. - **Locomoteurs :** douleurs généralisées, incluant des douleurs musculaires et articulaires. - **Neurologiques :** céphalées, convulsions, perte d'audition, bourdonnements d'oreilles, vertiges transitoires, troubles de la vision ou diplopie, neuropathies périphériques, autres symptômes neurologiques. Des cas exceptionnels de leucoencéphalopathies ont été rapportés le plus souvent chez des sujets ayant subi une irradiation corporelle totale. - **Rénaux :** altérations de la fonction rénale : azotémie, augmentation de la créatinine sérique, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyposthénurie, acidose tubulaire distale et néphrocalcinose histologique voire insuffisance rénale permanente si administration de doses totales importantes. - **Allergiques :** réactions anaphylactiques. - **Cardiovasculaires :** arrêt cardiaque, arythmies (fibrillations ventriculaires), insuffisance cardiaque, hypertension, hypotension, choc. Quelques cas de douleurs dorsales ont été rapportés avec ou sans oppression de la cage thoracique ainsi que des douleurs thoraciques. Chez ces patients cette réaction s'est produite dans les minutes suivant le début de la perfusion et a disparu peu après l'arrêt de la perfusion. Ces symptômes ne surviennent pas à chaque administration et habituellement ne réapparaissent pas lors des administrations

ultérieures, lorsque la vitesse de perfusion est ralentie. - Dermatologiques : rash, en particulier maculopapuleux, prurit. - Pulmonaires : dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire non cardiogénique. Surdosage : En cas de surdosage, on peut craindre principalement une atteinte rénale et des troubles électrolytiques. Dans ces cas, les perfusions seront arrêtées et un traitement symptomatique instauré. Un surdosage en amphotéricine B peut provoquer un arrêt cardiocirculatoire chez l'enfant. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES : ANTIMYCOSIQUE À USAGE SYSTÉMIQUE (J : Anti-infectieux généraux à usage systémique). Propriétés pharmacodynamiques : L'amphotéricine B est un antibiotique antifongique de la famille des polyènes macrocycliques, produit par une souche de *Streptomyces nodosus*. Les liposomes sont des vésicules closes, sphériques obtenues en mélangeant des proportions spécifiques de substances amphiphiles, tels que phospholipides et cholestérol, qui vont former des bicouches uniques ou multiples lorsqu'elles se trouvent en solution aqueuse. AMBISOME est constitué de petits liposomes unilamellaires (SUVs : small unilamellar vesicles), d'un diamètre inférieur à 100 nm. L'amphotéricine B est intercalée dans la membrane, et stabilisée par un complexe de transfert de charges avec le distéaroylphosphatidylglycérol et par la présence de cholestérol. Le principe actif fait partie intégrante de la structure globale des liposomes d'AMBISOME. Le mécanisme d'action spécifique (ciblage de l'infection fongique) d'AMBISOME est dû à plusieurs facteurs aboutissant à une concentration fongicide d'amphotéricine B délivrée au niveau de la membrane cellulaire du champignon. L'amphotéricine B est fermement insérée dans la bicouche des liposomes, AMBISOME, de par sa stabilité, reste intact dans la circulation à fortes concentrations pendant des périodes de temps prolongées. Ceci entraîne une distribution tissulaire élevée comparativement à celle de l'amphotéricine B non liposomale. AMBISOME interagit directement avec les champignons en exerçant un effet fongicide renforcé. Les liposomes adhèrent à la paroi cellulaire du champignon, site de l'interaction locale avec AMBISOME. Cette interaction rompt le liposome et l'amphotéricine B est libérée et endommage la membrane cellulaire du champignon, entraînant sa mort. **Activité microbiologique :** L'amphotéricine B a démontré une activité contre les germes responsables des mycoses systémiques suivantes : *Candida albicans*, *Rhodotorula*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucor mucedo*, *Absidia*, *Rhizopus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii* dans la sporotrichose disséminée, *Coccidioides immitis*. L'amphotéricine B a démontré une activité faible ou relative (variable) contre les germes responsables des mycoses systémiques suivantes : *Candida non albicans*, en particulier *C. parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus* dans l'aspergillome, *Conidiobolus*, *Sporothrix schenckii* dans la sporotrichose lymphocutanée, *Coccidioides immitis* dans les atteintes pulmonaires diffuses. L'activité *in vitro* d'AMBISOME sur les souches fongiques pathogènes est comparable à celle de l'amphotéricine B. Toutefois, l'activité *in vitro* d'AMBISOME n'est pas prédictive de son efficacité sur la cellule d'hôte infectée. **Propriétés pharmacocinétiques :** Le profil pharmacocinétique d'AMBISOME a été évalué chez des patients atteints de neutropénie fébrile ou ayant eu une transplantation de moelle osseuse, qui ont reçu des perfusions d'1 à 2 heures de 1,0 à 7,5 mg/kg/jour d'AMBISOME pendant 3 à 20 jours. Les paramètres pharmacocinétiques d'AMBISOME (moyenne \pm écart-type) après la première administration (pour les doses de 1,0 à 7,5 mg/kg/jour respectivement) varient de : - C_{max} : 7,3 μ g/ml (\pm 3,8) à 83,7 μ g/ml (\pm 43,0); - T_{1/2} : 10,7 heures (\pm 6,4) à 8,5 heures (\pm 3,9); - AUC₀₋₂₄ : 27 μ g.h/ml (\pm 14) à 476 μ g.h/ml (\pm 371); - Clairance : 39 ml/h/kg (\pm 22) à 25 ml/h/kg (\pm 22); - Volume de distribution : 0,44 l/kg (\pm 0,27) à 0,18 l/kg (\pm 0,10). Les concentrations sériques et AUC sont plus élevées avec AMBISOME qu'avec l'amphotéricine B classique. L'AUC₀₋₂₄ moyenne à l'équilibre n'est pas dose-dépendante. Elle augmente de façon plus importante que les doses. La clairance moyenne à l'équilibre est indépendante de la dose. Après la dernière perfusion, l'amphotéricine B reste décelable au-delà d'un mois chez quelques patients. La distribution hors du compartiment plasmatique est très importante. Les concentrations moyennes minimales d'amphotéricine B, bien que variables, restent relativement constantes lors d'administrations répétées d'une même dose comprise entre 1,0 et 7,5 mg/kg/jour. L'accumulation d'AMBISOME dans les tissus n'a pas été étudiée. Les données relatives à la diffusion tissulaire montrent que le produit est concentré dans le système réticulo-endothélial. Considérant les faibles concentrations sériques résiduelles d'AMBISOME après arrêt du traitement, le risque potentiel d'effet indésirable au niveau des tissus n'est pas éliminé. Les voies métaboliques de l'amphotéricine B non liposomale et d'AMBISOME ne sont pas connues. Les voies d'élimination d'AMBISOME n'ont pas été étudiées. La demi-vie d'élimination est d'environ 7 heures

