



HAL
open science

La leishmaniose viscérale chez le sujet immunodéprimé : intérêt de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) dans le traitement

Pauline Tassy

► **To cite this version:**

Pauline Tassy. La leishmaniose viscérale chez le sujet immunodéprimé : intérêt de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) dans le traitement. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01309341

HAL Id: dumas-01309341

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01309341>

Submitted on 29 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.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014 – 2015.

N° 62

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} juin 2015 par

TASSY Pauline Elise

Née le 24 Août 1988 à Enghien-les-Bains (95)

**La leishmaniose viscérale chez le sujet immunodéprimé :
intérêt de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) dans
le traitement.**

Directeur de thèse.

Madame le Docteur Marie-Catherine RECEVEUR

Membres du jury.

| | |
|--|--------------------|
| Madame le Professeur Dominique BREILH | Présidente du jury |
| Madame le Docteur Marie-Catherine RECEVEUR | Membre du jury |
| Madame le Pharmacien Anne PLESSIS-MARQUIS | Membre du jury |

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Dominique BREILH,

Pour me faire l'honneur de présider mon jury de soutenance.

A Madame le Docteur Marie-Catherine RECEVEUR,

Pour mon stage passionnant et enrichissant au service Santé Voyages de l'hôpital Saint-André,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon maître de thèse,

Pour sa grande patience et son aide lors de ma rédaction.

A Madame le pharmacien Anne Plessis-Marquis,

Pour tout ce qu'elle m'a appris et continue à apprendre,

Pour sa confiance et son épaule sur laquelle je peux m'appuyer,

Pour nos journées et moments passés ensemble et pour tout le reste...

A mes parents,

Pour leur soutien et leur aide lors des moments de doutes et de pression surtout en première année et lors des partiels,

Pour leur présence permanente et m'avoir permis de devenir ce que je voulais être,

Pour s'être privés pour que nous puissions avoir le meilleur avenir qui soit.

A mes grands-parents et ma tante,

Pour leur présence, leur écoute, leurs merveilleux conseils et leur amour inconditionnel.

A Flavie, ma sœur,

Qui par sa passion, sa persévérance et sa ténacité pour la médecine, m'a permis de me battre dans les moments difficiles et m'a donné envie de faire de même pour mon métier.

A Emilie,

Nos fous rires, nos aides et nos angoisses,

A nos fiches (!!!!) de révisions et tous les moments passés à râler dans le RER,

A Anne- Pauline et Camile... à mes quatre meilleures années de faculté à Paris Descartes.

A Alice,

Une amie chère que j'ai pu rencontrer à Bordeaux Segalen et que la vie m'ait donnée,

Nos soirées, nos fous rires et nos discussions profondes sur la vie.

A Coralie,

Ma collègue et amie,

Pour notre travail, nos idées, notre ambition et notre folie, nos fous rires et notre présence
l'une pour l'autre.

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| REMERCIEMENTS | 4 |
| SOMMAIRE | 7 |
| INTRODUCTION | 12 |
| Première partie : | 14 |
| La leishmaniose viscérale, kala-azar ou maladie noire. | 14 |
| 1. Définition..... | 15 |
| 2. Classification..... | 15 |
| 3. Caractéristiques de l'agent causal..... | 16 |
| 3.1. La forme promastigote. | 16 |
| 3.2. La forme amastigote. | 17 |
| 4. Cycle évolutif des leishmanies. | 18 |
| 4.1. Chez le phlébotome. | 18 |
| 4.2. Chez l'homme (hôte). | 18 |
| 5. Résistance parasitaire. | 20 |
| 6. Transmission et facteurs de risque. | 22 |
| 7. Caractéristiques de l'insecte vecteur : le phlébotome. | 23 |
| 8. Cycle de vie du phlébotome :..... | 24 |
| 9. Les facteurs de risque :..... | 24 |
| 10. Physiopathologie de la leishmaniose viscérale. | 26 |
| 11. Signes cliniques et biologiques..... | 27 |
| 11.1. Les signes cliniques :..... | 27 |
| 11.2. Les signes biologiques non spécifiques :..... | 28 |
| 12. Diagnostic. | 29 |
| 12.1. Le diagnostic de la leishmaniose viscérale en milieu hospitalier en pays développé. | 30 |
| 12.2. Le diagnostic de la leishmaniose viscérale sur le terrain. | 30 |
| 12.3. Les diagnostics différentiels. | 31 |
| 13. Evolution de la pathologie..... | 32 |
| 14. La LCPK : complication de la leishmaniose viscérale..... | 32 |
| 15. Prévention et lutte..... | 33 |
| 16. Traitement de la leishmaniose viscérale chez le patient immunodéprimé. | 34 |

| | | |
|---------------------------------|---|----|
| 16.1. | Amphotéricine B liposomale (Ambisome®). | 35 |
| 16.2. | Pentamidine diséthionate (Pentacarinat®). | 40 |
| 16.3. | Antimoniote de méglumine (Glucantime®). | 43 |
| Deuxième partie : Application : | | 45 |
| A partir d'un cas. | | 45 |
| 1. | La patiente. | 46 |
| 1.1. | Antécédents personnels de la patiente. | 46 |
| 1.2. | Antécédents familiaux. | 46 |
| 1.3. | Traitement médicamenteux habituel : | 47 |
| 2. | Histoire de la maladie. | 48 |
| 3. | Première hospitalisation de la patiente : du 15/07/11 au 10/08/11. | 49 |
| 3.1. | Examen clinique à l'entrée. | 49 |
| 3.2. | Examens complémentaires réalisés : | 49 |
| 4. | Propositions thérapeutiques pour la patiente. | 50 |
| 4.1. | Solutions écartées d'emblée. | 50 |
| 4.2. | Solutions envisageables. | 50 |
| 5. | Choix du traitement pour la patiente et évolution de la patiente dans le service. | 52 |
| 6. | Synthèse de l'hospitalisation. | 53 |
| 7. | Hospitalisation n°2 de la patiente : du 12/09/2011 au 14/09/2011. | 54 |
| 7.1. | Motif d'hospitalisation : | 54 |
| 7.2. | Examen clinique : | 54 |
| 7.3. | Examens complémentaires : | 54 |
| 7.4. | Evolution de la patiente dans le service : | 54 |
| 8. | Visite de contrôle du 17 Octobre 2011. | 55 |
| 8.1. | Etat général de la patiente : | 55 |
| 8.2. | Bilan biologique : | 55 |
| 8.3. | Résultats de la PCR : | 55 |
| 9. | Récidive de la leishmaniose viscérale de la patiente en décembre 2011. | 56 |
| 9.1. | Anamnèse : | 56 |
| 9.2. | Examens : | 56 |
| 9.3. | Traitement : | 56 |
| 9.4. | Evolution au cours du traitement : | 56 |
| 9.5. | A la fin du traitement : | 56 |

| | | |
|------------------|---|----|
| 9.6. | Décisions prises par l'équipe médicale : | 57 |
| 10. | Visite de contrôle du mois de février 2012. | 57 |
| 11. | Avril 2012 : réalisation d'un myélogramme et d'une PCR..... | 58 |
| 12. | Deuxième récurrence : hospitalisation du 26 avril au 2 mai 2012..... | 58 |
| 13. | Visites de contrôle. | 59 |
| 13.1. | Juin 2012. | 59 |
| 13.2. | Juillet 2012. | 59 |
| 13.3. | Octobre 2012..... | 59 |
| 13.4. | Février 2013..... | 59 |
| 13.5. | Juin 2013. | 60 |
| 14. | Hospitalisation de la patiente du 1 octobre au 18 octobre 2013 pour rejet aigu humoral. | 61 |
| 14.1. | Anamnèse..... | 61 |
| 14.2. | Traitement reçu par la patiente. | 61 |
| 14.3. | Complications apparues durant le traitement de la patiente. | 61 |
| 14.4. | Concernant la leishmaniose : | 62 |
| 14.5. | Traitement de sortie de la patiente. | 62 |
| 15. | Consultation standard : novembre 2013..... | 63 |
| 3 ^{ème} | partie : discussion. | 64 |
| 1. | Choix du sujet. | 65 |
| 2. | Choix de la patiente..... | 66 |
| 2.1. | L'état d'immunodépression de la patiente..... | 66 |
| 2.2. | Une immunodépression particulière. | 66 |
| 3. | Intérêt de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) chez notre patiente. | 67 |
| 4. | Les données de la littérature : l'intérêt de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) dans le traitement de la leishmaniose viscérale. | 68 |
| 4.1. | « Introducing Single Dose Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Rural Bangladesh : Feasibility and Acceptance to Patients and Health Staff », Journal of Tropical Medicine, the 24 th January 2014. | 68 |
| 4.2. | « Challenges in the Therapy of Visceral Leishmaniasis in Brazil : A Public Health Perspective. », Journal of Tropical Medicine. | 70 |
| 4.3. | « Visceral leishmaniasis after renal transplantation : report of 4 cases in northeastern Brazil ». | 72 |
| | Conclusion. | 75 |

| | |
|-------------------------------|----|
| Bibliographie | 76 |
| Table des illustrations | 78 |
| Lexique. | 79 |
| Abréviations utilisées. | 82 |
| Serment de Galien..... | 83 |

INTRODUCTION

Les leishmanioses sont des infections essentiellement tropicales classées dans les maladies prioritaires de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Elles touchent surtout les populations défavorisées (zones rurales ou périphériques).

En février 2013, l'OMS estime que :

- 350 millions de personnes y sont exposées,
- L'incidence mondiale, toutes formes de leishmanioses confondues est de 1,5 à 2 millions de cas symptomatiques par an.
- 200 000 à 400 000 nouveaux cas de leishmaniose viscérale surviennent chaque année. Plus de 90% d'entre eux sont situés dans six pays : Bangladesh, Brésil, Ethiopie, Inde, Soudan et Soudan du Sud.

La mortalité mondiale annuelle est de 70 000 décès par an. Ce qui fait de la leishmaniose la deuxième cause de mort par maladie parasitaire (le paludisme se trouvant encore de loin en première position).

En effet, la prise en charge de cette maladie nécessite des techniques de diagnostic sophistiquées.

De plus, les médicaments sont coûteux et non ou rarement disponibles dans de nombreux foyers tropicaux.

On rapporte en France environ 100 cas de leishmanioses chaque année. Ces cas sont répartis comme suit :

- 1/3 sont des leishmanioses viscérales qui sont dans 80% des cas autochtones,
- 2/3 sont des leishmanioses cutanées.

Leishmania infantum est le parasite incriminé dans les leishmanioses viscérales autochtones continentales.

Ces leishmanioses sont retrouvées géographiquement au niveau de cinq foyers :

- Les Pyrénées orientales,
- La Corse,
- Les Cévennes,
- La Provence,
- La Côte d'Azur.

Le sujet de cette thèse portant sur la leishmaniose viscérale, nous ne traiterons, par la suite que de ce type de leishmaniose.

Première partie :

**La leishmaniose viscérale, kala-azar ou
maladie noire.**

1. Définition.

Les leishmanioses sont des parasitoses communes à l'homme et à certains animaux dues à des protozoaires du genre *Leishmaniae* transmis par des insectes.

On retrouve trois formes de leishmanioses :

- Viscérale, appelée également Kala-azar ou maladie noire (la plus sévère),
- Cutanée (la plus fréquente),
- Cutanéomuqueuse(1).

2. Classification.

Les leishmanies appartiennent :

- Au sous-règne : Protozoae,
- Au phylum : Sarcomastigophorae,
- Au sous-phylum : Mastigophorae,
- A la classe : Zoomastigophorae,
- A l'ordre : Kinétoplastidae,
- A la famille : Trypanosomatidae,
- Au genre : Leishmaniae.

La classification des leishmanioses est en constant remaniement et très difficile à réaliser de par les difficultés rencontrées :

- Les formes cliniques sont fonction de la souche parasitaire,
- Les souches parasitaires sont multiples,
- Uniformité morphologique des souches parasitaires,
- Découvertes permanentes dues à l'amélioration constante des techniques d'analyse de biologie moléculaire.

Pour les classifications déjà réalisées, les critères utilisés ont été cliniques, épidémiologiques, biochimiques, immunologiques et moléculaires(2) (3).

3. Caractéristiques de l'agent causal.

Les leishmanies sont des parasites intracellulaires qui présentent au cours de leur cycle de développement deux formes morphologiques successives : la forme promastigote et la forme amastigote.

3.1. La forme promastigote.

La forme promastigote représente la forme flagellée, forme que prennent les leishmanies chez le vecteur (phlébotome femelle).

Ses caractéristiques :

- Fusiforme : corps long (15 à 25 μm) et mince (2 μm).
- Structure interne : noyau, kinétoplaste,
- Structure externe : flagelle,
- Siège, libre, dans le tube digestif du phlébotome.

Le kinétoplaste est un organe proche de la mitochondrie et confère au flagelle sa mobilité (uniquement lorsque les leishmanies sont sous forme promastigote). Le kinétoplaste est un élément clé du diagnostic biologique. Etant bacilliforme, il est facilement mis en évidence sur frottis par coloration au MGG (1) (4) (5).



Figure 1 : *Leishmania infantum* sous forme promastigote (4).

3.2. La forme amastigote.

La forme amastigote représente la forme sans flagelle ou aflagellée. Il s'agit de la forme que prennent les leishmanies chez l'hôte (vertébrés).

