

## Thérapeutique des Leishmanioses : Institut Pasteur, Paris, 19 novembre 2008

Janvier F

Service de biologie médicale, Hôpital d'Instruction des Armées Bégin, St Mandé, France.

*Med Trop* 2008; **68** : 584-585

Cette journée thématique, était organisée par la Société de Pathologie Exotique (SPE) présidée par le Pr Ambroise-Thomas et orchestrée par le Pr Dedet, directeur du Centre National de Référence des leishmanies.

Après un hommage au Pr Michel Lebras, le Pr Dedet rappelait l'ampleur de ce fléau qui concerne deux millions de personnes par an dans 88 pays et abordait les problèmes thérapeutiques posés par la co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et par l'importance des résistances aux antimoniés, notamment dans l'Etat de Bihar en Inde et dans le foyer méditerranéen. Cette parasitose complexe dont le polymorphisme clinique résulte de la diversité des espèces et des types de réponse immune, nécessite une approche multidisciplinaire : parasitologique pour l'exploration et l'identification des différentes espèces, épidémiologique pour la compréhension et la description des différents modes et foyers de transmission et clinique pour une prise en charge optimale des patients. Le traitement de ces différentes formes cliniques demeure difficile en 2008. L'efficacité variable des molécules disponibles, leurs différentes voies d'administration et leur mauvaise tolérance sont sources de difficultés pour le prescripteur. L'objectif de cette journée était donc de faire le point sur les avancées thérapeutiques et les usages courants en France.

Le Pr Marty (Service de Parasitologie-Mycologie, CHU Nice) présentait ensuite les stratégies diagnostiques appliquées dans son service. Pour la leishmaniose cutanée (LC), le western-blot a été intégré de façon inhabituelle, dans la démarche diagnostique, avant la biopsie du fait de sa bonne valeur prédictive négative, lui permettant ainsi d'exclure le diagnostic de LC

et d'éviter des prélèvements inutiles, notamment chez les enfants. Dans les leishmanioses viscérales (LV), la sérologie en immunofluorescence indirecte est le plus souvent positive (sauf sujets très immunodéprimés) et la recherche du parasite peut être obtenue par leucocentrifugation, culture voire PCR du sang périphérique.

L'aspect thérapeutique des LV était ensuite abordé par le Pr Gangneux (Service de Parasitologie-Mycologie, CHU Rennes) et le Pr Rosenthal (Service de Médecine Interne, CHU Nice) qui présentaient respectivement les drogues anti-leishmaniennes et les traitements de la LV à *L. infantum*. Dans cette forme de leishmaniose, 4 molécules sont utilisables :

- Les dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA) demeurent le traitement de référence préconisé par l'OMS. Leur prescription est cependant limitée en raison de leur toxicité et de la résistance croissante observée dans certains foyers.

- L'amphotéricine B ainsi que sa forme liposomale ont une bonne efficacité. La bonne tolérance de la forme liposomale et la courte durée de traitement (réalisé classiquement sur 10 jours mais possible sur 2 jours chez les enfants et les jeunes adultes) en font l'option thérapeutique de choix dans les pays riches. Chez les patients co-infectés par le VIH, l'efficacité des traitements antirétroviraux est nécessaire pour espérer une guérison clinique. Une charge virale élevée et un taux de lymphocytes CD4+ bas sont synonymes de rechute de LV. Chez ces patients, les deux problèmes actuels sont le suivi parasitologique à long terme et le schéma prophylactique. L'amphotéricine B liposomale semble être la molécule de choix en prophylaxie secondaire.

- La miltéfosine est le premier traitement disponible par voie orale. Mis sur le marché en Inde sous l'impulsion de l'OMS, cette molécule est très efficace, assez bien tolérée en dehors de troubles digestifs mais

expose à un risque tératogène ce qui en limite sa prescription à large échelle.

- Enfin, la paromomycine injectable, non disponible en Europe, est une molécule d'avenir car moins onéreuse à produire. Les essais de phase III ont confirmé son efficacité clinique.

La seconde partie de la matinée était consacrée aux stratégies thérapeutiques de la LC et de la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM).

Le Dr Lightburne (Service de Dermatologie, HIA Laveran – Marseille) présentait le protocole thérapeutique des LC contractées en Guyane, appliqué par le Service de Santé des Armées (SSA). La stratégie du SSA associe une détection, une déclaration épidémiologique systématique et un traitement précoce des patients par les médecins d'unités. L'identification parasitaire ne concerne cependant qu'environ 10% des cas, dont la majorité est due à *L. guyanensis*. L'expérience du SSA confirme l'efficacité de la pentamidine sur cette espèce (taux d'échec corrélé au délai de prise en charge) et sa meilleure tolérance quand elle est administrée par voie IV (absence de douleurs fessières et de rhabdomyolyse). Dans un nombre non négligeable de cas, la LC est due à *L. braziliensis*, agent réputé moins sensible aux sels de pentamidine et potentiellement pourvoyeur de LCM. L'OMS recommande l'utilisation de DPA en première intention. L'amphotéricine B sous forme liposomale pourrait constituer une alternative si l'expérience rapportée par l'auteur était confirmée (2 cas traités avec succès par un schéma classique en 6 injections soit une dose totale de 18mg/kg).

