

Mise au point et actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne

Changing patterns of disease and treatment of mediterranean visceral leishmaniasis

J.-P. Gangneux^{a, b}, S. Belaz^{a, b}, F. Robert-Gangneux^{a, b}.

^a Service de parasitologie-mycologie, CHU de Rennes, 2, rue Henri-Le-Guilloux, 35000 Rennes, France

^b Inserm U1085 IRSET, université Rennes 1, Rennes, France

Résumé

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires à transmission vectorielle observées sur tous les continents, à l'exception de l'Amérique du Nord et de l'Australie. Nous focaliserons ici sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne due à *Leishmania infantum* et dont l'incidence annuelle est estimée entre 1200 et 2000 cas. Son cycle biologique est zoonotique avec un réservoir animal essentiellement canin. Les récentes observations épidémiologiques sont rapportées ici, notamment la mise en évidence du portage humain asymptomatique et l'extension de la zone endémique de la leishmaniose canine. La prise en charge thérapeutique de la leishmaniose viscérale méditerranéenne du patient immunocompétent fait essentiellement appel à l'amphotéricine B liposomale. Le débat existe toujours sur la pertinence d'une prophylaxie secondaire ou des traitements itératifs à chaque rechute chez le patient co-infecté par le VIH.

Summary

Leishmaniasis are protozoan infections transmitted by the bite of the sandflies, widely reported except in North-America and Australia. Here, we focus on mediterranean visceral leishmaniasis due to *Leishmania infantum*, with an estimated annual incidence of 1200–2000 cases. Its biological cycle is zoonotic and mainly involves the canine reservoir. The recent epidemiological observations are reported here, particularly the asymptomatic carriage but also the extension of the canine enzooty. Regarding treatment of immunocompetent patients, the drug of choice for mediterranean visceral leishmaniasis is liposomal amphotericin B. In case of HIV-*Leishmania* co-infection, the interest of secondary prophylaxis is still in debate.

Mots clés

- Leishmaniose viscérale;
- *Leishmania infantum*;
- Leishmaniose canine;
- Portage asymptomatique;
- Amphotéricine B liposomale

Keywords

- Visceral leishmaniasis;
- *Leishmania infantum*;
- Canine leishmaniasis;
- Asymptomatic carriage;
- Liposomal amphotericin B

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires à transmission vectorielle observées sur tous les continents, à l'exception de l'Amérique du Nord et de l'Australie. D'après les données de l'Organisation mondiale de la santé, 350 millions de personnes, soit 6 % de la population mondiale, sont exposées à ce risque infectieux dans un total de 98 pays. Il est estimé que près de 500 000 nouveaux cas de leishmanioses viscérales (LV) sont observés par an dans le monde, et 1,5 million de leishmanioses cutanées et cutanéomuqueuses (Tableau 1) [1]. Elles constituent un véritable problème de santé publique en Inde, en Afrique du Nord, ou en Amérique du Sud. En Europe, les régions méditerranéennes sont des zones endémiques, avec plusieurs centaines de cas déclarés chaque année, notamment dans le Sud-France [2]. Les protozoaires du genre *Leishmania* responsables de LV sont *Leishmania infantum* et *Leishmania donovani*. Ils sont transmis à l'homme et/ou à l'animal par des insectes vecteurs de la famille des Psychodidae, les phlébotomes, des petits moucheron velus à activité nocturne qui piquent préférentiellement à la tombée du jour.

Tableau 1.

La leishmaniose viscérale en quelques chiffres clés.

Dans le monde	500 000 nouveaux cas par an dans 98 pays 90 % des cas en Inde, Bangladesh, Soudan, Sud-Soudan, Brésil et Éthiopie 0,2 à 0,4 million de nouveaux cas par an
Sur le bassin méditerranéen	Incidence annuelle estimée : 1200 à 2000 cas Pays d'Europe les plus touchés : Italie, Espagne, Albanie, Grèce, puis France Épidémie madrilaine entre 2009 et 2012 : 160 LV + 286 LC
En France	366 cas déclarés de LV entre 1999 et 2012, dont 268 autochtones Incidence annuelle estimée : 20 à 30 cas

LV : leishmaniose viscérale ; LC : leishmaniose cutanée.

Épidémiologie récente de la LV méditerranéenne

La LV méditerranéenne est due à *L. infantum*. Son cycle biologique est zoonotique avec un réservoir animal essentiellement canin.