Ses caractéristiques :

- Petit corpuscule ovalaire ou arrondi de 2 à 6 μm de diamètre,
- Structure interne : noyau, kinétoplaste, flagelle,
- Siège dans les cellules du système de phagocytes mononuclés de l'hôte(1) (4) (5).

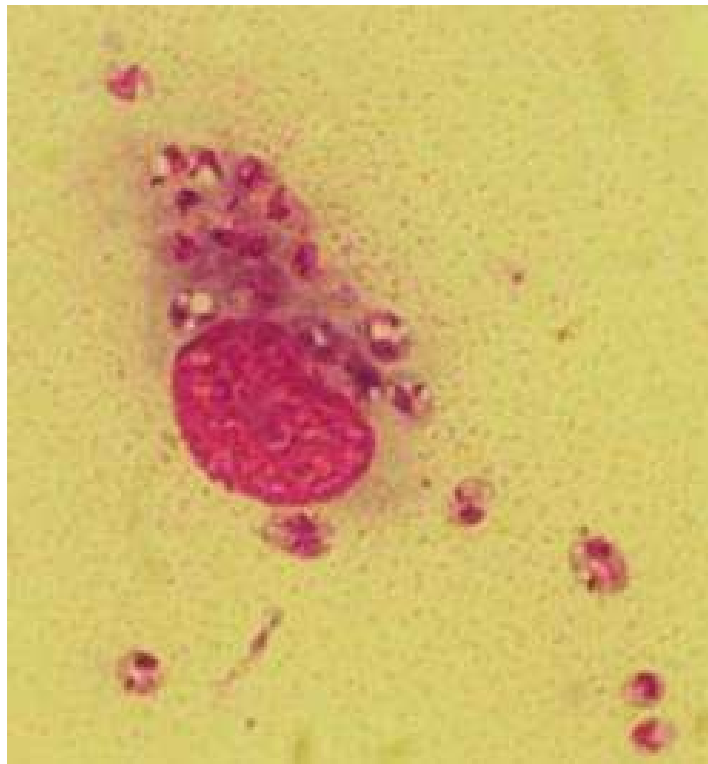


Figure 2: *Leishmania infantum* sous forme amastigote (7).

4. Cycle évolutif des leishmanies.

4.1. Chez le phlébotome.

- (1) Repas sanguin : le phlébotome femelle pique un homme atteint de *L. infantum*.
- (2) Ingestion de macrophages parasités par *L. infantum* sous forme amastigote par le phlébotome.

Dans l'intestin du phlébotome :

- (3) Transformation des formes amastigotes de *L. infantum* en formes mobiles promastigotes.
- (4) Multiplication asexuée des promastigotes et migration vers les glandes salivaires du phlébotome.
- (5) Le phlébotome possède alors des *L. infantum* sous forme promastigote dans sa salive et se retrouve donc vecteur de la pathologie.

4.2. Chez l'homme (hôte).

- (1) Nouveau repas sanguin par ce même phlébotome : injection de promastigotes dans la circulation sanguine de l'homme piqué.
- (2) Chaque promastigote injecté s'accroche à un macrophage (via son flagelle) qui le phagocyte.

Dans les macrophages :

- (3) Transformation des promastigotes en amastigotes.
- (4) Les phagolysosomes (organites) se multiplient dans les macrophages induisant une inhibition de la réponse défensive normale des macrophages.
La pression de la masse parasitaire augmente. Les macrophages (cellules hôtes) sont détruits.
Les cellules filles migrent dans la circulation sanguine vers de nouvelles cellules hôtes.
L'infection devient alors systémique (foie, rate, ...) : on parle alors de leishmaniose viscérale(6).

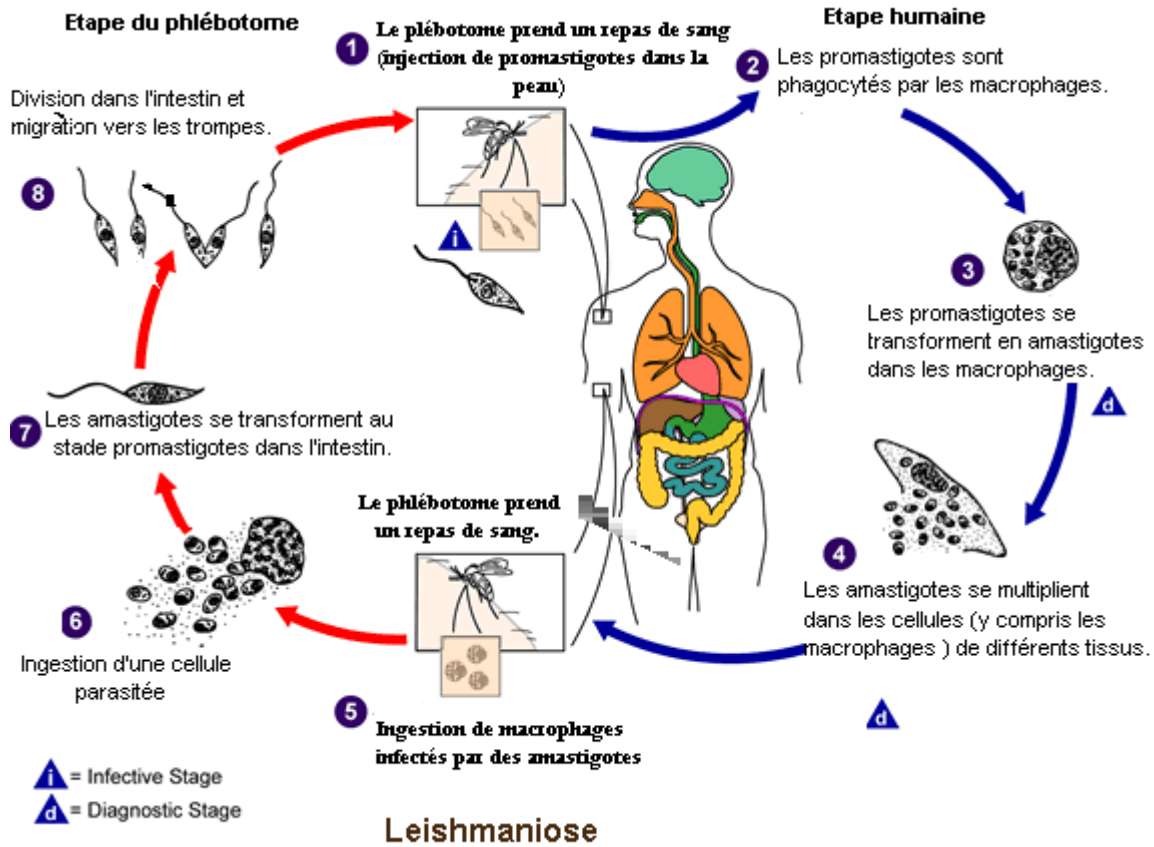


Figure 3 : Cycle évolutif des leishmanies chez l'homme (hôte) et chez le phlébotome (vecteur) (9).

➤ On retrouve trois types de cycles qui sont fonction du type de réservoir :

| Espèces concernées ¹ | Réservoir |
|---|----------------|
| Nouveau monde : L. panamensis, L. guyanensis, L. amazonensis, L. mexicana | Selvatique |
| L. major (rongeur), L. infantum (canidés) | Synanthropique |
| L. infantum*, L. chagasi* | Homme |
| L. tropica, L. donovani* | Homme |

¹ (*) : Espèces responsables spécifiquement de la leishmaniose viscérale.

Pour les réservoirs selvatique et synanthropique, l'homme représente une impasse épidémiologique : il n'appartient pas au cycle et sa contamination se fait par erreur(1).

5. Résistance parasitaire.

La probabilité d'émergence puis de multiplication de formes parasitaires résistantes est fonction de la forme du réservoir.

➤ Les parasites et leurs foyers endémiques :

| Espèce de leishmanie. | Zone géographique. | Réservoir principal. | Formes cliniques chez l'homme. |
|-----------------------|--|----------------------|--|
| L. infantum | Zone méditerranéenne, Moyen- Orient, Asie du Sud (foyers) Chine. | Chien | Leishmaniose viscérale Zoonotique (jeunes enfants, adultes, immunodéprimés). |
| L. chagasi | Zone méditerranéenne, Moyen- Orient, Asie du Sud Chine, Amérique latine. | Chien | Leishmaniose viscérale Zoonotique (jeunes enfants, adultes, immunodéprimés). |
| L. donovani | Inde, Népal, Bengladesh, Afrique de l'Est. | Homme | Leishmaniose viscérale Anthroponotique |
| L. panamensis | Panama Région colombienne | | |
| L. mexicana | Yutucan Bélize | | |

Leishmania donovani est l'espèce responsable du plus grand nombre d'épidémies mortelles sur fond endémique.

Sur la rive nord de la méditerranée (Espagne, France, Italie) et depuis l'apparition de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la leishmaniose viscérale atteint deux fois sur trois des adultes dont la moitié sont co-infectés par le VIH.

En France, la leishmaniose viscérale due à *L. infantum* est présente en Corse, Provence, sur la Côte d'Azur ainsi que dans le Languedoc-Roussillon et les Cévennes(1).

➤ Co- infection leishmaniose-VIH :

Concernant la co- infection *Leishmania infantum/chagasi* –VIH, la première zone touchée est le sud-ouest de l'Europe en particulier l'Espagne, la France, l'Italie et le Portugal.

Les personnes concernées sont des personnes ayant une vie urbaine et étant dans 70 à 85 % des cas des toxicomanes. On note une nette diminution des taux de co- infection leishmaniose - VIH depuis la mise en place des multithérapies antirétrovirales (passage de 50% à 20% de co- infections).

Pour la co- infection *Leishmania donovani*- VIH, c'est l'Ethiopie qui en représente le foyer majeur. Cette co- infection est en recrudescence actuellement. En effet, elle est passée de 15 à 40% en Ethiopie. En Inde, sur les dix dernières années, elle a augmenté de 0,5 % à 2 %(1) (4).

6. Transmission et facteurs de risque.

On retrouve deux sortes de transmissions :

- la transmission vectorielle : transmission faite par piqûre de l'insecte vecteur soit le phlébotome.
- La transmission non vectorielle : transmission faite par transfusion, passage trans-placentaire, accident de laboratoire, toxicomanie (partage des seringues), transplantations d'organe à partir de personnes, matériels ou organes infectés(1) (4) (7).

7. Caractéristiques de l'insecte vecteur : le phlébotome.

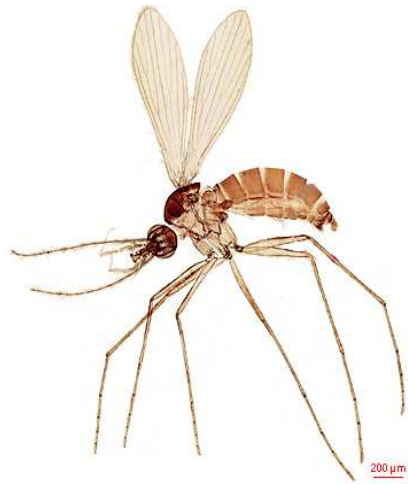


Figure 4 : le phlébotome (11).

| | |
|------------------------------|--|
| Dénomination : | <i>Phlébotomus spp</i> dans l’Ancien Monde, <i>Lutzomia spp</i> dans le Nouveau Monde. |
| Caractéristiques physiques : | Insecte diptère nématocère de 2 à 3 mm de long avec : Une couleur très pâle, Des yeux noirs, Deux antennes velues à 16 segments, Un thorax bossu, Une longue trompe. Seule la femelle est hématophage. |
| Rôle : | Vecteur du parasite. |
| Activité : | Crépusculaire et dès la première moitié de la nuit. |
| Période d’activité : | Toute l’année en zone intertropicale. Période estivale pour les zones tempérées. |
| Terrains de prédilection : | Développement des larves de phlébotome dans la matière organique chaude et humide, les vieux troncs, les ordures(1) (4). |

8. Cycle de vie du phlébotome :

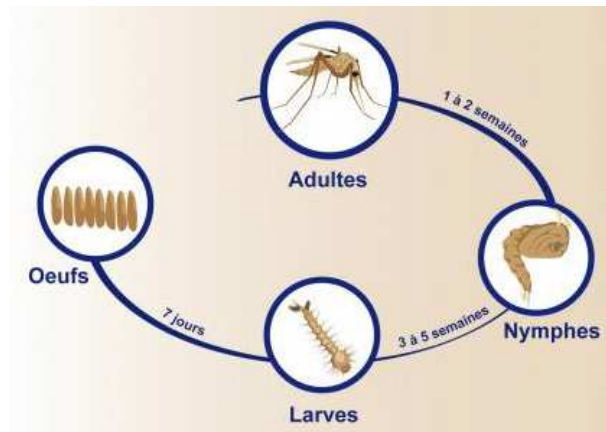


Figure 5 : Cycle de vie du phlébotome (insecte vecteur) (12).

9. Les facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque d'une augmentation des cas de leishmaniose viscérale sont :

- Les conditions socio- économiques :

La pauvreté, les mauvaises conditions de logement et l'assainissement domestique insuffisant tendent à favoriser le développement des sites de reproduction et de repos des phlébotomes ainsi qu'à augmenter les contacts entre les phlébotomes et les hommes.