après administration répétée. En raison de la taille des liposomes, il n'y a pas de filtration glomérulaire et d'élimination rénale. Le devenir d'AMBISOME n'a pas été étudié en cas d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique. Données de sécurité précliniques : Le pouvoir carcinogène ou mutagène éventuel d'AMBISOME n'a pas été étudié. Cependant, comme de tels risques ne sont pas associés à l'administration d'amphotéricine B non liposomale et que les composants liposomaux ne sont ni carcinogènes ni mutagènes, AMBISOME n'est probablement ni carcinogène ni mutagène. Voir également Paragraphe « Grossesse et allaitement ». **DONNÉES PHARMACEUTIQUES :** Incompatibilités : **Ne pas reconstituer le produit avec du sérum physiologique, ne pas ajouter de sérum physiologique au produit reconstitué, ne pas mélanger avec d'autres produits.** L'utilisation de toute autre solution que celles recommandées ou d'agent bactériostatique (comme l'alcool benzylique) dans la solution, peut entraîner une précipitation d'AMBISOME. Tous les dispositifs d'administration intraveineuse doivent être lavés avec une solution injectable de glucose à 5% préalablement à la perfusion d'AMBISOME. En cas d'impossibilité, AMBISOME devra être administré par une autre voie. **Durée de conservation : 3 ans.** Précautions particulières de conservation : À conserver à une température comprise entre +2°C et +25°C et à l'abri de la lumière. **Ne pas congeler.** La suspension reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables se conserve 24 heures à une température comprise entre +2°C et +25°C et à l'abri de la lumière. **Ne pas congeler.** La suspension reconstituée et diluée avec une solution de glucose à 5% est à utiliser dans les six heures. **Ne pas congeler.** **Nature et contenance du récipient :** Poudre en flacon de verre (Type I) de 30 ml. La fermeture est constituée par un bouchon en caoutchouc de butyle et sertie par un anneau en aluminium muni d'un opercule en plastique. Les flacons unidoses sont conditionnés dans des boîtes contenant 10 flacons, avec 10 filtres stériles de 5 microns préconditionnés. **Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation :** Avant toute reconstitution, lire attentivement la totalité de ce paragraphe. AMBISOME doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables (ne contenant aucun produit bactériostatique). Les flacons d'AMBISOME contiennent 50 mg d'amphotéricine B. **Reconstitution :** 1. Ajouter de manière aseptique 12 ml d'eau pour préparations injectables à chaque flacon d'AMBISOME pour obtenir une préparation contenant 4 mg/ml d'amphotéricine B. **Attention :** ne pas reconstituer le produit avec du sérum physiologique, ne pas ajouter de sérum physiologique au produit reconstitué, ne pas mélanger avec d'autres produits. L'utilisation de l'une quelconque des solutions autres que celles recommandées ou la présence d'un agent bactériostatique (par exemple l'alcool benzylique) dans la solution peut entraîner la précipitation d'AMBISOME. 2. Agiter vigoureusement chaque flacon immédiatement après la dilution pendant au moins 15 secondes afin de bien disperser la préparation. La suspension d'AMBISOME est jaune et transparente. **Filtration :** 3. Calculer la quantité d'AMBISOME reconstituée (4 mg/ml) devant être ultérieurement diluée pour la perfusion, en fonction de la posologie prescrite. AMBISOME doit être dilué avec une solution injectable de glucose à 5% pour obtenir une concentration finale comprise entre 0,2 mg/ml et 2,0 mg/ml avant administration. 4. Aspirer la quantité d'AMBISOME reconstituée dans une seringue stérile. 5. Attacher le filtre de 5 microns fourni à la seringue. Instiller le contenu de la seringue à travers le filtre dans la quantité appropriée de soluté injectable de glucose à 5% (utilisez uniquement un filtre par flacon d'AMBISOME). **Attention :** jetez tous les flacons partiellement utilisés. Comme tous les produits destinés à un usage parentéral, AMBISOME reconstitué devra subir une inspection visuelle pour rechercher les particules de matières ou toute coloration avant d'être administré et ce chaque fois que la solution et le contenant le permettent. N'utilisez pas le produit s'il y a une faible précipitation ou une quelconque matière étrangère visible. Il convient de respecter strictement la technique aseptique au cours de la manipulation du produit car aucun conservateur ou agent bactériostatique n'est présent dans AMBISOME ou dans le produit de reconstitution ou celui destiné à diluer le produit. Une membrane filtrante sur le trajet du cathéter peut être utilisée lors de l'injection intraveineuse d'AMBISOME. Cependant, le diamètre moyen des pores du filtre ne devra pas être inférieur à 1,0 micron. **PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :** 561 571-7 Poudre en flacon (verre) de 30 ml avec filtre; boîte de 10. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :** Liste I. Réserve hospitalière. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** NeXstar Pharmaceutique - 39, rue Godot de Mauroy - 75009 Paris. **DATE D'APPROBATION/RÉVISION :** 15 juin 1998. **AGRÈMENT AUX COLLECTIVITÉS :** En attente d'agrément aux collectivités.