Concernant la LC à *L. major*, le Dr Buffet (Service de parasitologie-mycologie, CHU Pitié-Salpêtrière) détaillait les alternatives proposées en 2008 : le fluconazole par voie orale qui semble avoir une efficacité variable selon les auteurs, la photothérapie dynamique qui nécessite un équipe-

• Correspondance : janvierfred@hotmail.com

ment onéreux et enfin l'application de topiques à base d'aminosides. Les crèmes de 1ère et 2ème générations sont d'efficacité et de tolérance variables. Celles de 1ère génération, contenant du méthylbenzethonium sont plus efficaces que celles de 2ème génération n'en contenant pas mais provoquent plus fréquemment des réactions locales intenses. Un topique de 3ème génération, contenant de la paromomycine sans méthylbenzethonium (WR279396) a montré une certaine efficacité dans une étude de phase II en Tunisie. Une étude de phase III est en cours en Tunisie et en voie de mise en place en Guyane. La validité de ces essais permettrait de simplifier la prise en charge des LC de l'Ancien Monde et peut-être de faire une place aux traitements topiques dans les stratégies de traitement des LC du Nouveau Monde.

Le Dr Couppié (Service de Dermatologie, CHG de Cayenne – Guyane) présentait la grande expérience de son service dans le traitement des LC à *L. guyanensis* par la pentamidine, rappelait la propension de cette espèce à disséminer par voie lymphatique (constatée dans 40% des cas) et la possibilité certes exceptionnelle de voir survenir une forme cutanéomuqueuse (une observation récemment publiée dans *Médecine tropicale*). Il recommandait donc en première intention un traitement par voie générale et l'utilisation préférentielle de la pentamidine (efficacité d'une cure de l'ordre de 67 à 95% - essais peu nombreux et de niveau de preuve moyen) compte tenu des moins bons résultats des antimoniés sur cette espèce et de leurs nombreux effets secondaires. Pour toutes ces raisons et compte tenu de la taille du territoire et du caractère mobile des populations traitées (orpailleurs, immigrants), le Pentacarinat® est actuellement utilisé en Guyane avec un protocole de traitement minute IM (7 mg/kg).

La prise en charge thérapeutique des LC à *L. braziliensis*, abordée ensuite par le

Pr Dedet, est bien sûr différente. Le traitement de la lésion cutanée primaire s'impose du fait de la diffusion muqueuse potentielle de ce parasite. Sans un traitement bien conduit, une LCM peut survenir dans un délai variable (1 à 40 ans) et entraîner mutilation faciale et décès. Le traitement initial repose sur les DPA, avec un taux de guérison de 51% pour le stibogluconate de sodium (Pentostam®) et de 88% avec l'antimoniote de méglumine (Glucantime®). L'amphotéricine B désoxycholate est employée en seconde intention avec des doses cumulées de 1 à 3 g au prix d'une toxicité rénale. L'amphotéricine B liposomale et la miltefosine semblent, en dehors de leur coût, des alternatives de choix mais doivent être étudiées à plus grande échelle.

Durant la seconde partie de cette journée, le Dr Gérard, représentant de Sanofi-Aventis, abordait le thème des « maladies négligées » et de leur prise en charge par les groupes pharmaceutiques. Il rappelait l'implication de son groupe dans l'accès au médicament dans les domaines du paludisme, de la tuberculose, de la leishmaniose, de la maladie du sommeil, des vaccinations, des troubles neurologiques et psychiatriques. Le Dr Gérard exposait la stratégie visant à produire une même molécule à différents tarifs permettant ainsi de financer, par les pays riches, une molécule de qualité égale pour les pays les plus pauvres. A cet égard le Pr Ambroise-Thomas rappelait l'importance de la lutte contre la contrefaçon dans ces pays et la nécessité pour les industries pharmaceutiques de produire des molécules à bas prix pour ces régions frappées par ces fléaux sanitaires.

Le deuxième conférencier, le Dr Alvar, co-responsable avec le Dr Janin du programme de lutte contre la leishmaniose à l'OMS, abordait la stratégie de contrôle des leishmanioses dans le monde. Il s'agit

de la 9<sup>e</sup> pathologie infectieuse au niveau mondial avec une incidence de 2 millions de cas/an et un nombre de décès annuel estimé à 59 000. La stratégie de l'OMS repose sur la surveillance et le contrôle de cette pathologie en zones endémiques et épidémiques quelle que soit sa forme, viscérale ou cutanée. Pour réaliser ces actions, l'OMS apporte un soutien aux pays concernés en essayant de développer des plans nationaux de prise en charge reposant sur l'aide au diagnostic rapide de leishmaniose et de VIH, le contrôle vectoriel, l'éducation sanitaire et la mise en place de systèmes de surveillance épidémiologique. Dans la gestion des situations épidémiques, comme par exemple la LC urbaine à *L. tropica* en Afghanistan, l'OMS a pour objectif, le contrôle rapide de l'épidémie par la distribution massive de médicament, par la réalisation d'un document rédigé dans la langue locale, par la réhabilitation des laboratoires de biologie et par la mise en place d'une équipe de coordination nationale. Au-delà de ces actions nationales, le rôle de l'OMS est de favoriser la recherche et la diffusion rapide de molécules à bas prix et d'établir des recommandations internationales pour le contrôle. L'action de l'OMS est planifiée pour la période 2007-2010 avec la mise en place d'une « global task force » et d'un programme de contrôle international en 2010.

Pour conclure cette journée, une table ronde consacrée aux stratégies thérapeutiques permettait de recenser les différents protocoles réalisés en France et dans la littérature. Ces stratégies vont faire l'objet de réunions et de publications ultérieures par la SPE.

Au terme de cette journée enrichissante, on ne peut que féliciter la SPE pour l'organisation de ce type de séance thématique et espérer la programmation de nouvelles journées de travail. ■