- La malnutrition :

Les personnes sont fragilisées et sont donc plus susceptibles de développer la maladie via de nombreuses carences induites par des régimes alimentaires appauvris en fer, vitamine A et zinc.

- La mobilité des populations :

Beaucoup d'épidémies sont associées aux migrations et arrivées de personnes non immunisées dans des zones où des cycles de transmission sont présents.

- Les changements environnementaux :

L'urbanisation, l'intensification de la déforestation, l'empiètement des exploitations agricoles et des zones de peuplement sur les forêts entraînent une croissance de l'incidence des cas de leishmaniose.

- Les changements climatiques :

L'augmentation des précipitations, des températures et du taux d'humidité entraînent une augmentation des taux de survie des populations des phlébotomes. Les sécheresses, famines et inondations favorisent la migration des populations concernées vers les zones de transmission de la leishmaniose (1) (4) (7).

10. Physiopathologie de la leishmaniose viscérale.

La majorité des cas de leishmaniose viscérale est due à *Leishmania donovani* et *Leishmania infantum/chagasi*. Le déclenchement de la maladie ainsi que son expression sont fonction de la virulence du parasite et du terrain du sujet infecté. En effet, on retrouve une forte expression clinique de la pathologie chez les sujets avec un terrain fragilisé (jeunes enfants, personnes dénutries, immunodépression (HIV positif, corticothérapie, chimiothérapie, greffés...)).

Les différentes phases de la pathologie sont :

- (1) L'incubation : Quelques mois voire quelques années (de 1 à 6 mois en général). La pathologie commence à se manifester lorsque le sujet se trouve en état d'immunodépression.
- (2) Début : généralement insidieux, il peut être progressif ou brutal.
- (3) Phase d'état : elle correspond à la phase symptomatique, décrite dans un prochain paragraphe.

Evolution :

- Sans traitement, l'évolution est mortelle en quelques mois.
- Sous traitement actif, les signes cliniques disparaissent en quelques semaines en commençant par le symptôme fébrile. Les rechutes sont fréquentes, surtout chez les sujets immunodéprimés avec un taux de lymphocytes CD4 < 200/mm³ de part la présence latente du parasite (charge parasitaire faible mais non nulle). Nombre de décès sont dus à une surinfection bactérienne digestive ou pulmonaire.

N.B. : Pour rappel, la phase d'incubation correspond aux étapes suivantes :

- Piqûre par le phlébotome infesté.
- Les leishmanies sous forme promastigote passent dans la circulation sanguine.
- Les leishmanies sous formes promastigote sont phagocytées par les macrophages.
- Les leishmanies passent de leur forme promastigote à leur forme amastigote puis se multiplient.
- Les macrophages éclatent sous la pression due à l'augmentation du nombre de leishmanies.
- Dissémination de l'infestation par dissémination des leishmanies sous forme amastigote dans la circulation systémique avec atteinte progressive des viscères (foie, rate, moelle osseuse, ...) (1) (4).

11. Signes cliniques et biologiques.

11.1. Les signes cliniques :

On observe comme signe le plus précoce, une fièvre irrégulière et modérée avec des pics pouvant atteindre 40°C. S'y associent des symptômes caractéristiques :

- Une pâleur extrême,
- Une hépatosplénomégalie,
- Un amaigrissement du sujet.

D'autres symptômes peuvent apparaître avec le temps, à savoir :

- Sur le plan digestif : langue saburrale, nausées et vomissements, diarrhées.
- Sur le plan pulmonaire : toux sèche et irritative, râles.
- Sur le plan vasculaire : saignements gingivaux, épistaxis voire purpura.

Une atteinte ganglionnaire associée est également fréquente (1) (4) (8).

11.2. Les signes biologiques non spécifiques :

| Domaine analysé | Signes biologiques correspondants |
|---|--|
| Hémogramme : | Anémie : Normochrome (CCMH normale), Normocytaire (TCMH normale), Arégénérative (réticulocytes > 80 G/L), Initialement modérée puis profonde, Thrombopénie (plaquettes < 150G/mm ³), Leucopénie modérée (leucocytes > 3,5G/L), Pancytopénie (anémie + thrombopénie + leucopénie). |
| Myélogramme : | Dysérythropoïèse |
| Signes montrant une inflammation : | Augmentation importante de la vitesse de sédimentation et de la CRP (protéine C réactive). |
| Paramètres immunologiques pouvant être présents : | Hypergammaglobulinémie polyclonale (surtout IgG), Facteur rhumatoïde positif, Cryoglobuline positive, Complexes immuns circulants présents. |

***N.B. :** En zone d'endémie ou suite à un voyage en zone d'endémie, devant toute hépatosplénomégalie fébrile avec pancytopénie, toute splénomégalie fébrile, toute fièvre prolongée inexplicée ou tout infiltrat granulomateux hépatique, splénique ou ganglionnaire, une recherche de leishmaniose viscérale doit être effectuée (1) (4) (7).*

12. Diagnostic.

Le diagnostic de la leishmaniose viscérale est basé sur l'association et la concordance entre les diagnostics clinique et biologique.

Le diagnostic clinique correspond à la mise en évidence des signes cliniques déjà traités dans le paragraphe 8.

Pour le diagnostic biologique, plusieurs méthodes existent : les méthodes directes et indirectes.

Pour les méthodes directes, on retrouve :

- La PCR (Réaction en chaîne par polymérase) qui permet de mettre en évidence l'ADN parasitaire,
- L'examen cytologique qui correspond à la mise en évidence de la forme amastigote du parasite à partir d'un frottis sanguin fixé au méthanol et coloré au MGG (May-Grünwald Giemsa). On y observe une forme ovale et une coloration intense de la membrane plasmique et du kinétoplaste).

On utilise principalement comme méthode indirecte la sérologie qui permet de mettre en évidence la présence d'anticorps circulants dans le sang. L'inconvénient majeur de cette méthode réside dans le fait que nous ne pouvons pas différencier une infection récente d'une infection passée (1) (4).

12.1. Le diagnostic de la leishmaniose viscérale en milieu hospitalier en pays développé.

A partir d'un prélèvement (moëlle osseuse, leucocytes du sang après centrifugation, sang total, autres liquides, ...), trois méthodes sont utilisées pour effectuer le diagnostic de leishmaniose viscérale :

- L'examen direct : frottis fixé et coloré par la méthode May-Grünwald Giemsa, La mise en culture sur gélose au sang avec utilisation d'un milieu NNN (Novy, McNeal, Nicolle) ou d'un milieu Schneider incubé entre 24 et 28°C. Cette méthode est lente.
- La PCR quantitative en temps réel qui représente un outil majeur de diagnostic et de suivi chez les patients immunodéprimés et qui est une méthode sensible, spécifique et rapide. De par sa sensibilité, la PCR permet de compléter le diagnostic ainsi que les outils épidémiologiques. Elle permet également d'analyser l'évolution clinique de la leishmaniose viscérale et de prévenir d'éventuelles rechutes.
- Chez les personnes immunocompétentes, la sérologie a une valeur diagnostique majeure mais le fait que la sérologie reste positive en l'absence d'infection active demeure un inconvénient.

Les méthodes utilisées par ordre de sensibilité croissante sont :

- L'immunofluorescence indirecte,
- La technique ELISA,
- L'immuno-empreinte ou Western- Blot qui permet de différencier une infection active d'un portage asymptomatique via le nombre de bandes présentes (1) (4).

12.2. Le diagnostic de la leishmaniose viscérale sur le terrain.

Une leishmaniose viscérale est suspectée en présence d'une splénomégalie et d'une fièvre depuis plus de 15 jours (les deux symptômes doivent être présents).

On effectue alors une sérologie par agglutination directe DAT ou par utilisation de bandelette rK39.

Si la sérologie revient négative, on ne donne pas de traitement. Si elle revient positive, on instaure un traitement adapté (1) (4) (7).

12.3. Les diagnostics différentiels.

- ✓ Chez l'enfant (terrain immunocompétent fragile) en zone endémique :
 - Paludisme viscéral évolutif,
 - Splénomégalie palustre hyper- réactive,
 - Bilharziose (appelée également schistosomose ou maladie des nageurs),
 - Histoplasmosse : maladie infectieuse du poumon causé par le champignon *Histoplasma capsulatum*,
 - Tuberculose hématopoïétique,
 - Hémoglobinopathies : thalassémies, drépanocytose...,
 - Leucémie aiguë.

- ✓ Chez les immunodéprimés hors zone endémique :
 - Syndromes myéloprolifératifs : leucémie myéloïde chronique, splénomégalie myéloïde,
 - Lymphomes,
 - Syndrome de Castelman : tumeur bénigne du ganglion lymphatique, appelée également hamartome lymphovasculaire ou hyperplasie angio-folliculaire,
 - Maladie des chaînes lourdes : maladie sanguine rare atteignant les lymphocytes et caractérisée par une sécrétion pathologique des chaînes lourdes d'immunoglobulines.
 - Hypertension portale,
 - Infection à mycobactéries tuberculeuses ou non.

- ✓ Chez les adultes immunocompétents en zone endémique :
 - Splénomégalie palustre hyper- réactive,
 - Lymphome splénique tropical (1) (4) (7).

13. Evolution de la pathologie.

Sans traitement, la leishmaniose viscérale est fatale. On note chez les personnes non traitées un amaigrissement de plus en plus marqué ainsi que des infections intercurrentes.

En Afrique, un traitement est mis en place pour les formes sévères ou prolongées uniquement.

En Inde, le traitement habituellement utilisé, les antimoinés pentavalents, est peu efficace et augmente de façon majeure le risque d'émergence et de transmission de formes parasitaires résistantes. Le traitement optimal est encore méconnu à l'heure actuelle(1) (4).

14. La LCPK : complication de la leishmaniose viscérale.

La leishmaniose cutanée post-kala-azar (ou LCPK) est une séquelle de la leishmaniose viscérale à *Leishmania donovani*. Les patients atteints représentent un réservoir important pour la transmission de la pathologie.

La LCPK est fréquente chez les nourrissons et les patients ayant reçu un traitement incomplet et survient généralement six mois, un an voire plusieurs années après la guérison apparente du kala-azar.

L'évolution de la LCPK se divise en trois phases :

- (1) La phase initiale : apparition de maculo-papules érythémateuses ou hypochromiques avec ou non présence de nodules à prédominance faciale.
- (2) La phase moyenne : caractérisée par une dermatose maculo-papuleuse et/ou nodulaire faciale étendue avec atteinte du tronc et des membres (partie supérieure des bras).
- (3) La phase avancée caractérisée par une atteinte des mains des pieds et des muqueuses buccales. Dans les formes africaines, les adénopathies sont très fréquentes. Les atteintes nerveuses asymptomatiques sont rares(1) (4).

15. Prévention et lutte.

Aucun vaccin n'est actuellement disponible.

La prévention et la lutte se font par la mise en place de mesures collectives et individuelles.

Parmi les mesures collectives, on retrouve :

- La sensibilisation des populations en les informant par des interventions efficaces dans le but de modifier leurs comportements (les stratégies de communications sont adaptées à chaque type de population),
- L'épandage d'insecticides à activité rémanente dans et autour des habitations,
- La déforestation péri-domiciliaire,
- L'élimination des réservoirs synanthropiques,
- Par le corps médical : diagnostic et prise en charge précoce et efficace des cas dans le but d'une réduction de la prévalence et d'une prévention des handicaps et décès, surveillance efficace de la maladie.

Les mesures individuelles concernent en grande partie la lutte anti-vectorielle :

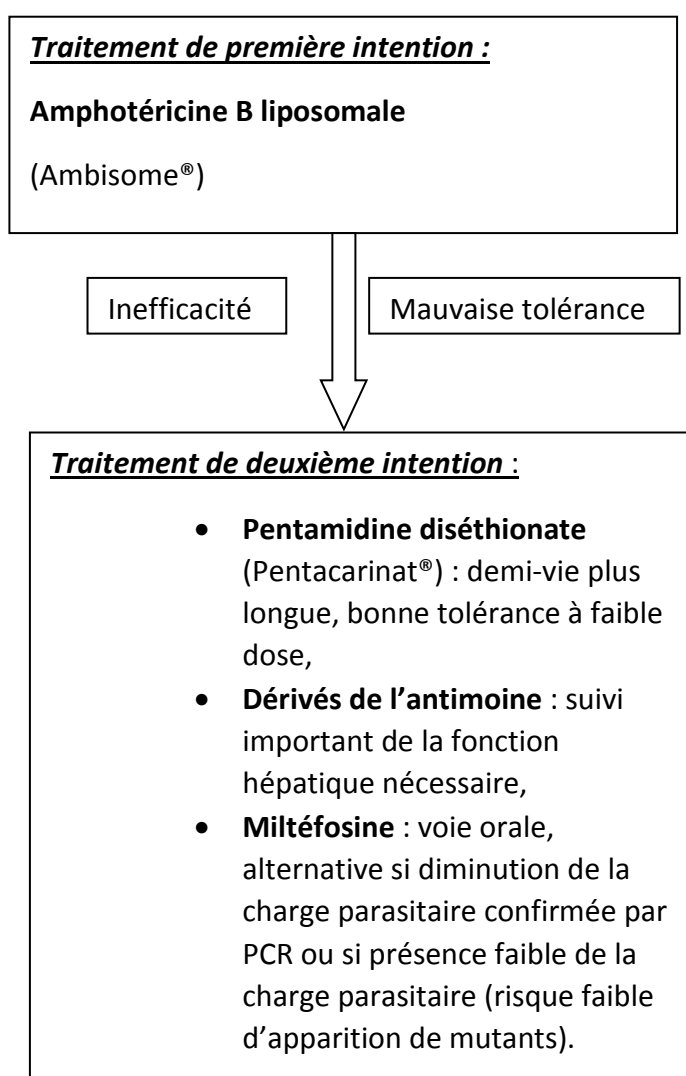
- application de répulsifs sur la peau,
- port de vêtements amples au préalable et de préférence imprégnés d'insecticides (perméthrine),
- aménagement de l'environnement (moustiquaires,...) (1) (4) (7).