NEXSTAR
Pharmaceutique

PRÉSENTATION ET NUMÉRO
D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE
562 408-2: Poudre en flacon (verre) de 15 ml
filtre; boîte de 10.

ANNEXE 6

(82)

ADMINISTRATION

Présentation initiale

Abelcet® (100 mg/20 ml), est une suspension stérile apyrogène prête à être diluée, pour perfusion uniquement intraveineuse.

Mode de conservation

A conserver à une température comprise entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur).
Ne pas congeler.

Solvant

La suspension d'Abelcet® doit être diluée dans du soluté glucosé à 5 % pur. Il ne doit pas être ajouté d'autres médicaments ou de solutés électrolytiques.

Reconstitution

Ramener la suspension à la température ambiante. Agiter le flacon légèrement jusqu'à disparition de tout dépôt jaune dans le fond du flacon. Prélever la quantité désirée d'Abelcet® à partir du nombre de flacons nécessaire en utilisant une ou plusieurs seringues stériles de 20 ml équipées d'une aiguille de calibre 18G. Enlever l'aiguille de chaque seringue remplie avec Abelcet® et la remplacer par une aiguille avec filtre de 5 microns (Sherwood Medical Inc. ou Burron Medical Inc.) fournie avec chaque flacon. Chaque aiguille avec filtre ne doit être utilisée que pour filtrer le contenu d'une seringue et une nouvelle aiguille avec filtre doit être utilisée pour chaque nouvelle seringue. Introduire l'aiguille avec filtre dans la poche ou le flacon de soluté glucosé à 5 % et vider le contenu des seringues soit par pression manuelle soit à l'aide d'une pompe.

Le volume final de perfusion doit être d'environ 500 ml. Un volume de soluté glucosé à 5 %, équivalent à la quantité de suspension d'Abelcet® à ajouter, doit être préalablement retiré de la poche et éliminé avant l'injection d'Abelcet®.

Chez l'enfant et les patients présentant une pathologie cardio-vasculaire, le médicament peut être dilué dans un volume moindre de soluté glucosé (de 250 ml environ).

NE PAS UTILISER AVEC DES SOLUTIONS SALINES ET NE PAS MELANGER AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS OU ELECTROLYTES.

La compatibilité d'Abelcet® avec ces différents produits n'a pas été établie. Rincer toute ligne de perfusion en place avec du soluté glucosé à 5 % préalablement à l'injection d'Abelcet®, ou utiliser une autre ligne de perfusion.

Abelcet® Amphotéricine B Complexe Phospholipidique

La suspension prête à l'emploi est stable pendant plus de 24 heures à une température de +2°C à +8°C et 6 heures additionnelles à température ambiante. Ne pas stocker en vue d'un usage ultérieur.

Incompatibilités

La suspension d'Abelcet® doit être diluée dans du sérum glucosé à 5 % pur. Il ne doit pas être ajouté d'autres médicaments ou de solutés électrolytiques.

Posologie et mode d'administration

La dose d'Abelcet® recommandée est de 5 mg/kg/jour pendant 14 à 21 jours. Abelcet® doit être administrée par perfusion intraveineuse à un débit de 2,5 mg/kg/heure.

Compte-tenu des risques allergiques, une dose-test initiale de 1 mg doit être administrée en IV lente (15 mn) afin de mettre en évidence une éventuelle sensibilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les risques d'Abelcet® sont liés aux effets néphrotoxiques, hypokaliémiants et hématotoxiques de l'amphotéricine B.

Associations déconseillées (risques de torsade de pointe)

- Amiodarone,
- Brétylium,
- Disopyramide,
- Quinidiniques,
- Sotalol,
- Terfénaire,
- Vincamine,
- Astémizole,
- Bépridil,
- Erythromycine IV,
- Halofantrine,
- Pentamidine,
- Sparfloxacin,
- Sultopride,
- Tous les médicaments hypokaliémiants :
 - Diurétiques hypokaliémiants,
 - Laxatifs stimulants,
 - Corticoïdes par voie générale,
 - Tétracosactide.