La LV humaine : évolution des facteurs de risque

La LV humaine évolue à bas bruit dans la majorité des pays du pourtour méditerranéen, à quelques exceptions près. En France, le Centre national de référence pour les leishmanioses (université de Montpellier) a rapporté le suivi des leishmanioses diagnostiquées sur les 14 dernières années de 1999 à 2012 [3]. Sur les 1471 cas de leishmanioses déclarés, 366 étaient des LV dont 268 étaient autochtones. Les principaux foyers de transmission autochtones se répartissent sur le pourtour méditerranéen, des Cévennes jusqu'à Menton. De manière intéressante, la transmission peut-être distinguée selon les régions, comme très urbaine, par exemple dans la métropole marseillaise, semi-urbaine à l'image des Alpes-Maritimes, voire rurale dans le foyer cévenol [4] and [5].

Parmi les pays du pourtour méditerranéen organisant un relevé de cas, l'Italie, l'Espagne, puis l'Albanie rapportent plus de 100 cas par an [2] (Tableau 1). En Espagne, le suivi des leishmanioses a été récemment marqué par une épidémie conséquente dans la région de Madrid. Sur une période allant de 2009 à 2012, 446 cas de leishmaniose ont été décrits, alternativement sous une présentation cutanée ou viscérale [6].

La LV méditerranéenne concerne à la fois les enfants et les adultes, immunocompétents ou immunodéprimés. Depuis les premiers cas de LV au cours du SIDA dans les années 80, le classique tableau de LV infantile a évolué vers la LV opportuniste de l'adulte infecté par le VIH. Un nouveau cycle de transmission était alors décrit entre toxicomanes via les seringues, avec une transmission conjointe du VIH, du VHC et de la leishmaniose [7]. Très rapidement, le nombre de patients co-infectés s'est considérablement accru, avec plus de 1900 cas déclarés en Italie, Espagne, France et Portugal, au début des années 2000 [8]. Depuis l'ère des anti-rétroviraux de haute efficacité, une diminution des cas de co-infection est observée [9]. Au cours de la co-infection *Leishmania*-VIH, la PCR quantitative est venue simplifier la prise en charge diagnostique par son caractère non invasif et sa capacité à surveiller la charge parasitaire après traitement [10] and [11]. En parallèle, la LV a été décrite dans de nouvelles populations immunodéprimées, notamment les transplantés d'organes solides, au cours des connectivites, des maladies inflammatoires chroniques, et des traitements immunosuppresseurs (corticoïdes, anti-TNFa...) [12] and [13].

Enfin, l'infection asymptomatique décrite sur le pourtour méditerranéen retient toutes les attentions des médecins et chercheurs actuellement. De description encore récente grâce à l'utilisation d'outils diagnostiques beaucoup plus sensibles (PCR quantitative, sérologie par western blot), elle est le reflet d'une zone d'endémie non négligeable et pose de multiples questions : comment identifier les porteurs asymptomatiques ? Jouent-ils un rôle de réservoir pour le parasite ? Doivent-ils bénéficier d'une prise en charge spécifique ? [14].

Le réservoir animal de *L. infantum* : données nouvelles

Sept millions de chiens sont considérés comme exposés sur le littoral méditerranéen, et 10 % sont infectés, dont 50 % d'entre eux sont symptomatiques et 50 % sont asymptomatiques [1].

Plusieurs travaux récents suggèrent une extension géographique du réservoir canin en Europe. À titre d'exemple, un travail italien a bien démontré que la zone géographique du littoral, où

la leishmaniose canine était historiquement diagnostiquée, s'étend maintenant jusqu'aux contreforts des Alpes [15].

Récemment, la stratégie vaccinale a fait son apparition dans la prévention de la LV canine. Le vaccin CaniLeish[®] (Virbac) est désormais commercialisé et recommandé, pour les chiens résidant en zone endémique ou pour les chiens voyageurs, après avoir fait la preuve de son efficacité dans plusieurs essais cliniques randomisés [16].

Au-delà des chiens domestiques, d'autres espèces de mammifères ont été impliquées dans de façon plus anecdotique dans le cycle de transmission de *L. infantum*, telles que le renard ou le chat. Mais des données nouvelles issues de l'épidémie espagnole suggèrent que le lapin serait aussi un réservoir de parasites [6].