16. Traitement de la leishmaniose viscérale chez le patient immunodéprimé.

Chez les patients immunodéprimés, le choix du traitement est fonction de :

- La fréquence des rechutes,
- La toxicité des molécules utilisées,
- Les interactions médicamenteuses possibles via la polymédication de ces patients.

La stratégie thérapeutique est la suivante :



N.B : Le pentamidine diséthionate reste le traitement de deuxième intention de référence(1) (4).

16.1. Amphotéricine B liposomale (Ambisome®).

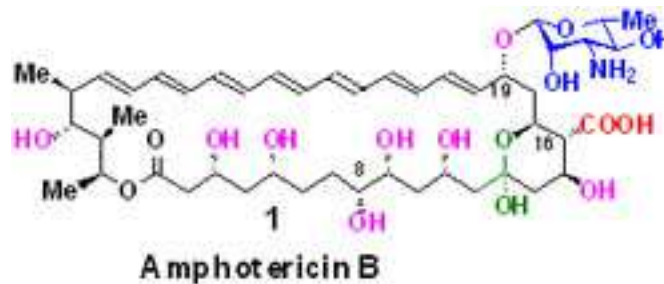


Figure 6 : Structure chimique de l'amphotéricine B liposomale (14).

Propriétés :

- Antibiotique fongique appartenant à la famille des polyènes macrocycliques produit par une souche de *Streptomyces nodosus*,
- Antileishmanien.

Structure et relation structure-activité :

L'amphotéricine B liposomale est constituée d'une molécule d'amphotéricine B intercalée dans une membrane de petits liposomes unilamellaires de diamètre inférieur à 10 nanomètres.

La molécule d'amphotéricine B liposomale est de nature amphotère. On retrouve un squelette macrolide polyénique. Les principaux groupements à l'origine du mécanisme d'action sont :

- L'acide carboxylique retrouvé sur le carbone 41 (C41),
- Le mycosamine retrouvé sur le carbone 19 (C19).

Avantages de la forme liposomale :

En mélangeant des quantités spécifiques de substances amphiphiles, on obtient une bicouche de vésicules closes sphériques. L'amphotéricine B est alors insérée dans cette bicouche, ce qui lui confère :

- Une grande stabilité : la molécule d'amphotéricine B reste intacte dans la circulation sanguine à forte concentration pendant un temps T prolongé ce qui permet une distribution tissulaire élevée et, par conséquent, un effet fongicide renforcé,
- Une meilleure accumulation au niveau des tissus infectés.

Mécanisme d'action :

Distéaroylphosphatidylglycérol et cholestérol présents dans la forme liposomale de l'amphotéricine B



Interaction du distéaroylphosphatidylglycérol et du cholestérol avec un complexe de transfert de charge présent sur la membrane du parasite (présence de stérols membranaires)



Amphotéricine B liposomale s'intercale et se stabilise dans la membrane parasitaire.



Le liposome se rompt et libère l'amphotéricine B.



L'amphotéricine endommage alors la membrane parasitaire.



Mort parasitaire.

Pharmacocinétique :

- ✓ La concentration sérique d'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) :
 - est nettement supérieure à celle d'amphotéricine B (Fungizone®),
 - n'est pas dose-dépendante,
- ✓ la clairance moyenne de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) est indépendante de la dose (un mois après la dernière perfusion, on note encore une présence de la molécule chez certains patients),
- ✓ la demi-vie d'élimination après administrations répétées est d'environ 7 heures,
- ✓ la distribution hors compartiment plasmatique est importante ; la concentration tissulaire a surtout lieu au niveau du système réticulo-endothélial,
- ✓ il n'y a pas de filtration glomérulaire et pas d'élimination rénale,
- ✓ le métabolisme et l'élimination de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) n'ont pas été clairement étudiés.

Indications :

- Médicament de référence dans le traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés.
- Médicament de référence dans le traitement des leishmanioses viscérales chez les sujets immunodéprimés.
- Prescription faite hors-AMM engageant la responsabilité du médecin prescripteur.
- Hors leishmanioses :
 - Traitement des infections fongiques invasives à aspergillus en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole (Vfend®).
 - Traitement des infections fongiques invasives à candida et des cryptococcoses neuroméningées chez le sujet infecté par le VIH ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B (Fungizone®) ou en cas d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale.

Posologies :

Chez l'enfant et le sujet immunocompétent, la dose cumulative recommandée est de 18 à 24 mg/kg en 6 perfusions : une perfusion par jour pendant 5 jours consécutifs puis une 6^{ème} perfusion le 10^{ème} jour.

Chez le sujet immunodéprimé, des doses totales cumulatives allant jusqu'à 40 mg/kg sur 10 à 20 jours consécutifs peuvent être utilisées.

Administration et conduite à tenir :

L'administration se fait par voie intraveineuse stricte sur 30 à 60 minutes avec une concentration recommandée de 0,20 à 2 mg/ml. La durée d'administration peut être allongée en cas de gêne ressentie par le patient.

Si la fonction rénale s'aggrave lors de l'administration, la décision de poursuivre le traitement est fonction du rapport bénéfice/risque estimé. En l'absence de schéma validé d'adaptation posologique, il est proposé d'abaisser les doses à 1,5 mg/kg/jour de manière transitoire ou d'espacer temporairement les perfusions.

De rares réactions anaphylactoïdes sont survenues. Pour ces cas, l'administration est immédiatement arrêtée et ne sera plus réitérée.

Avantages de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) par rapport à l'amphotéricine B simple (Fungizone®) :

- Meilleure tolérance immédiate : diminution de l'apparition des frissons et de la fièvre pendant la perfusion,
- Tolérance rénale supérieure dès que la dose cumulée est supérieure à 10-15 mg/kg, ce qui lui confère un net avantage chez les insuffisants rénaux et greffés rénaux ainsi que chez les personnes dont la créatinine augmente trop sous amphotéricine B (Fungizone®).

Effets indésirables :

✓ Effets indésirables pouvant survenir au cours de la perfusion :

- Très fréquents : frissons, fièvre,
- Fréquents : céphalées, dorsalgies, douleurs thoraciques, dyspnée, hypotension, vasodilatation, bouffées vasomotrices, tachycardie, éruption cutanée, œdème de Quincke.

✓ Effets indésirables pouvant survenir après la perfusion :

- Très fréquents : Hypokaliémie, nausées, vomissements,
- Fréquents : hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie, hyperglycémie, céphalées, tachycardies, diarrhées et douleurs abdominales, anomalies de la fonction hépatique (hyperbilirubinémie, élévation des phosphatases alcalines), néphrotoxicité (élévation de la créatinine, augmentation de l'urée sanguine).

Surdosage :

Un surdosage peut entraîner une atteinte rénale et des troubles électrolytiques ainsi qu'un possible arrêt cardiocirculatoire.

En cas de surdosage, on arrête immédiatement les perfusions et on administre un traitement symptomatique.

Contre-indications :

Hypersensibilité connue à l'amphotéricine B ou à un autre de ses constituants.

Précautions d'emploi :

L'amphotéricine B liposomale est un médicament à prescription hospitalière. L'administration des premières doses doit se faire sous surveillance médicale dans le but de :

- Vérifier l'absence d'hypersensibilité immédiate,
- Déterminer les posologies et débit optimaux.

Pour des doses supérieures à 3 mg/kg/jour, on observe une augmentation du risque de :

- Hausse de la créatininémie,
- Hypokaliémie,
- Hypomagnésémie.

Dans chaque flacon d'amphotéricine B liposomale, on retrouve 900 mg de saccharose. Cette quantité doit être prise en compte dans le régime alimentaire des diabétiques et fait de l'amphotéricine B liposomale un médicament déconseillé dans les :

- Intolérance au fructose,
- Syndrome de malabsorption du glucose et du galactose,
- Déficit en sucrase/isomaltase.

L'amphotéricine B liposomale pouvant être néphrotoxique, toute aggravation de la fonction rénale en cours de traitement devra entraîner une diminution de la posologie ou une interruption du traitement jusqu'au retour à des valeurs biologiques rénales normales.

Interactions médicamenteuses :

- Avec les hypokaliémants : augmentation du risque de troubles cardiaques ventriculaires et donc des torsades de pointe (diurétiques hypokaliémants, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B non liposomale),
- Avec les médicaments néphrotoxiques : produits de contraste iodés, aminosides, organoplatines, méthotrexate à fortes doses, pentamidine, foscarnet, « ciclovirs », ciclosporine, tacrolimus. Un suivi renforcé de la fonction rénale doit être mis en place si l'association est nécessaire,
- Association déconseillée avec le sultopride : risque majoré d'apparition de troubles du rythme ventriculaire et donc de torsades de pointe.

Recommandations :

- Suivi biologique régulier des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique,
- Evaluation de l'équilibre électrolytique (en particulier du potassium et du magnésium) (1) (4) (9).

16.2. Pentamidine diséthionate (Pentacarinat®).

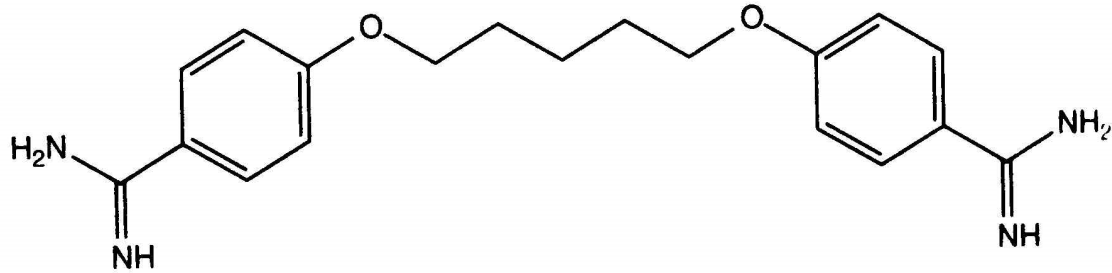


Figure 7 : Structure chimique du pentamidine diséthionate (16).

Propriétés :

Dérivé organique de synthèse possédant des propriétés :

- Antileishmaniennes,
- Trypanocides sur *Trypanosoma gambiense* et *rhodesiense*.

Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action est peu connu et seulement deux hypothèses ont été énoncées à l'heure actuelle :

- Inhibition de la synthèse d'ADN par blocage de la thymidine-synthétase,
- Inhibition de la synthèse d'ADN par fixation sur l'ARN de transfert.

Indications :

- Traitement des leishmanioses viscérales et cutanées,
- Traitement des pneumopathies à *Pneumocystis carinii* en cas d'intolérance ou de contre-indications au sulfométhoxazole-triméthoprime.
- Traitement de la maladie du sommeil au niveau de la phase lymphaticosanguine.

Posologie :

Le pentamidine diséthionate est utilisé à raison de 3 à 4 mg/kg de poids, un jour sur deux, avec un maximum de 10 injections. En fonction de la réponse au traitement, une deuxième cure peut être envisagée si nécessaire. Les injections doivent être administrées chez le malade couché, à jeun.

Suivi :

La pression artérielle doit être parfaitement contrôlée pendant l'administration du pentamidine diséthionate et à intervalles réguliers jusqu'à la fin du traitement.

Doivent être contrôlés avant, pendant (contrôle quotidien) puis après le traitement :

- Urémie et créatininémie,
- Numération de la formule sanguine et numération plaquettaire,
- Glycémie à jeun,
- Fonction hépatique : transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines et bilirubinémie,
- Fonction rénale : analyse urinaire et bilan électrolytique sanguin,
- Calcémie une fois par semaine, magnésémie deux fois par semaine,
- Electrocardiogramme à intervalles réguliers.

Effets indésirables fréquents :

- Anomalies hématologiques et lymphatiques : leucopénie, thrombocytopénie, anémie,
- Hypoglycémie, hyperglycémie, hypocalcémie, hypomagnésémie,
- Syncope, vertiges,
- Hypotension, bouffées congestives,
- Nausées, vomissements, troubles digestifs,
- Anomalies des enzymes et des folates hépatiques,
- Rash cutané,
- Insuffisance rénale aiguë,
- Réactions locales au niveau du point d'injection pouvant aller jusqu'à la formation d'un abcès ou d'un nodule.

Interactions médicamenteuses :

Le pentamidine diséthionate est contre-indiqué avec les médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe suivant :

- Anti- arythmiques de classe Ia et III,
- Certains neuroleptiques,
- Dronédarone, méquitazine,
- Dolasétron, érythromycine, spiramycine en administration intraveineuse.