Autres associations à prendre en compte :

- Zidovudine
(augmentation de la toxicité hématologique)
- Aminosides
(augmentation du risque de néphrotoxicité)
- Ciclosporine, tacrolimus
(augmentation du risque de néphrotoxicité)

Abelcet® Amphotéricine B Complexe Phospholipidique

Résumé des Caractéristiques du Produit

DENOMINATION

Abelcet® 100 mg/20 ml, suspension à diluer pour perfusion.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Par flacon de 20 ml :

- Amphotéricine B : 100 mg
- Excipient :

L-alpha-dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC), L-alpha-dimyristoylphosphatidylglycérol (DMPG), (sous forme de sels de sodium et d'ammonium), chlorure de sodium, eau pour préparations injectables q.s.p. 20 ml.

FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension à diluer pour perfusion.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Traitement des aspergilloses systémiques et des candidoses systémiques :

- chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par :
 - l'élévation de la créatininémie au-dessus de 220 micromol/l ou
 - l'abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min.
- en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale définie par :
 - la créatininémie supérieure à 220 micromol/l ou
 - la clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min.

Mode d'administration

Abelcet® est une suspension stérile apyrogène à diluer pour perfusion intraveineuse uniquement.

La dose recommandée est de 5 mg/kg/jour pendant 14 à 21 jours. Abelcet® doit être administrée par perfusion intraveineuse à un débit de 2,5 mg/kg/heure. Compte-tenu des risques allergiques, une dose-test initiale de 1 mg doit être administrée en IV lente (15 min) pour mettre en évidence une sensibilité. En cas d'aggravation de la fonction rénale sous Abelcet®, la poursuite du traitement doit être discutée en fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses d'Abelcet® à 2,5 mg/kg de manière transitoire, ou d'espacer temporairement les perfusions. Dans l'état actuel des connaissances, aucun schéma ne permet cependant de garantir à la fois l'efficacité et l'innocuité du traitement. On peut utiliser un filtre sur la ligne de perfusion pour perfuser Abelcet®. Le diamètre des pores ne devra pas être inférieur à 5 microns.

Abelcet® est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'un des constituants.

Ce médicament est généralement déconseillé avec les médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointe (cf. Interactions médicamenteuses).

Précautions d'emploi, mises en garde

Compte-tenu des risques allergiques, une dose-test initiale de 1 mg doit être administrée en IV lente (15 min) pour mettre en évidence une sensibilité. Ce médicament doit être utilisé exclusivement en perfusion, en milieu hospitalier, sous surveillance médicale constante. Des réactions aiguës telles que frissons, fièvre, anorexie, nausées, vomissements, céphalées, myalgies, arthralgies et hypotension sont courantes quand l'amphotéricine B est utilisée par voie intraveineuse. Ces manifestations peuvent être réduites par l'administration d'antihistaminiques, d'antiémétiques, d'antipyrétiques ou de corticoïdes. Surveillance régulière de la fonction rénale (cf. Effets indésirables), de l'équilibre électrolytique (en particulier potassium et magnésium), de la fonction hépatique et la numération globulaire pendant le traitement.

Précautions d'emploi, mises en garde, interactions

Les risques d'interactions sont liés aux effets néphrotoxiques, hypokaliémiques et hématotoxiques de l'amphotéricine B :

Associations déconseillées :

- médicaments non antiarythmiques donnant des torsades de pointe :
 - Terfénadine, vincamine, astémizole, bépridil, érythromycine IV, halofantrine, pentamidine, sparfloxacine, sultopride.
- L'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie et un espace QT long pré-existant. Utiliser des substances ne présentant pas l'inconvénient d'entraîner des torsades de pointes en cas d'hypokaliémie.

Abelcet® Amphotéricine B Complexe Phospholipidique

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- **digitaliques :**
Hypokaliémie favorisant les effets toxiques des digitaliques.
Surveillance de la kaliémie et s'il y a lieu de l'ECG.
- **médicaments hypokaliémiants :**
Diurétiques hypokaliémiants (seuls ou associés), laxatifs stimulants, gluco et minéralocorticoïdes (voie générale), tétracosactide.
Risque majoré d'hypokaliémie (effet additif).
Surveillance de la kaliémie et si besoin correction ; à prendre particulièrement en compte en cas de thérapeutique digitalique associée.
- **médicaments donnant des torsades de pointes :**
Amiodarone, brétylium, disopyramide, quinidinique, sotalol.
Prévention de l'hypokaliémie et si besoin correction.
Surveillance de l'espace QT. En cas de torsades ne pas administrer d'antiarythmique (entraînement électrosystolique).

Associations à prendre en compte :

- **zidovudine :**
Augmentation de la toxicité hématologique (addition d'effets de toxicité médullaire).
Contrôle plus fréquent de l'hémogramme.
- **aminosides :**
Risque accru de néphrotoxicité.
- **ciclosporine, tacrolimus :**
Augmentation de la créatinine plus importante que sous l'immunodépresseur seul (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).

Grossesse et allaitement

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique d'Abelcet® lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Abelcet® au cours de la grossesse.

Effets indésirables

Les effets secondaires qui ont été rapportés avec l'amphotéricine B conventionnelle peuvent survenir avec Abelcet®. Une prémédication (par ex : avec paracétamol) peut être administrée pour prévenir la survenue des effets secondaires liés à la perfusion. Les principaux effets indésirables rencontrés incluent frissons, fièvre, nausées et vomissements.