Quelle stratégie thérapeutique pour la LV méditerranéenne ?

Les principales molécules utilisables et leurs cibles thérapeutiques sont présentées dans le Tableau 2[17]. La première ligne historique de traitement passe par l'utilisation des dérivés pentavalents de l'antimoine (antimoniote de méglumine = Glucantime[®]) qui interagissent avec les métabolismes bioénergétiques et diminuent la phosphorylation de l'ADP. Deux phénomènes en limitent toutefois leur usage. Tout d'abord leur tolérance est limitée, d'une part du fait d'une stibio-intolérance lors des phases précoces du traitement. Une ascension des lipases et amylases pancréatiques est très fréquemment observée durant le traitement. D'autre part, une stibio-intoxication peut aussi être observée par effet cumulatif. Une surveillance rapprochée en milieu hospitalier (avec prise de tension artérielle et ECG, au moins en début de traitement) ainsi qu'un respect strict des contre-indications sont nécessaires. Par ailleurs, des phénomènes de résistance ont été décryptés. Il peut s'agir de résistance primaire ou acquise, selon des mécanismes multiples (efflux, modification de la cible, diminution de la pénétration des dérivés trivalents d'antimoine par l'aquaglycoporine A) [18].

Tableau 2.

Molécules proposées pour le traitement des leishmanioses viscérales méditerranéennes et leurs cibles.

Famille	Molécules	Cibles	Commentaires sur leur usage en France
Polyène	Amphotéricine B désoxycholate	Altération membranaire par liaison à l'ergostérol	Pas d'AMM en France pour la leishmaniose sous cette formulation
Polyène	Formulations lipidiques d'amphotéricine B liposomale (AmBisome [®]) complexe lipidique (Abelcet [®])	Altération membranaire par liaison à l'ergostérol	AmBisome [®] possède une ATU en première ligne avec une dose totale de 18 à 24 mg/kg/j (soit 4 injections de 5 mg/kg, soit 2 injections de 10 mg/kg, schémas préférés au protocole initial de 3–4 mg/kg/j à j0, 1, 2, 3, 4 et 10)
Dérivés pentavalents de l'antimoine	Antimoniote de méglumine (Glucantime [®])	Phosphorylation de l'ATP lors des métabolismes bioénergétiques	60 mg de Glucantime [®] /kg/j pendant 28 jours Utilisé en seconde ligne en France du fait des effets secondaires
Hexadécylphosphocholine	Miltefosine (Impavido [®])	Antimitotique	Utilisé en seconde ligne en France
Macrolide	Aminosidine (= paromomycine)	Inhibition de la synthèse protéique	Non commercialisé en Europe

C'est dans ce cadre que l'amphotéricine B qui se lie à l'ergostérol membranaire des leishmanies a pris de plus en plus de place dans le traitement de la LV [19]. Deux formulations lipidiques commercialisées ont prouvé leur efficacité contre *L. infantum* [20]. Parmi elles, l'amphotéricine B sous sa forme liposomale (AmBisome[®], Gilead) est maintenant utilisée en première ligne dans la majorité des pays méditerranéens. Cette molécule a fait l'objet de recommandation d'utilisation à une dose totale de 20 mg/kg pour traiter les patients adultes et enfants immunocompétents, avec un schéma recourant au minimum à une dose initiale de 5 mg/kg [21].

Lors d'une réunion d'experts en 2011, la proposition d'un référentiel français consensuel a positionné en première ligne AmBisome® dans le traitement de la LV de l'immunocompétent avec une dose totale de 20 mg/kg (enfants : 10 mg/kg à j1 et j2 ; adultes : 5 mg/kg de j1 à j4) [22]. Chez le patient immunodéprimé par le VIH, un traitement d'attaque avec une dose totale de 30 à 40 mg/kg d'amphotéricine B liposomale est proposé (posologie unitaire supérieure ou égale à 5 mg/kg). Chez le patient immunodéprimé par le VIH, le débat sur une prophylaxie secondaire ou bien le traitement au coup par coup des récurrences persiste. Lorsqu'une stratégie de prophylaxie secondaire est prise, les molécules candidates sont soit l'amphotéricine B liposomale soit l'antimoniote de méglumine ou encore l'iséthionate de pentamidine [22]. Cependant, les données publiées en termes de doses et de durée de traitement sont trop peu nombreuses pour proposer un schéma consensuel.