Des précautions d'emploi sont à prendre avec :

- Les médicaments néphrotoxiques : produits de contraste iodés, aminosides, organoplatines, méthotrexate à forte dose, certains antirétroviraux tels que le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine et le tacrolimus. Si l'utilisation concomitante est nécessaire, la surveillance de la fonction rénale devra être renforcée.
- La didanosine : suivi de l'amylasémie via un risque important de pancréatite,
- Le foscarnet : risque d'hypocalcémie sévère, suivi de la calcémie,
- Stavudine et zalcitabine : risque majoré de survenue de neuropathies périphériques,
- Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine et hypokaliémants : augmentation du risque de troubles du rythme.

Associations déconseillées avec les médicaments qui augmentent le risque d'apparition de torsades de pointe au cours du traitement :

- Citalopram et escitalopram,
- Méthadone,
- Les neuroleptiques (1) (4) (9).

16.3. Antimoniote de méglumine (Glucantime®).

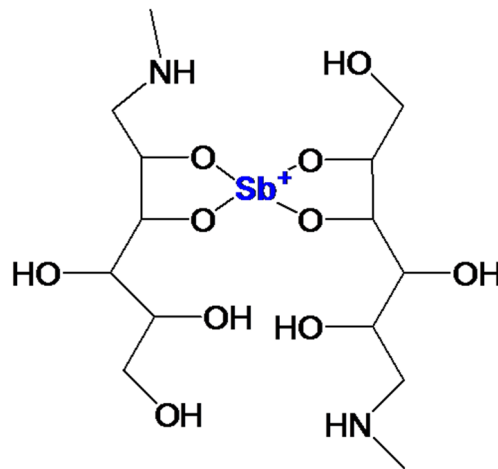


Figure 8 : Structure chimique de la molécule d'antimoniote de méglumine (17).

Propriété : antileishmanien.

Indication : traitement de la leishmaniose viscérale et de leishmaniose cutanée.

Mécanisme d'action : inhibition de la glycolyse et de la bêta-oxydation des acides gras des leishmanies.

Mode d'administration :

Injection intramusculaire de 20 mg/kg/jour d'antimoine sans dépasser 850 mg d'antimoine pendant au moins 20 jours consécutifs. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à disparition des parasites. En cas de récurrence, la cure doit être immédiatement recommencée avec les mêmes doses quotidiennes.

Effets indésirables :

- Céphalées, malaise général, dyspnée, rash cutané, œdème de la face, douleurs abdominales, vomissements,
- Myalgies, arthralgies,
- Cytolyse hépatique, pancréatite,
- Anémie, thrombopénie,
- Troubles de la repolarisation (fonction de la dose, généralement réversibles).

Un surdosage en antimoniate de méglumine peut entraîner des atteintes :

- Rénales : insuffisance rénale aiguë,
- Hépatiques : ictère grave,
- Cardiaques : allongement de l'intervalle QT, bradycardie, aplatissement ou inversion de l'onde QT,
- Hématopoïétiques : anémie, agranulocytose,
- Neurologiques : polynévrite.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à l'un des constituants,
- Insuffisance rénale, cardiaque ou hépatique.

Précautions d'emploi :

L'antimoniate de méglumine contient des sulfites qui peuvent provoquer chez certaines personnes des réactions allergiques sévères ou un bronchospasme.

L'administration d'antimoniate de méglumine doit faire l'objet d'un suivi pendant toute la durée du traitement :

- Electrocardiogramme (ECG),
 - Bilan hépatique : transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines, Amylasémie,
- Bilan rénal : créatininémie, surveillance de l'apparition d'une protéinurie (1) (4) (9).

Deuxième partie : Application :

A partir d'un cas.²

² La rédaction de cette partie a uniquement été faite à partir du rapport médical de la patiente.

1. La patiente.

Madame T. C, 58 ans, née en 1952, 157 cm.

1.1. Antécédents personnels de la patiente.

Sur le plan général :

- Hyalinose segmentaire et focale découverte en 1977,
- Hémodialyse à partir de 1996,
- Greffe rénale en 2005 à l'hôpital Necker, compliquée d'une éventration et d'une œsophagite sévère,
- Hypertension artérielle,
- Ulcère gastrique,
- Infection à Parvovirus B19,
- Sténose carotidienne bilatérale supérieure à 70%,
- Deux thromboses veineuses profondes,
- Gingivite hypertrophique.

Sur le plan obstétrical :

- Ligature des trompes,
- G3P3 : 3 grossesses, 3 enfants (parturiente 3 fois).

1.2. Antécédents familiaux.

- Fille atteinte de la maladie de Berger,
- Mère souffrant d'insuffisance rénale chronique et dialysée.

1.3. Traitement médicamenteux habituel :

1.3.1. Traitement de l'hypertension artérielle et traitement préventif d'une récurrence de sténose artérielle :

| | | |
|-------------------------------------|-----------|--------------------------------------|
| Pravastatine (Elisor®) | 0 – 0 – 1 | hypocholestérolémiant |
| Aténolol (Tenormine®) | 1 – 0 – 0 | Bétabloquant |
| Bicarbonate de sodium 1g | 1 – 1 – 1 | Apport de sodium |
| Acide acétylsalicylique (Kardégic®) | 0 – 1 – 0 | Antiagrégant plaquettaire |
| Ramipril (Triactec®) | 1 – 0 – 0 | Inhibiteur de l'enzyme de conversion |
| Oméprazole (Mopral®) 20 mg | 0 – 0 – 2 | Inhibiteur de la pompe à protons |

1.3.2. Traitement immunosuppresseur préventif d'un rejet de greffon :

| | | |
|-------------------------------|-----------|----------------------------|
| Prednisolone (Cortancyl®) 5mg | ½ - 0 – 0 | Corticoïde |
| Mycophénolate (Cellcept®) 500 | 1 – 0 – 1 | Immunosuppresseur sélectif |
| Tacrolimus (Prograf®) 1mg | 2 – 0 – 2 | Immunosuppresseur |

2. Histoire de la maladie.

La patiente relate un séjour en Corse courant printemps 2011 au cours duquel elle a noté une piqûre douloureuse due à un insecte. Depuis début juillet de la même année, elle explique l'apparition d'une asthénie croissante, de diarrhées et d'hyperthermie. Elle se rend alors dans le service de néphrologie où elle est habituellement suivie. La réalisation d'un bilan sanguin révèle une pancytopénie avec :

- Une hémoglobine à 7,5 g/dl,
- Des plaquettes à 106 000.

On pratique alors un myélogramme dans lequel on retrouve des leishmanies en quantité importante.

La patiente est alors hospitalisée à l'hôpital Saint-André dans le service des maladies tropicales.

3. Première hospitalisation de la patiente : du 15/07/11 au 10/08/11.

3.1. Examen clinique à l'entrée.

- Poids : 45 kg,
- Température : 36,6°C,
- Tension artérielle : 88/54,
- Pas d'adénopathies,
- Pas d'hépatosplénomégalie.

3.2. Examens complémentaires réalisés :

3.2.1. Examens radiologiques.

A l'examen radiologique on met en évidence une splénomégalie modérée à 13 cm avec deux hypodensités linéaires intra-parenchymateuses ainsi que des adénopathies rétropéritonéales et mésentériques infracentimétriques.

3.2.2. Examens biologiques.

| | Valeurs de la patiente | Valeurs normales |
|-----------------------------|------------------------|------------------|
| Hémoglobine (g/dl) | 9,9 | 12 – 16 |
| Plaquettes (G/L) | 55 | 150 – 400 |
| Leucocytes (G/L) | 1,6 | 4,0 – 10,0 |
| CRP (Protéine C-Réactive) : | 23 | < 4 |
| signe d'une inflammation | | |
| Créatinine (µmol/l) | 80 | 50 – 100 |
| Protéinurie des 24h (g/j) | 0,85 | 0 |
| Sérologie leishmaniose | 1/320 | 0 |

4. Propositions thérapeutiques pour la patiente.

4.1. Solutions écartées d'emblée.

- ✓ Miltéfosine (Impavido®) : cette molécule présente un risque accru d'insuffisance rénale aiguë,
- ✓ Les antimoniés qui présentent également un risque rénal trop important.

4.2. Solutions envisageables.

4.2.1. Amphotéricine B liposomale (Ambisome®).

Deux problèmes se posent pour la patiente :

- La tolérance systémique,
- L'évolution de la fonction rénale et de la kaliémie.

Une première tentative de traitement a provoqué une mauvaise tolérance de la patiente à l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) avec apparition :

- D'une réaction inflammatoire cutanéomuqueuse type anaphylactoïde,
- D'une sensation de striction laryngée.

Des recommandations sont alors émises si la réinstauration du traitement par amphotéricine B liposomale (Ambisome®) était envisagée chez la patiente :

- Le traitement devra être administré à la posologie conventionnelle et non à la posologie spécifique pour les personnes immunodéprimées :
4 mg/kg à J₁, J₅ puis J₁₀
- La dose totale cumulée 20 mg/kg en 6 administrations ne doit habituellement pas dépasser.

- Une alternative est possible : allongement de la durée de la période de traitement à 20 jours avec des administrations plus espacées pour une meilleure tolérance :
Administration à J₁, J₃, J₅, J₇ et J₉ +/- J₂₀.

Deux contraintes devront être ajoutées si une nouvelle administration a lieu :

- la durée d'administration devra être augmentée de 6 à 8 – 10 heures,
- un traitement préventif pour pallier les effets secondaires devra être ajouté.
- Ce traitement sera suivi d'une prophylaxie secondaire avec une administration mensuelle d'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) ou une administration mensuelle/bimensuelle de pentamidine diséthionate (Pentacarinat®).

En parallèle, on effectuera une PCR sur sang total chaque mois durant les trois premiers mois suivant le traitement et un bilan biologique comprenant la Numération Formule Sanguine, les plaquettes, la protéine C-réactive et le cholestérol LDH.

4.2.2. Pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®).

Le traitement par pentamidine diséthionate ne comporte aucune contrainte.

Ce traitement est réalisé à raison de 10 perfusions à la posologie de 4 mg/kg en faisant une perfusion un jour sur deux. En parallèle, on effectuera :

- Un suivi des fonctions rénale et pancréatique,
- Un bilan biologique avec Numération Formule Sanguine (NFS), plaquettes et glycémie.

La prophylaxie secondaire consistera ici en une perfusion de pentamidine diséthionate tous les 15 jours ou tous les mois avec suivi de la NFS et des plaquettes et réalisation d'une PCR sur sang total chaque mois durant les trois premiers mois suivant le traitement.

5. Choix du traitement pour la patiente et évolution de la patiente dans le service.

Suite au premier incident, les médecins ont choisi de traiter la patiente par pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®). La patiente reçoit donc alors 10 perfusions de pentamidine diiséthionate à la posologie de 4 mg/kg/perfusion.

Au fil des perfusions, la patiente se plaint de douleurs au niveau de l'hypochondre gauche qui se révéleront être des micro-infarctus spléniques. La créatinine reste stable (entre 115 et 120 µmol/L). On note cependant une augmentation de la protéinurie à 2g par jour.

Après avis d'un néphrologue, on ajuste le traitement habituel de la patiente pour pallier aux effets indésirables du traitement de sa leishmaniose :

- Augmentation de la posologie du ramipril (Triatec®) à deux comprimés par jour,
- Remplacement de l'aténolol (Tenormine®) par du Bisoprolol (Cardensiel®),
- Ajout de dompéridone (Motilium®) pour pallier aux nausées.

En cours d'hospitalisation survient un épisode de septicémie à SAMS (*Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline) à point de départ cutané. Après traitement à la Cloxacilline (Orbénine®), l'évolution est favorable.

6. Synthèse de l'hospitalisation.

Synthèse de l'hospitalisation de la patiente : leishmaniose viscérale à *Leishmania infantum* chez une greffée rénale avec une bonne évolution sous pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®).

Le traitement de sortie de la patiente est le suivant :

| Médicament prescrit | posologie |
|--|-------------|
| Pravastatine (Elisor®) 20 mg | 0 – 0 – 1 |
| Ramipril (Triatec®) 5 mg | 1 – 0 – 1 |
| Amlodipine (Amlor®) 5 mg | 1 – 0 – 1 |
| Bisoprolol (Cardensiel®) 5 mg | 1 – 0 – 1 |
| Acide acétylsalicylique (Kardégic®) 160 mg | 0 – 1 – 0 |
| Sodium bicarbonate 1g | 1 – 1 – 1 |
| Esoméprazole (Inexium®) 20 mg | 0 – 0 – 1 |
| Dompéridone (Motilium®) 10 mg | 1 – 1 – 1 |
| Prednisolone (Solupred®) 5 mg | 1 – 0 – 1 |
| Mycophénolate mofétil (Cellcept®) 500 | 1 – 0 – 1 |
| Tacrolimus (Prograf®) | 2,5 – 0 – 2 |

7. Hospitalisation n°2 de la patiente : du 12/09/2011 au 14/09/2011.

7.1. Motif d'hospitalisation :

La patiente est hospitalisée pour un contrôle médullaire un mois après la fin du traitement de sa leishmaniose viscérale.

7.2. Examen clinique :

A ce jour et depuis la dernière hospitalisation :

- Pas de nouvel épisode fébrile,
- Disparition complète de l'asthénie,
- Régression de la splénomégalie.