- **Généraux :** fièvre (quelquefois accompagnée de frissons apparaissant habituellement 15 à 20 minutes après le début du traitement), malaise, perte de poids, flush.
- **Gastro-intestinaux :** anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, douleurs gastriques.
- **Hématologiques :** anémie normochrome normocytaire, agranulocytose, défauts de coagulation, thrombocytopenie, leucopénie, éosinophilie.
- **Locaux :** douleur au point d'injection avec ou sans phlébite ou thrombophlébite.
- **Locomoteurs :** douleurs généralisées, incluant des douleurs musculaires et articulaires.
- **Neurologiques :** céphalées, convulsions, perte d'audition, bourdonnements d'oreilles, vertiges transitoires, troubles de la vision ou diplopie, neuropathies périphériques, autres symptômes neurologiques. Des cas exceptionnels de leucoencéphalopathies ont été rapportés, le plus souvent chez des sujets ayant subi une irradiation corporelle totale.
- **Rénaux :** altérations de la fonction rénale : azotémie, augmentation de la créatinine sérique, hypokaliémie, hypomagnésémie, hyposthénurie, acidose tubulaire distale et néphrocalcinose histologique voire insuffisance rénale permanente si administration de doses totales importantes.
- **Allergiques :** réactions anaphylactiques.
- **Cardiovasculaires :** arrêt cardiaque, arythmies (fibrillations ventriculaires), insuffisance cardiaque, hypertension, hypotension, choc.
- **Dermatologiques :** rash, en particulier maculopapuleux, prurit.
- **Pulmonaires :** dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire non cardiogénique.

Surdosage

En cas de surdosage, on peut craindre principalement une atteinte rénale et des troubles électrolytiques. Dans ces cas, les perfusions seront arrêtées et un traitement symptomatique instauré. Un surdosage en amphotéricine B peut provoquer un arrêt cardiocirculatoire chez l'enfant.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Antimycosique à usage systémique (J : Anti-infectieux généraux à usage systémique).

Abelcet® est constitué d'un agent antifongique, l'amphotéricine B, complexé avec deux phospholipides. L'amphotéricine B est un antibiotique macrocyclique polyénique à large spectre produit par *Streptomyces nodosus*. La partie lipophile de l'amphotéricine B permet aux molécules de se complexer avec les phospholipides en une structure apparentée à un ruban.

Abelcet® Amphotéricine B Complexe Phospholipidique

Propriétés pharmacodynamiques

- Mécanisme d'action.

L'amphotéricine B, l'agent antifongique actif d'Abelcet® peut être fongistatique ou fongicide selon sa concentration et la susceptibilité de la souche fongique. Le produit agit vraisemblablement par liaison avec l'ergostérol de la membrane de la cellule fongique entraînant des lésions de cette membrane. Il en résulte une fuite du contenu cellulaire de la cellule fongique conduisant à la mort cellulaire. La fixation de l'amphotéricine B aux stérols des membranes cellulaires humaines peut induire une toxicité bien que l'affinité pour l'ergostérol des cellules fongiques soit supérieure à celle pour le cholestérol des cellules humaines.

- Activité microbiologique.

L'amphotéricine B a démontré une activité contre les germes responsables des mycoses systémiques suivantes : *Candida albicans*, *Rhodotorula*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Mucor mucedo*, *Absidia*, *Rhizopus*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii* dans la sporotrichose disséminée, *Coccidioides immitis*. L'amphotéricine B a démontré une activité faible ou relative (variable) contre les germes responsables des mycoses systémiques suivantes :

Candida non albicans, en particulier *C. parapsilosis*, *Aspergillus fumigatus* dans l'aspergillome, *Conidiobolus*, *Sporothrix schenckii* dans la sporotrichose lymphocutanée, *Coccidioides immitis* dans les atteintes pulmonaires diffuses.

L'activité *in vitro* d'Abelcet® sur les souches fongiques pathogènes est comparable à celle de l'amphotéricine B. Toutefois, l'activité *in vitro* d'Abelcet® n'est pas prédictive de son efficacité sur la cellule d'hôte infectée.

Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus à la dose préconisée de 5 mg/kg administrée par voie intra-veineuse pendant 1 à 2 heures sont les suivants :

- C_{max} : 2,0 ± 0,8 mg/l (0,9-3,8 mg/l) (soit environ 30 à 50% plus faibles que les C_{max} obtenues avec l'amphotéricine B conventionnelle)

- T_{1/2} : 173 heures (68-303 heures) (comparable à celle de l'amphotéricine B conventionnelle).

- Volume de distribution (Vd) : 43 ± 5 l/kg (37-50 l/kg).

- Clairance totale : 3,5 ± 2,1 ml/min/kg (1,9-8,2 ml/min/kg).

Pour les doses de 0,10 à 5 mg/kg, la cinétique paraît linéaire.

En administration répétée, jusqu'à 42 jours, il n'a pas été observé d'accumulation notable.