L'usage de la miltéfosine en Europe reste réservé à la seconde ligne du fait du risque potentiel de résistance acquise [18]. Quant à l'aminosidine pourtant efficace contre *L. infantum* [23], elle n'est pas commercialisée en Europe mais uniquement utilisée en Afrique et en Inde.

Déclaration d'intérêts

J.-P. Gangneux a obtenu des financements de recherche et de congrès par le laboratoire Gilead.

S. Belaz et F. Robert-Gangneux déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

[1] World Health Organization (WHO) (2010) Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis 22-26 March 2010; Geneva WHO technical report series, 949. 2010 [Available:http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf, accessed 5 november 2014].

[2] Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. WHO Leishmaniasis Control Team: leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. PLoS One 2012;7:e35671.

[3] Lachaud L, Dedet JP, Marty P, Faraut F, Buffet P, Gangneux JP, et al. Surveillance of leishmaniasis in France, 1999 to 2012. Euro Surveill 2013;18:20534.

[4] Faucher B, Gaudart J, Faraut F, Pomares C, Mary C, Marty P, et al. Heterogeneity of environments associated with transmission of visceral leishmaniasis in South-Eastern France and implication for control strategies. PLoS Negl Trop Dis 2012;6:e1765.

[5] Marty P, Izri A, Ozon C, Haas P, Rosenthal E, Del Giudice P, et al.

A century of leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France. *Ann Trop Med Parasitol* 2007;101:563—74.

[6] Arce A, Estirado A, Ordobas M, Sevilla S, García N, Moratilla L, et al. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. *Euro Surveill* 2013;18:20546.

[7] Montalban C, Martinez-Fernandez R, Calleja JL, Garcia-Diaz JD, Rubio R, Dronda F, et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar) as an opportunistic infection in patients infected with the human immunodeficiency virus in Spain. *Rev Infect Dis* 1989;11:655—60.

[8] Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97(Suppl 1):3—15.

[9] Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Canavate C, Dedet JP, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:334—59.

[10] Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, Lopez-Vélez R. Visceral leishmaniasis and HIV coinfection in the Mediterranean region. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;21:e3021.

[11] Mary C, Faraut F, Lascombe L, Dumon H. Quantification of *Leishmania infantum* DNA by a real-time PCR assay with high sensitivity. *J Clin Microbiol* 2004;42:5249—55.

[12] Basset D, Faraut F, Marty P, Dereure J, Rosenthal E, Mary C, et al. Visceral leishmaniasis in organ transplant recipients: 11 new cases and a review of the literature. *Microbes Infect* 2005;7:1370—5.

[13] van Griensven J, Carrillo E, Lopez-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:286—99.

[14] Michel G, Pomares C, Ferrua B, Marty P. Importance of worldwide asymptomatic carriers of *Leishmania infantum* (*L. chagasi*) in human. *Acta Trop* 2011;119:69—75.

[15] Gramiccia M, Gradoni L. The current status of zoonotic leishmaniases and approaches to disease control. *Int J Parasitol* 2005;35:1169—80.

[16] Oliva G, Nieto J, Foglia Manzillo V, Cappiello S, Fiorentino E, Di Muccio T, et al. A randomised, double-blind, controlled efficacy trial of the LiESP/QA-21 vaccine in naive dogs exposed to two *Leishmania infantum* transmission seasons. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e3213.

[17] Gangneux JP. Traitement de la leishmaniose viscérale : modalités récentes. *Presse Med* 1999;28:2057—66.

[18] Croft S, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:111—26.

[19] Gradoni L, Soteriadou K, Louzir H, Dakkak A, Toz SO, Jaffe C, et al. Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries. *Trop Med Int Health* 2008;13:1272—6.

[20] Gangneux JP, Sulahian A, Garin YJ, Derouin F. Lipid formulations of amphotericin b in the treatment of experimental visceral leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996;90:574—7.

[21] Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2006;43:917—24.

[22] Buffet PA, Rosenthal É, Gangneux JP, Lightburne E, Couppié P, Morizot G, et al. Traitement de la leishmaniose : proposition d'un référentiel consensuel. *Presse Med* 2011;40:173—84.

[23] Gangneux JP, Sulahian A, Garin YJ, Derouin F. Efficacy of aminosidine administered alone or in combination with meglumine antimoniate for the treatment of experimental visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:287—9.