7.3. Examens complémentaires :

Le bilan biologique révèle :

- Une leucopénie à 3 300/mm³,
- Une anémie normocytaire avec une hémoglobine à 9,4 g/l,
- Une normalisation des plaquettes à 177 000/mm³,
- L'absence de syndrome inflammatoire,
- Une fonction rénale stable avec une créatinine à 107 µmol/l.

Le résultat du myélogramme est négatif.

7.4. Evolution de la patiente dans le service :

Le néphrologue décide de mettre la patiente sous Erythropoïétine (Néorecormon®) à la posologie de 5 000 UI deux fois par semaine pour pallier l'anémie. Le reste du traitement de la patiente est inchangé.

8. Visite de contrôle du 17 Octobre 2011.

8.1. Etat général de la patiente :

La patiente est en forme. En revanche, elle présente des myalgies modérées et une sensation de picotements péri-buccaux qui sont causés par la légère hausse de la kaliémie.

8.2. Bilan biologique :

Le bilan biologique révèle :

- Une hémoglobine satisfaisante à 11,9g/100ml,
- Des leucocytes à 3 400 dont 1843 neutrophiles et 935 lymphocytes,
- Des plaquettes légèrement basses à 141 000/mm³,
- Des fonctions hépatique et rénale bonnes,
- Une légère élévation de la kaliémie avec un potassium à 5,5 mmol/l.

8.3. Résultats de la PCR :

La PCR réalisée lors de la dernière hospitalisation se révèle positive. Madame T. doit alors réaliser un contrôle de l'hémogramme une fois par mois durant les trois mois suivant afin de vérifier l'absence de récurrence de leishmaniose viscérale.

Il est prescrit à la patiente du (Kayexalate®) pour normaliser sa kaliémie à la posologie d'une cuillère-mesure par jour pendant trois jours puis une analyse sanguine sera pratiquée pour vérifier sa kaliémie deux jours plus tard.

En novembre 2011, un myélogramme de contrôle révèle chez la patiente la présence de leishmanies en faible quantité...

9. Récidive de la leishmaniose viscérale de la patiente en décembre 2011.

9.1. Anamnèse :

La patiente présente une splénomégalie fébrile et une pancytopénie (survenue, elle, fin novembre).

9.2. Examens :

La sérologie par réaction d'immunofluorescence est positive mais ce résultat dans le contexte, est peu contributif (valeur de la patiente à 1/320 ce qui représente la valeur limite inférieure de la positivité).

Le myélogramme réalisé révèle la présence de leishmanies, ce qui permet de conclure à une récidive de la leishmaniose médullaire.

9.3. Traitement :

Le traitement décidé pour la patiente est une série de 10 injections de pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®) supplémentaires.

9.4. Evolution au cours du traitement :

La patiente tolère bien le traitement malgré l'apparition :

- d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle qui sera rapidement corrigée par une hydratation intraveineuse en continu,
- et d'une hypomagnésémie corrigée par une simple supplémentation en magnésium.

9.5. A la fin du traitement :

A la fin du traitement, on note une régression complète de la fièvre et une amélioration de l'état général de la patiente. La pancytopénie de la patiente a également été corrigée avec des leucocytes à 4 900/mm³, une hémoglobine à 11,1 g/dl et des plaquettes à 198 000/mm³.

9.6. Décisions prises par l'équipe médicale :

Au vu de la récurrence de la pathologie et du terrain immunodéprimé de la patiente dû son traitement anti-rejet du greffon rénal, il est décidé par l'équipe médicale, de proposer à la patiente un traitement d'entretien au long cours par pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®) dont le protocole est le suivant :

- La pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®) sera administrée à raison d'une injection toutes les deux semaines à la posologie de 4mg/kg, dans 100 cc de solution de glucose à 5%. L'injection sera réalisée en intraveineuse lente sur deux heures,
- Avant chaque injection, le bilan pré-thérapeutique suivant devra être réalisé : numération de la formule sanguine, plaquettes, glycémie veineuse, ionogramme, créatinine, magnésémie, bilan hépatique (transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines) et électrocardiogramme (ECG),
- Chaque mois, une PCR sur prélèvement de sang périphérique sera effectuée.

10. Visite de contrôle du mois de février 2012.

En février 2012, la patiente continue son traitement au long cours de pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®) qui se passe bien.

L'équipe médicale décide alors d'espacer les perfusions de pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®) à une injection toutes les trois semaines au lieu d'une injection toutes les deux semaines avec, en parallèle, un maintien d'une surveillance accrue de l'hémogramme de la patiente.

L'équipe médicale proposera un arrêt du mycophénolate mofétil (Cellcept®) pour diminuer le risque d'invasion médullaire leishmanienne, mais cette solution étant trop risquée pour la patiente, elle ne sera pas retenue.

11. Avril 2012 : réalisation d'un myélogramme et d'une PCR.

Le résultat du myélogramme chez la patiente est négatif. L'équipe médicale en conclut donc une élimination des leishmanies au niveau de la moelle de la patiente.

En revanche, la PCR leishmanies réalisée sur le plasma de la patiente revient positive. On a donc encore la présence de leishmanies dans la circulation sanguine sans invasion médullaire.

12. Deuxième récurrence : hospitalisation du 26 avril au 2 mai 2012.

La patiente présente un nouvel épisode de pancytopenie. Cinq injections d'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) sont prescrites. Avec les aménagements proposés dans l'administration du produit, la patiente ne re-présente pas les effets secondaires qui étaient survenus lors de la première tentative de perfusion de ce produit. A la fin du traitement, la pancytopenie a totalement régressé. L'équipe médicale décide alors de diminuer la posologie du Cellcept® dans le but d'optimiser l'efficacité du traitement antileishmanien.

13. Visites de contrôle.

13.1. Juin 2012.

La patiente est en bon état général. Ses deux hémogrammes de contrôle intermédiaire sont normaux.

Une sixième et dernière perfusion d'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) est alors programmée ainsi que des prélèvements pour une nouvelle sérologie et une PCR sanguine.

Les résultats des sérologies et PCR reviennent négatifs. Il est alors décidé d'interrompre le traitement d'entretien au long cours par pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®).

13.2. Juillet 2012.

La patiente est en bon état général. Devant l'état d'immunodépression de la patiente (via son traitement anti-rejet), il est cependant décidé, par précaution, de réaliser une injection mensuelle de pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®) en prévention d'une récurrence de la leishmaniose viscérale.

13.3. Octobre 2012.

La patiente a reçu chaque mois depuis début juillet une cure de pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®).

La patiente est en bon état général. Le bilan biologique est bon et la PCR leishmaniose revient négative. Il est donc décidé d'espacer les perfusions de pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®) à une injection toutes les six semaines au lieu d'une injection par mois.

13.4. Février 2013.

La patiente effectue toutes les six semaines ses perfusions de pentamidine diiséthionate (Pentamidine®) avec une bonne tolérance. L'état général de la patiente est bon, ainsi que ses bilans biologiques. L'immunologie parasitaire de la leishmaniose et la PCR leishmaniose sont négatives.

L'équipe médicale décide d'espacer les cures de pentamidine diiséthionate (Pentacarinat®) à une injection tous les deux mois.

13.5. Juin 2013.

Devant le bon état général de la patiente et l'absence de récurrence de la pathologie, l'équipe médicale décide d'interrompre les perfusions de pentamidine diséthionate (Pentacarinat®).

14. Hospitalisation de la patiente du 1 octobre au 18 octobre 2013 pour rejet aigu humoral.

14.1. Anamnèse.

La patiente est hospitalisée pour le traitement d'un rejet aigu humoral mis en évidence devant :

- Une dégradation de sa fonction rénale,
- L'apparition d'une protéinurie,
- La mise en évidence d'anticorps anti-donneur circulants (DSA anti-DQ5) par biopsie du greffon.

14.2. Traitement reçu par la patiente.

Le traitement reçu par la patiente est allégé, de par le fait de ses antécédents de leishmaniose viscérale.

Le médecin lui prescrit 8 séances de plasmaphérèse ainsi que 3 perfusions d'une solution d'immunoglobulines humaines normales (Clairyg®) : la première à la posologie de 100 mg/kg, les deux suivantes à la posologie d'1g/kg/j.

14.3. Complications apparues durant le traitement de la patiente.

Durant le traitement du rejet aigu humoral surviennent chez la patiente :

- Un hématome fémoral gauche au niveau du point de ponction du cathéter fémoral,
- Un hématome spontané du muscle droit, secondaire à des troubles de la coagulation liés aux séances de plasmaphérèse.

14.4. Concernant la leishmaniose :

Il est prescrit chez la patiente :

- Un bilan hématologique tous les 15 jours,
- Une PCR leishmaniose mensuelle (les résultats des différentes PCR réalisées sont toujours restés négatifs).

14.5. Traitement de sortie de la patiente.

| Médicament prescrit | Posologie | Propriété |
|---|---|--|
| Amlodipine (Amlor®) 5mg | 0 – 0 – 1 | Inhibiteur calcique |
| Mycophénolate (Cellcept®) 250 mg | 1 – 0 – 1 | |
| Bisoprolol (Cardensiel®) 5mg | 1 – 0 – 1 | Bétabloquant |
| Esoméprazole (Inexium®) 20mg | 0 – 0 – 1 | Inhibiteur de la pompe à protons : anti-acide |
| Zolpidem (Stilnox®) 10mg | 0 – 0 – 0 – 1 | Hypnotique |
| Atorvastatine (Tahor®) 40mg | 0 – 0 – 1 | Statine : hypocholestérolémiant |
| Ramipril (Triatec®) 5mg | 1 – 0 – 1 | Inhibiteur de l'enzyme de conversion |
| Prednisone (Cortancyl®) 5mg | 1 – 0 – 0 | Corticoïde |
| Bicarbonate de sodium | 2 – 2 – 2 | |
| Triméthoprim + Sulfaméthoxazole (Bactrim®) 400mg/80mg | 1 – 0 – 1 | Antibiotique |
| Tacrolimus (Prograf®) 1mg | 1 – 0 – 1 | Immunosuppresseur : inhibiteur de la calcineurine |
| Valganciclovir (Rovalcyte®) 450mg | 1 comprimé un jour sur deux le matin | Antiviral |
| Acide alendronique | 1 comprimé par semaine le | Prévention de l'ostéoporose |

| | | |
|---|---|---|
| (Fosamax®) 70mg | matin | pouvant être induite par la corticothérapie au long cours |
| Acide acétylsalicylique (Kardégic®) 160mg | A reprendre dans 5 jours | Antiagrégant plaquettaire |
| Alprazolam (Xanax®) 0,25 mg | Maximum 2 comprimés par jour si anxiété | Anxiolytique |
| (Uvedose®) 1 million UI | 1 ampoule tous les 15 jours | Vitamine D |
| Erythropoïétine (Néorecormon®) 5 000 UI | 1 injection tous les 15 jours | Traitement de l'anémie |
| Paracétamol (Doliprane®) 1g | Maximum 4 comprimés par jour | Antalgique de pallier 1 |

15. Consultation standard : novembre 2013.

La patiente est en bon état général avec une régression quasi complète des hématomes. Les PCR leishmanies reviennent toutes négatives (10).

3^{ème} partie : discussion.

1. Choix du sujet.

Le sujet de cette thèse concerne une patiente greffée rénale immunodéprimée qui va être prise en charge pour le traitement d'une leishmaniose viscérale.

Le choix particulier de ce sujet réside en deux points :

- ✓ Malgré sa nette recrudescence et le fait qu'elle représente la deuxième cause de mort par maladies parasitaires derrière le paludisme, la leishmaniose viscérale est une maladie trop peu connue à l'heure actuelle par la population européenne,
- ✓ Du point de vue de la littérature, la plupart des publications européennes ou nord-américaines évoquent la leishmaniose viscérale chez les personnes immunodéprimées VIH+ mais les publications sont rares voire quasi inexistantes dans le contexte de l'immunodéprimé greffé rénal.

2. Choix de la patiente.

2.1. L'état d'immunodépression de la patiente.

La patiente choisie pour cette étude de dossier a un passé médical lourd, notamment sa greffe rénale qui est à l'origine de son traitement immunosuppresseur actuel (cf. partie 2 paragraphe 1.3.2).

Son immunodépression permanente entre donc en grande partie dans les décisions prises par l'équipe médicale pour la prise en charge de sa leishmaniose viscérale.

2.2. Une immunodépression particulière.

La patiente se trouve en immunodépression permanente mais présente, en plus, une immunodépression particulière pour notre étude.

La plupart des données que nous avons dans la littérature concernant la prise en charge des patients immunodéprimés atteints de leishmaniose viscérale concerne des patients VIH positifs. Ici, notre patiente est immunodéprimée de par sa greffe rénale, ce qui est un tout autre état d'immunodépression.

En effet, en plus de son immunodépression, un autre facteur est à prendre en compte pour la prise en charge de sa leishmaniose viscérale ; son greffon (rein).

Cela rend la prise en charge plus difficile car :

- ✓ Le greffon est un organe très sensible et il faut le protéger pour qu'il n'y ait pas de rejet de greffon suite à une réaction de la patiente à un traitement mis en place,
- ✓ Le rein représente l'organe majeur d'élimination des médicaments et des déchets de l'organisme. Son fonctionnement peut donc très vite être altéré par la moindre modification induite dans le corps humain (cf. partie 2 paragraphe 1.1).