L'amphotéricine B contenue dans Abelcet® est rapidement distribuée dans tous les tissus. Le rapport entre les concentrations tissulaires et les concentrations sanguines augmente de façon disproportionnée avec l'augmentation des doses, traduisant une fixation préférentielle du produit dans les tissus (avec Abelcet® le volume de distribution est 4 à 10 fois plus important que celui obtenu avec l'amphotéricine B conventionnelle). Les taux tissulaires après administration d'amphotéricine B conventionnelle sont plus faibles que ceux observés avec Abelcet®. Par contre, chez le chien, on obtient, avec des doses équivalentes d'Abelcet®, des concentrations dans le rein 20 fois inférieures à celles obtenues avec l'amphotéricine B conventionnelle. Les détails de la distribution tissulaire et du métabolite d'Abelcet® ainsi que le mécanisme responsable de la diminution de la toxicité ne sont pas bien connus chez l'homme. Les données ci-après ont été mesurées sur prélèvements nécropsiques chez un patient ayant subi une transplantation cardiaque puis ayant été traité pendant trois jours consécutifs par Abelcet® à la dose de 5,3 mg/kg/j avant de décéder : les concentrations tissulaires d'Abelcet® exprimées en amphotéricine B (mg/kg) ont été les suivantes : rate 290 - poumon 222 - foie 196 - rein 6,9 - ganglion lymphatique 7,6 - cœur 5 - cerveau 1,6. L'excrétion urinaire est une voie mineure d'élimination.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités

La suspension d'Abelcet® doit être diluée dans du soluté glucosé à 5% pur, il ne doit pas être ajouté d'autres médicaments ou de solutés électrolytiques.

Durée de conservation

2 ans.

Précautions particulières de conservation

A conserver à une température comprise entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur). Ne pas congeler.

Nature et contenance du médicament

Flacon (verre) de 20 ml fermé par un bouchon caoutchouc et une bague de sertissage aluminium. Boîte de 10 flacons.

Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Abelcet® est une suspension stérile apyrogène prête à être diluée pour l'administration intraveineuse uniquement. Ramener la suspension à la température de la pièce. Agiter le flacon légèrement jusqu'à disparition de tout dépôt jaune dans le fond du flacon. Prélever la quantité désirée d'Abelcet® à partir du nombre nécessaire de flacons en utilisant une ou plusieurs seringues stériles de 20 ml équipées d'une aiguille de calibre 18G. Enlever l'aiguille de chaque seringue remplie avec Abelcet® et la remplacer par une aiguille avec filtre de 5 microns (Sherwood Medical Inc. ou Burrton Medical Inc.) fournie avec chaque flacon. Chaque aiguille avec filtre ne doit être utilisée que pour filtrer le contenu d'une seringue et une nouvelle aiguille avec filtre doit être utilisée pour chaque autre seringue. Introduire l'aiguille avec filtre dans la poche ou le flacon de soluté glucosé à 5% et vider le contenu des seringues soit par pression manuelle soit avec une pompe. Le volume final de perfusion doit être d'environ 500 ml, aussi un volume de soluté glucosé à 5% équivalent à la quantité de suspension d'Abelcet® à ajouter doit être préalablement retiré de la poche et éliminé avant l'injection

ABREVIATIONS ET ANGLICISMES

ABREVIATIONS

AmB = amphotéricine B

BCG = bacille Calmette-Guérin

CDC = Center for Disease Control

CDCP = Centers for Disease Control and Prevention Criteria (Atlanta)

CTD = Division de Lutte contre les Maladies Tropicales

DPA = Dérivés Pentavalents de l'Antimoine

ELISA = Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FDA = Food and Drug Administration

Fig. = Figure

HAART = Highly Active AntiRetroviral Thérapy

HSR = hypersensibilité retardée

IDR = IntraDermo-Réaction

IFN = interféron

IgG = Immunoglobuline G

IL = InterLeukine

LC = Leishmaniose Cutanée

LCM = Leishmaniose Cutané-Muqueuse

LDPKA = leishmaniose dermique post-kala-azar

LV = Leishmaniose Viscérale

NNN (milieu) = Novy-MacNeal-Nicolle.

NO = Oxyde Nitrique

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

ONUSIDA = programme commun des Nations Unies pour le VIH / SIDA

PA = Dérivés Pentavalents de l'Antimoine

PCR = Polymerase Chain Reaction

PKDL = leishmaniose dermique post-kala-azar

SIDA = Syndrome de l'Immuno-Déficience Acquise

SIG = Système d'Information Géographique

SRE = Système Réticulo-Endothélial

TDR = programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales

Th = T helper

TNFs = Facteurs de Nécrose des Tumeurs

UDIV = Utilisateur de Drogues Intraveineuses

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

VP = Vacuole Parasitophore

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION (p3)**I / LA LEISHMANIOSE VISCERALE**

- 1 Les différentes formes de leishmaniose (p5)**
- 2 Historique (p5)**
- 3 Epidémiologie de la leishmaniose viscérale (LV) dans le bassin méditerranéen (p6)**
 - 3.1 Géographie de la LV
 - 3.2 Les chiffres
 - 3.3 Populations atteintes
 - 3.4 Une augmentation des cas
- 4 Le parasite (p12)**
 - 4.1 Les *Leishmania* ont un cycle de vie dimorphique
 - 4.2 Les différentes espèces
 - 4.3 Le cycle
 - 4.4 Mode de vie parasitaire
 - 4.5 Virulence
- 5 Le vecteur (p20)**
 - 5.1 Généralités
 - 5.2 Répartition géographique et saisonnière
 - 5.3 Habitudes de vie et comportement
 - 5.4 Nutrition
 - 5.5 Reproduction et cycle
 - 5.6 Le couple phlébotome / *Leishmania*
- 6 Les réservoirs (p23)**
 - 6.1 Généralités
 - 6.2 Les chiens
 - 6.3 Symptômes chez le chien
 - 6.4 Epidémiologie chez le chien
 - 6.5 Un problème de santé publique
- 7 Mode de transmission à l'homme (p27)**
 - 7.1 Par piqûre d'une femelle phlébotome infectée
 - 7.2 Autres modes de contamination
 - 7.3 Facteurs de risque pour la transmission des *Leishmania*

8 Immunologie de l'infection à *Leishmania* (p28)

- 8.1 Généralités
- 8.2 Dichotomie de la réponse immunitaire
- 8.3 Interactions entre les cytokines
- 8.4 La réponse immunitaire chez l'homme
- 8.5 Immunologie dans les cas de LV asymptomatique
- 8.6 Stabilité des réponses Th1 et Th2

9 Les symptômes (p32)

- 9.1 Facteurs à prendre en compte
- 9.2 Temps d'incubation
- 9.3 Les manifestations cliniques
- 9.4 Les manifestations biologiques
- 9.5 Evolution et pronostic
- 9.6 Formes asymptomatiques et pauci-symptomatiques

10 Le diagnostic (p38)

- 10.1 Arguments d'orientation
- 10.2 Arguments immunologiques
- 10.3 Arguments parasitologiques
- 10.4 Examen microscopique des prélèvements
- 10.5 Culture
- 10.6 Prélèvements effectués
- 10.7 Arguments de biologie moléculaire

II / LA LEISHMANIOSE VISCERALE CHEZ L'IMMUNODEPRIME :**1 Causes d'immunodépression et populations à risque (p49)**

- 1.1 LV au décours d'une greffe
- 1.2 Maladies diverses
- 1.3 Leishmaniose viscérale infantile
- 1.4 Leishmaniose et VIH

2 Epidémiologie (p50)

- 2.1 Epidémiologie de la LV infantile
- 2.2 Epidémiologie de l'infection au VIH
- 2.3 Epidémiologie de la co-infection VIH / LV

3 Le parasite (p66)

- 3.1 Les espèces impliquées
- 3.2 Les sous-espèces impliquées

4 Immunologie (p68)

- 4.1 Interactions virus / protozoaire
- 4.2 Interactions dans la production de cytokines
- 4.3 Ordre d'acquisition des infections
- 4.4 Importance de l'état immunologique du patient : stade du VIH où la LV apparaît
- 4.5 La LV comme réactivation d'une infection latente chez le patient immunodéprimé
- 4.6 Autres maladies opportunistes
- 4.7 La LV comme maladie opportuniste ?
- 4.8 Rôle de la trithérapie

5 Les symptômes (p77)

- 5.1 Période d'incubation
- 5.2 Les signes cliniques
- 5.3 Evolution de la maladie et mortalité

6 Transmission (p82)

- 6.1 Le lieu
- 6.2 La transmission par les seringues

7 Le diagnostic (p85)

- 7.1 Diagnostic clinique
- 7.2 Diagnostic sérologique
- 7.3 Diagnostic parasitologique
- 7.4 Dans le cas des greffes
- 7.5 Diagnostic différentiel

III / TRAITEMENTS ET PERSPECTIVES :**A / Choix du traitement : les facteurs à prendre en compte (p94)**

- 1 Variabilité de sensibilité du parasite
- 2 Importance du statut immunitaire de l'hôte et particularités de la réponse au traitement chez les patients immunodéprimés

B / Traitements disponibles (p96)**1 Les Dérivés Pentavalents de l'Antimoine (DPA) ou dérivés stibiés** (p96)

- 1.1 Les molécules disponibles
- 1.2 Mode d'action anti-parasitaire
- 1.3 Pharmacocinétique
- 1.4 Efficacité
- 1.5 Effets secondaires des antimoniés
- 1.6 Précautions
- 1.7 Paramètres à surveiller
- 1.8 Présentation et mode d'utilisation
- 1.9 Inconvénients des DPA
- 1.10 Protocoles thérapeutiques
- 1.11 Disponibilité et coût

2 L'amphotéricine B (p104)

- 2.1 L'amphotéricine B libre
- 2.2 L'amphotéricine B et lipides
 - 2.2.1 Dans l'intralipide
 - 2.2.2 Autres formulations
 - 2.2.3 L'Ambisome®

3 L'aminosidine ou paromomycine (p112)**4 La pentamidine** (p114)**5 L'immunothérapie** (p116)

- 5.1 L'interféron gamma
- 5.2 Autres essais thérapeutiques immunologiques

6 Traitements administrables par voie orale (p118)

- 6.1 Les inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol
 - 6.1.1 Le kétoconazole
 - 6.1.2 l'itraconazole
 - 6.1.3 le fluconazole
 - 6.1.4 la terbinafine
 - 6.1.5 le métronidazole
- 6.2 L'allopurinol
- 6.3 La miltefosine
- 6.4 Autres

C / Recommandations de l'OMS pour le traitement de la LV méditerranéenne chez le sujet immunocompétent (p125)

D / Comment optimiser les protocoles thérapeutiques ? (p127)

- 1 La multithérapie
- 2 La vectorisation des molécules
- 3 La restauration des fonctions immunes
- 4 Prophylaxie secondaire chez le patient immunodéprimé