3. Intérêt de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) chez notre patiente.

Comme vu précédemment (partie 3 : paragraphe 2), la patiente est une personne greffée rénale en état permanent d'immunodépression ayant contracté la leishmaniose viscérale lors d'un séjour en Corse.

Au vu de son dossier médical (partie 2 : paragraphe 4), la patiente est traitée par 10 injections de pentamidine diséthionate (Pentacarinat®). Ce traitement est moyennement toléré puisqu'un ajustement du traitement quotidien de la patiente sera nécessaire ; cette dernière souffrant de micro-infarctus spléniques.

Quatre mois plus tard, ce traitement sera réitéré suite à une récurrence de la pathologie. Pendant le traitement, la patiente développe une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle qui sera prise en charge. L'équipe médicale décide alors de mettre en place un traitement d'entretien au long cours pour optimiser les chances de guérison complète.

Malgré cette prophylaxie, la pathologie récidive une deuxième fois six mois plus tard. C'est alors que l'équipe médicale décide de traiter la patiente par amphotéricine B liposomale (Ambisome®), à raison de 5 injections qui seront parfaitement tolérées.

On note alors une guérison totale de la patiente sans aucune récurrence à ce jour³.

³ Courrier du Docteur Marie-Catherine RECEVEUR faisant foi en annexe.

4. Les données de la littérature : l'intérêt de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) dans le traitement de la leishmaniose viscérale.

4.1. « Introducing Single Dose Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Rural Bangladesh : Feasibility and Acceptance to Patients and Health Staff », Journal of Tropical Medicine, the 24th January 2014.

4.1.1. Sujet de l'étude.

Cet article discute d'une étude mise en place afin d'étudier la faisabilité et de l'acceptation des patients et des équipes médicales de l'introduction du traitement de la leishmaniose viscérale par Amphotéricine B liposomale (Ambisome®) dans les zones rurales du Bangladesh.

4.1.2. Mise en place de l'étude.

Pour cette étude, les patients atteints de leishmaniose viscérale ont été divisés en deux groupes qui recevront chacun une prise en charge différente de leur pathologie :

- ✓ Le premier groupe reçoit une injection unique intraveineuse d'Amphotéricine B liposomale (Ambisome®).
- ✓ Le deuxième groupe est traité par une prise per os de miltéfosine durant 28 jours.

La tolérance et l'efficacité des deux traitements ainsi que les avis des patients sont relevés pendant un mois.

4.1.3. Résultats de l'étude.

4.1.3.1. Tolérance des différents traitements par les deux groupes :

Pour le groupe de patients traités par amphotéricine B liposomale, on relève par rapport au groupe traité par miltéfosine :

- ✓ Une disparition rapide de la fièvre,
- ✓ Une nette diminution de l'importance et de la fréquence des effets indésirables (nausées, vomissements, douleurs abdominales), ainsi que l'absence totale de diarrhées contrairement au deuxième groupe,
- ✓ Un retour rapide à un état général normal (2,48 jours contre 17,58 jours),
- ✓ Et donc une reprise plus rapide du travail (2,72 jours contre 52,82 jours).

4.1.3.2. Du point de vue des patients :

La totalité des patients ayant reçu l'injection d'amphotéricine B liposomale recommandent le traitement contre 45,5% des patients ayant pris quotidiennement la miltéfosine sur un mois.

4.1.4. Synthèse de l'étude.

Même si la mise en place du traitement de la leishmaniose viscérale par amphotéricine B liposomale au Bangladesh représente plusieurs difficultés (formation des équipes, adaptation des locaux, ...), le corps médical, au vu des résultats obtenus, a décidé de choisir l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) comme traitement de première intention de la leishmaniose viscérale (11).

4.2. « Challenges in the Therapy of Visceral Leishmaniasis in Brazil : A Public Health Perspective. », Journal of Tropical Medicine.

4.2.1. Sujet de l'étude.

Cet article compare l'efficacité de différents traitements connus pour la leishmaniose viscérale afin de déterminer lequel doit être mis en place en première intention dans le but d'obtenir un maximum de protection des habitants des pays défavorisés. L'article porte plus particulièrement sur le Brésil.

4.2.2. Discussion sur les trois options thérapeutiques possibles et déjà utilisées.

4.2.2.1. Les antimoiines pentavalents.

Les antimoiines pentavalents ont été utilisés durant des années au Brésil comme dans de nombreux pays. Néanmoins, ils sont la cause d'une forte augmentation du taux de résistance parasitaire.

De par les résultats énoncés dans l'article, les antimoiines pentavalents sont surtout efficaces sur les cas modérés de leishmanioses viscérales. Pour les cas sévères, leur taux de réussite n'est qu'à 60 %. Ils présentent également deux inconvénients majeurs :

- ✓ ils sont inutilisables durant la grossesse, chez les immunodéprimés ainsi que les personnes VIH positives,
- ✓ Ils sont responsables de nombreux cas de toxicités cardiaque, hépatique et pancréatique.

Ils ne sont donc plus que rarement utilisés aujourd'hui.

4.2.2.2. L'amphotéricine B deoxycholate.

Les taux de réussite de traitement par l'amphotéricine B deoxycholate sont très bons. L'étude montre cependant qu'elle est la cause de néphrotoxicité chez presque 50% des patients traités avec ; ce qui lui confère une administration toute particulière, à savoir, une administration par perfusion extrêmement lente.

L'amphotéricine B deoxycholate reste cependant jusqu'en 2013 le traitement de première intention pour la prise en charge des cas sévères de leishmaniose viscérale.

4.2.2.3. L'amphotéricine B liposomale (Ambisome®).

L'étude montre, comme l'article précédent (cf. partie 3 paragraphe 3.1.3.1), que le traitement par amphotéricine B liposomale n'induit que très peu d'effets indésirables et que l'intensité et la durée de ces derniers sont nettement inférieures aux autres traitements.

L'intérêt majeur également énoncé est le fait qu'elle est efficace dès la première injection dans 90% des cas (tous cas confondus : immunodépression, co-infection avec le VIH, hypoalbuminémie...).

4.2.3. Synthèse de l'étude.

Depuis septembre 2013, de par son intérêt majeur, l'amphotéricine B liposomale est fortement recommandée comme traitement de première intention pour la prise en charge des leishmanioses viscérales au Brésil, et surtout chez les cas sévères (immunodépression, co-infection avec le VIH, grossesses, rechutes avec les autres traitements...) (12).

4.3. « Visceral leishmaniasis after renal transplantation : report of 4 cases in northeastern Brazil ».

4.3.1. Sujet de l'étude.

Cet article traite de 4 cas de patients greffés rénaux ayant contracté la leishmaniose viscérale et de la réponse de chacun au traitement.

4.3.2. Enoncés des 4 cas de patients et du traitement instauré.

4.3.2.1. Premier cas.

Le premier patient est un homme de 42 ans, transplanté rénal ayant pour traitement immunosuppresseur le tacrolimus (Prograf®), le mycophénolate mofétil (Cellcept®) et la prednisone (Cortancyl®).

Cinq mois plus tard, il est hospitalisé pour fièvre, anorexie, diarrhées et asthénie durant depuis plus de deux semaines. Après examens cliniques puis biologiques, le diagnostic de leishmaniose viscérale est posé et confirmé par la positivité du myélogramme.

Le patient est alors traité par amphotéricine B liposomale (Ambisome®), choisie de par sa fonction rénale fragile, à la posologie de 4mg/kg/jour pendant cinq jours. Après la seconde injection d'amphotéricine B liposomale (Ambisome®), la fièvre disparaît et on note déjà un retour à un état général normal. A la fin du traitement, le patient est guéri et ne connaît aucune rechute.

4.3.2.2. Deuxième cas.

Il s'agit d'un homme de 52 ans greffé rénal dont le traitement immunosuppresseur de départ est l'association de cyclosporine (Néoral®), mycophénolate mofétil (Cellcept®) et prednisone (Cortancyl®). La cyclosporine induisant des scléroses rénales chez le patient, elle est ensuite remplacée par le tacrolimus.

Trois ans après sa greffe rénale, le patient est hospitalisé pour pâleur, ictère et hépatosplénomégalie et insuffisance rénale aigüe. Après réalisation des examens médicaux nécessaires, le diagnostic de leishmaniose viscérale est posé.

Le patient est également traité par amphotéricine B liposomale (Ambisome®) à la posologie de 4mg/kg/j pendant cinq jours et son traitement immunosuppresseur est suspendu.

Un myélogramme de contrôle un mois plus tard révèle une rechute de la pathologie. On note également une septicémie et une aggravation de la fonction rénale.

Le patient est alors mis sous antibiothérapie (vancomycine, aztreonam (Azactam®) et meropenem (Meronem®)) et le traitement par amphotéricine B liposomale (Ambisome) est prolongé deux semaines de plus. On débute également l'hémodialyse.

On observe alors une normalisation de la fonction rénale du patient sans lésions et une guérison de sa leishmaniose viscérale.

4.3.2.3. Troisième cas.

Dans le troisième cas rapporté, une femme de 37 ans est greffée rénale après avoir été hémodialysée pendant 30 mois. Le traitement immunosuppresseur comporte le tacrolimus (Prograf®), la prednisone (Cortancyl®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®).

Trois mois après la greffe rénale, la patiente déclare un diabète. L'équipe médicale décide de remplacer la prednisone (Cortancyl®) par le deflazacort (Calcort®) et d'instaurer un traitement par insuline pour le diabète. La patiente ne répondant pas à l'insuline, cette dernière est remplacée par le glimépiride (Amarel®) qui sera par la suite arrêté, le diabète répondant bien aux mesures hygiéno-diététiques seules.

Trois ans après sa greffe, la patiente souffre de fièvre sans frissons, d'asthénie et d'anorexie importantes. Après quelques recherches, l'hypothèse d'une infection bactérienne est posée et la patiente est mise sous lévofloxacine (Tavanic®). N'ayant pas d'amélioration, on effectue une biopsie de la rate qui permet le diagnostic de leishmaniose viscérale.

La patiente est traitée par amphotéricine B liposomale (Ambisome®) à la posologie de 4 mg/kg/jour pendant 5 jours. Au cours du traitement, on note un retour à la normale de l'état général de la patiente et une guérison sans récurrence.

4.3.2.4. Quatrième cas.

Dans ce dernier cas, un homme de 49 ans est greffé rénal après 17 mois d'hémodialyse. Son traitement immunosuppresseur est ici aussi composé de tacrolimus (Prograf®), mycophénolate mofétil (Cellcept®) et prednisone (Cortancyl®).

Huit mois plus tard, il est hospitalisé pour fièvre sans frissons, diarrhées, douleurs abdominales, anorexie et asthénie. Après examens cliniques et biologiques puis myélogramme, l'équipe médicale pose le diagnostic de leishmaniose viscérale avec insuffisance rénale aiguë.

Le patient est traité par amphotéricine B liposomale (Ambisome®) à la posologie de 4 mg/kg/jour pendant 5 jours.

Un mois plus tard, il récidive. Il est à nouveau traité par amphotéricine B liposomale (Ambisome®) durant 10 jours (au lieu des 5 habituels). Le patient retrouve alors un état normal et ne connaît plus aucune récurrence par la suite.

4.3.3. Synthèse de l'étude.

Pour trois cas sur les quatre rapportés, les patients souffrent d'insuffisance rénale aiguë mise en évidence lors de la leishmaniose viscérale.

Pour chaque patient, le traitement choisi est l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) car :

- ✓ Son taux de réussite est très élevé,
- ✓ On note un très faible risque de rechute,
- ✓ Il est particulièrement adapté car les patients présentent des fragilités rénales (les autres traitements étant néphrotoxiques).

Selon l'OMS :

- ✓ Une injection d'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) à 7,5 mg/kg permet un taux de réussite du traitement de la leishmaniose viscérale de 90%,
- ✓ Pour des doses variant de 10 à 20 mg/kg en dose totale, on observe des taux de réussite supérieurs à 95%,
- ✓ Si un patiente rechute, le traitement par amphotéricine B liposomale (Ambisome®) doit être prolongé mais une seconde prophylaxie ne doit pas être utilisée (13).

Conclusion.

L'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) représente un intérêt majeur dans le traitement de la leishmaniose viscérale chez les sujets immunodéprimés car :

- Les effets indésirables engendrés par le traitement sont nettement inférieurs par rapport aux autres traitements. Le traitement est donc mieux toléré et la médication pour pallier ces effets indésirables est faible ; ce qui représente un intérêt majeur car les personnes immunodéprimées ont déjà une polymédication importante et donc non-négligeable.
- L'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) est plus efficace, à ce jour, que les autres traitements de la leishmaniose viscérale puisque :
 - o Son efficacité commence dès la première injection,
 - o Le taux de réussite est l'un des meilleurs (90 voire 95 % selon la posologie décidée),
 - o Le taux de récurrence de la pathologie, suite à ce traitement, est extrêmement faible.

Malgré quelques difficultés rencontrées au départ de sa prise en charge, nous pouvons donc dire notre patiente a pu bénéficier de l'un des meilleurs traitements voire du meilleur traitement de la leishmaniose viscérale disponible à l'heure actuelle sur le marché.