E / Après le traitement (p129)

- 1 Critères de guérison et paramètres à surveiller
- 2 Les récurrences
- 3 Prophylaxie secondaire
- 4 Traitements des rechutes
- 5 Conclusion sur les traitements

F / Perspectives (p135)

- 1 Dans les techniques de diagnostic
- 2 Perspectives de vaccin

IV / DISCUSSION

A / Intérêts de reconnaître la leishmaniose comme maladie opportuniste (p138)

B / Aspects de santé publique et lutte (p140)

1 e sous-estimation des cas (p140)

- 1.1 Les facteurs socio-culturels en cause
- 1.2 Le problème de la déclaration obligatoire

2 Méthodes de lutte et stratégie (p143)

- 2.1 Principes
- 2.2 Les solutions apportées

3 Coût et efficacité des stratégies de lutte (p149)

- 3.1 Evaluation des coûts : facteurs à prendre en compte
- 3.2 Rapport coût / efficacité des différentes stratégies de diagnostic-traitement de la LV

4 Les stratégies propres au contrôle de la co-infection (p151)

- 4.1 Impact des nouveaux modes de transmission
- 4.2 Une meilleure prise en charge des cas

CONCLUSION (p153)**BIBLIOGRAPHIE (p156)****ANNEXES (p162)**

Annexe 1 : Revue de la littérature sur l'efficacité anti-leishmanienne des dérivés antimoniés, de l'amphotéricine B, et de la pentamidine.

Annexe 2 : Revue de la littérature sur l'efficacité anti-leishmanienne de l'aminosidine, des inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol, du métronidazole, de l'allopurinol, de la miltefosine et de l'interféron-gamma.

Annexe 3 : Ambisome® : indications thérapeutiques et posologie

Annexe 4 : Ambisome® : mode d'emploi

Annexe 5 : Amisome® : monographie

Annexe 6 : Abelcet® : administration, interactions médicamenteuses, résumé des caractéristiques du produit

ABREVIATIONS ET ANGLICISMES (p173)**TABLE DES MATIERES (p176)**



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Résumé :

Avec l'épidémie de SIDA, et du fait de la dépression immunitaire causée par le VIH, l'incidence des infections opportunistes a considérablement augmenté. Certaines pathologies, d'évolution généralement favorable chez les adultes immunocompétents, sont en revanche, de mauvais pronostic dans ce contexte. C'est le cas de la leishmaniose viscérale.

Cette parasitose est causée par des protozoaires du genre *Leishmania* et transmise par les insectes du genre *Phlebotomus*. Elle est responsable d'une atteinte viscérale invalidante, et souvent mortelle, surtout en cas de dépression du système immunitaire. Relatée depuis le début du siècle, elle évolue de manière endémique dans de nombreux pays du monde, où elle touche préférentiellement des populations pauvres, particulièrement les enfants. Dans les pays développés du sud de l'Europe, et notamment en France, ce sont les malades atteints par le VIH qui sont co-infectés ; la leishmaniose viscérale fait partie des trois maladies opportunistes les plus fréquemment rencontrées. La maladie connaît alors une évolution particulière, différente de celle des patients immunocompétents. Elle pose également des difficultés spécifiques en terme de diagnostic et de traitement.

En terme de thérapeutique, certains agents médicamenteux sont connus depuis de nombreuses années, mais les problèmes de toxicité et les récives après traitement limitent leur utilisation. Les anti-rétroviraux, en permettant une restauration partielle du système immunitaire des patients, ont ouvert une perspective d'amélioration de la condition des patients co-infectés. Cependant, il est urgent de trouver de nouvelles voies thérapeutiques spécifiques et de développer des solutions en matière de vaccination.

De plus, la possibilité de transmission du parasite par échange de seringues entre toxicomanes rend le problème de la co-infection avec le VIH encore plus préoccupant. Ainsi, le risque que les usagers de drogues injectables co-infectés constituent des réservoirs de leishmaniose doit être envisagé.

Aujourd'hui, la leishmaniose viscérale n'est pas reconnue officiellement comme maladie opportuniste du SIDA. Pourtant, de nombreux critères permettent de la considérer comme telle, et une modification de la définition du SIDA dans ce sens améliorerait la prise en charge de la maladie et favoriserait une prévention plus étendue et plus efficace. L'émergence de cette nouvelle maladie opportuniste a déjà conduit l'OMS à créer un réseau de surveillance à travers le monde, afin d'obtenir une meilleure évaluation et donc de meilleures stratégies de traitement.

Face à un tel problème de santé publique, l'efficacité des mesures de lutte est malheureusement limitée dans certains pays, par des problèmes de financement ou de logistique ; en conséquence, les possibilités varient considérablement selon les entités éco-épidémiologiques. Les moyens employés doivent donc être adaptés à chaque situation.

La fréquence importante de la leishmaniose viscérale au cours de l'infection par le VIH, son caractère opportuniste et son nouveau mode de dissémination, font donc qu'elle représente une véritable menace pour les populations immunodéprimées. De plus, les variations climatiques qui pourraient avoir lieu suite au réchauffement de la planète, pourraient fortement modifier les cycles parasitaires. Ainsi dans les années à venir, l'extension de la maladie à d'autres foyers d'endémie leishmanienne est à envisager et donc à surveiller.