Bibliographie

1. **GENTILINI.M, CAUMES.E, DANIS.M, RICHARD-LENOBLE.D, BEGUE.P, TOUZE.J-E, KEROUEDAN.D.** *Médecine tropicale, 6ème édition.* . s.l. : Médecine Sciences Publications/Lavoisiers, 2010-2012. ISBN : 2257203968.
2. **Christian., RIPERT.** *Epidémiologie des maladies parasitaires.* s.l. : Ted & Docs Editions, 1996. p. 393 pages. ISBN : 2743000767.
3. **NOZAI.S-J-P, DATRY.A, DANIS.M.** *Traité de parasitologie médicale.* Paris : Edition Pradel, 1996. p. 817. URL : http://www.unitheque.com/Livre/editions_pradel/Traite_de_parasitologie_medicale-1539.html. ISBN : 2907516647.
4. **PILLY.E, CMIT.** *Maladies infectieuses et tropicales.* 24ème édition. s.l. : CMIT Alinéa Plus, 2013. p. 948. URL : http://www.unitheque.com/Livre/cmit_alinea_plus/E.PILLY___Maladies_infectieuses_et_tropicales_2014-66265.html. ISBN : 2916641572.
5. **Montpellier, CHU de.** *Les leishmanies.* . 2010. URL : www.parasitologie.univ-montp1.fr/leish2.jtm.
6. *Leishmania infantum sous forme amastigote.* **DESJEUX.P, DEDET.JP.** 248*267, 2010. URL : <http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.parasitologie.univ-montp1.fr%2Fimages%2Fleish1.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.parasitologie.univ-montp1.fr%2Fleish2.htm&h=267&w=248&tbid=4G4McotUBQ9jRM%3A&zoom=1&docid=e9W-VRGvFc3A4M&ei=chC9VMXpK8>.
7. *Leishmania infantum sous forme promastigote.* **DESJEUX.P, DEDET.JP.** 324*209, 2010. URL : <http://www.parasitologie.univ-montp1.fr/images/leish2.jpg>.
8. *Cycle évolutif des leishmanies.* . **Mosser.M, Alexander.J.da silva, CDC.** URL : <http://www.dpd.cdc.gov/>.
9. —. **CDC, ALENXENDER.J da silva, MOSSER.M.** 250*188, URL : <http://www.dpd.cdc.gov/>.
10. **OMS, Centre des médias.** *Leishmanioses, Aide-mémoire.* . 2014. Aide-mémoire n°375. URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/fr/>.
11. *Le phlébotome.* . 371*416, URL : <http://leishmaniose.forumgratuit.org/t25-le-phlebotome>.
12. *Cycle de vie du phlébotome.* . 422*300, URL : http://123conseils.free.fr/rubriques.php?id_rubrique=30.

13. **DEDET.J-P.** *Parasitoses internes : leishmanioses.* . 2012. . URL : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Lyon_Bonijol_Walchshofer_Parasitoses/co/leishmaniose.html.
14. *Structure chimique de la molécule d'amphotéricine B liposomale.* **RAWLINGS, BERNARD.** 250*106, URL : http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww2.le.ac.uk%2Fdepartments%2Fchemistry%2F2009-images%2F2009-staff-images%2Fcopy_of_AmphotericinB_BJR.jpg%2Fimage&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww2.le.ac.uk%2Fdepartments%2Fchemistry%2Fpeople%2Facademic-staf.
15. **Collectif.** *VIDAL, le dictionnaire.* 91^{ème} édition. s.l. : VIDAL, 2015. p. 3356. Avec plus de 4600 spécialités et 4000 produits de parapharmacie pour cette 91^e édition, le Dictionnaire VIDAL constitue l'ouvrage indispensable des professionnels de Santé dans le cadre de leur pratique quotidienne.. ISBN : 2850912069.
16. *Structure chimique de la molécule de pentamidine diséthonate.* 1898*551, URL : <http://www.stabilis.org/images/Molecules/Molecule.347.jpg>.
17. *Structure chimique de la molécule d'antimoniote de méglumine.* 1309*543, URL : <http://www.intechopen.com/source/html/46398/media/image3.png>.
18. **collectif.** *Rapport médial de la patiente.* . Hôpital Saint-André, Bordeaux : s.n., 2011 à 2014.
19. *"Introducing Single Dose Liposomal Amphotericin B for the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Rural Bangladesh : Feasibility and Acceptance to Patients and Health Staff."* **MAINTZ.E, HASSAN.M, HUDA.M, GHOSH.D, HOSSAIN.M, ALIM.A, KROEGER.A, ARANA.B, MONDAL.D.** Janvier 2014, Journal of tropical medicine., p. 7. URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2014/676817>. ISSN : Article ID 676817.
20. *"Challenge in the Therapy of Visceral Leishmaniasis in Brazil : A Public Health Perspective."* **CARVALHO DE MELO.E, MAGNO CASTELO BRANCO FORTALEZA.C.** 2013, Journal of tropical medicine. , Vol. 2013, p. 5. URL : <http://dx.doi.org/10.1155/2013/319234>. ISSN : article ID 319234.
21. *"Visceral leishmaniasis after renal transplantation : report of 4 cases in northeastern Brazil."* **OLIVEIRA.R.A, SILVA.S, CARVALHO.V.P, COUTINHO.A.F, PINHEIRO.F.G, LIMA.C.G, LEANDRO JUNIOR, DAHER.E.F.** s.l. : Wiley Periodicals, Transplant Infectious Disease, 2008. ISSN : 1398 - 2273.

Table des illustrations

| | |
|---|----|
| FIGURE 1 : <i>LEISHMANIA INFANTUM</i> SOUS FORME PROMASTIGOTE..... | 16 |
| FIGURE 2: <i>LEISHMANIA INFANTUM</i> SOUS FORME AMASTIGOTE. | 17 |
| FIGURE 3 : CYCLE EVOLUTIF DES LEISHMANIES CHEZ L'HOMME (HOTE) ET CHEZ LE PHLEBOTOME (VECTEUR). 19 | |
| FIGURE 4 : LE PHLEBOTOME. | 23 |
| FIGURE 5 : CYCLE DE VIE DU PHLEBOTOME (INSECTE VECTEUR)..... | 24 |
| FIGURE 6 : STRUCTURE CHIMIQUE DE L'AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE. | 35 |
| FIGURE 7 : STRUCTURE CHIMIQUE DU PENTAMIDINE DISETHIONATE..... | 40 |
| FIGURE 8 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA MOLECULE D'ANTIMONIATE DE MEGLUMINE..... | 43 |

Lexique.

Adénopathie : terme scientifique désignant l'hypertrophie d'un ganglion lymphatique.

Agranulocytose : état anormal se caractérisant par la disparition aiguë et sélective de la lignée des granulocytes (l'un des types de globules blancs) dans le sang.

Amphiphile : une espèce chimique est dite amphiphile lorsqu'elle possède à la fois un groupe hydrophobe (qui n'aime pas l'eau) et un groupe hydrophile (qui a une affinité particulière avec l'eau).

Amphotère : qui agit à la fois comme un acide et comme une base.

Anaphylactoïde (réaction) : réaction allergique ne nécessitant pas les anticorps IgE.

Asthénie : terme médical utilisé pour définir une fatigue physique.

Autochtone : qui est issu du lieu même où la pathologie se manifeste.

Bradycardie : diminution du rythme cardiaque en- dessous des valeurs normales.

Bilharziose : maladie parasitaire due à un ver hématophage, le schistosome. Egalement appelée schistosomose ou maladie des nageurs.

Bilirubinémie : terme désignant le taux de bilirubine présent dans le sang.

Calcémie : terme désignant le taux de calcium présent dans le sang.

Céphalée : autre terme désignant une migraine.

Clairance : capacité de l'organisme ou d'un organe à éliminer une substance après qu'elle ait atteint la circulation générale.

Créatininémie : terme désignant le taux de créatinine présent dans le sang. Rend compte de l'activité rénale du patient.

Cycle selvatique : se dit d'un cycle passant par des animaux sauvages (selvatique vient du latin « selva » qui signifie « forêt »).

Cycle synanthropique : se dit d'un cycle reliant certains animaux non domestiques avec les humains à proximité desquels ils vivent.

Drépanocytose : maladie héréditaire caractérisée une altération de l'hémoglobine.

Dysérythropoïèse : anomalie de la maturation des érythroblastes au niveau de la moëlle osseuse, entraînant une insuffisance de production des érythrocytes (globules rouges), et une anémie arégénérative.

Dyspnée : difficulté respiratoire.

Epandage : technique agricole consistant à répandre divers produits sur des zones cultivées, forêts, voies ferrées, marais... .

Epistaxis : saignement de nez.

Fongicide : se dit d'une substance conçue pour éliminer les champignons (fungi).

Hématophage : qui se nourrit de sang.

Hépatosplénomégalie : association d'une augmentation de volume du foie (hépatomégalie) et de la rate (splénomégalie).

Hémodialyse : méthode d'épuration du sang par la création d'un circuit de circulation extracorporelle et son passage dans un dialyseur. Très utilisée pour les insuffisances rénales sévères.

Hypergammaglobulinémie polyclonale : taux anormalement élevé de plusieurs types de gammaglobulines (fraction de protéines appartenant à la famille des immunoglobulines) dans le sang.

Hypochromie : se dit lorsque les globules rouges observés au microscope après coloration au MGG apparaissent pâles (caractéristique d'une anémie ferriprive ou d'une thalassémie).

Ictère : coloration jaune de la peau et des muqueuses due à l'accumulation de bilirubine (pigment issu de la destruction de l'hémoglobine présent dans la bile et en faible quantité dans le sérum).

Immunodépression : caractérise un état dans lequel une personne voit ses défenses immunitaires affaiblies.

Incidence : l'incidence d'une pathologie est une mesure du risque pour un individu de contracter cette pathologie pendant une période donnée. L'incidence et la prévalence, qui mesure la part de la population atteinte par la pathologie à un moment donné, sont les deux indicateurs les plus utilisés en épidémiologie pour évaluer la fréquence et la vitesse d'apparition d'une pathologie.

Leucopénie : baisse du nombre de globules blancs totaux (leucocytes) dans le sang (moins de 4 000 éléments par millimètres cube).

Liposome : vésicule artificielle formée par des bicouches lipidiques concentriques, emprisonnant entre elles des compartiments aqueux.

Magnésémie : terme désignant le taux de magnésium présent dans le sang.

Mésentérique : qui appartient au mésentère (tube étroit qui assure la liaison entre la paroi de l'abdomen et l'iléon et le jéjunum de l'intestin grêle).

Myalgie : terme désignant une douleur musculaire.

Myélogramme : examen hématologique permettant l'étude de la moelle osseuse.

Néphrotoxique : néfaste pour le bon fonctionnement du rein.

Normochrome : se dit d'une anémie lorsque la concentration globulaire en hémoglobine est normale.

Normocytaire : se dit d'une anémie lorsque le volume globulaire moyen (valeur biologique tenant compte de la taille des globules rouges) est normal.

Œdème de Quincke : gonflement rapide de la peau, des muqueuses et des tissus sous-muqueux.

Pancytopenie : réduction des éléments sanguins des trois lignées : globules rouges, globules blancs et plaquettes en-dessous des valeurs de référence.

Parasitose : terme désignant l'ensemble des affections pouvant conduire à des maladies dues à des parasites.

Plasmaphérese : prélèvement du plasma sanguin.

Polynévrite : atteinte du système nerveux entraînant une dégradation de la myéline (substance grasse formant la gaine des cellules nerveuses : neurones) du système nerveux périphérique.

Purpura : lésion hémorragique de la peau ou des muqueuses, de couleur rouge à pourpre, ne s'effaçant pas à la vitropression due à une extravasation (passage anormal hors de son canal adducteur) de sang dans le derme.

Rétropéritoine : partie de l'abdomen en arrière de la cavité péritonéale.

Saburrale : terme qualifiant la langue lorsqu'elle est recouverte d'un enduit blanchâtre et épais.

Septicémie (sepsie) : syndrome d'infection générale et grave de l'organisme par des germes pathogènes se traduisant par une bactériémie (présence de bactéries vivantes dans le sang) associée à un syndrome de réponse inflammatoire systémique.

Sérologie : étude des sérums et des variations ou modifications de leurs propriétés au cours des pathologies.

Tachycardie : augmentation du rythme cardiaque.

Thalassémie : forme d'anémie héréditaire associée à une hémoglobinopathie (défiance dans la synthèse d'une ou plusieurs des quatre chaînes formant l'hémoglobine des globules rouges).

Thrombopénie : diminution du nombre de plaquettes en dessous du seuil de 150 000 plaquettes par millimètre cube.

Uricémie : terme désignant le taux d'acide urique dans le sang.

Zoonotique : qui se transmet de l'animal à l'homme ou inversement.

Abréviations utilisées.

ADN : Acide DésoxyriboNucléique.

ALAT : Alanine Amino Transférase.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ARN : Acide Ribonucléique.

ASAT : ASpartate Amino Transférase.

CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

CRP : Protéine C-Réactive.

ECG : ElectroCardioGramme.

IgG : Immunoglobuline G.

LCPK : Leishmaniose Cutanée Post- Kala-Azar.

LDH : LacticoDésHydrogénase.

MGG : May-Grünwald-Giemsa.

NFS : Numération Formule Sanguine.

PCR : Réaction en Chaîne par Polymérisation.

SAMS : Staphylocoque A Sensible à la Méricilline.

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

Serment de Galien

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 instruite 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.