

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER  
FACULTÉ DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014-TOU3-1001

**THESE**  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Noémie BIEZUNSKI**

le 24 Janvier 2014

**CO-INFECTION LEISHMANIOSE VISCERALE - INFECTION VIH :**

**A propos de cinq cas suivis dans le Service des Maladies  
Infectieuses et Tropicales du CHU de Toulouse, 2007 – 2013.**

**Revue de la littérature.**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL

**JURY :**

Monsieur le Professeur Bruno MARCHOU  
Monsieur le Professeur Antoine BERRY  
Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL  
Madame le Docteur Alexa DEBARD  
Madame le Docteur Bénédicte GAUDILLIERE

Président  
Assesseur  
Assesseur  
Assesseur  
Membre invitée

## **Remerciements :**

### **A Monsieur le Professeur Bruno MARCHOU,**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Maladies Infectieuses et Tropicales

*Monsieur Marchou, je vous remercie pour votre enseignement, pour la bienveillance que vous m'avez témoignée lors de ma formation dans votre service et pour le très grand honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse.*

### **A Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL,**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Maladies Infectieuses et Tropicales

*Merci Pierre de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse. Merci pour la rapidité et la précision de tes relectures sur ce ton si encourageant. Merci pour tes conseils et pour l'enseignement reçu au sein du SMIT. Merci pour ton dynamisme et ta généreuse disponibilité.*

### **A Monsieur le Professeur Antoine BERRY**

Professeur des Universités  
Praticien Hospitalier  
Parasitologie

*Veillez recevoir, Monsieur, mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et d'apporter votre point de vue en tant que professeur de parasitologie. Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à mes questions et de m'avoir aidée dans le recueil de données des patients.*

## **A Madame le Docteur Alexa DEBARD**

Chargée de cours  
Praticien Hospitalier  
Maladies Infectieuses et Tropicales

*Merci Alexa pour ton soutien et pour avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Merci pour ta gentillesse et pour ton enthousiasme dans le partage de ton savoir. Merci pour tes conseils et pour les précisions que tu as pu m'apporter concernant les patients que tu as suivis.*

## **A Madame le Docteur Bénédicte GAUDILLIERE**

Médecin Généraliste  
Centre de Santé Communautaire  
La Case de Santé

*Je te remercie particulièrement Bénédicte d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Merci pour l'attention et la confiance que tu m'as portée. L'énergie déployée à La Case de Santé à trouver des moyens d'améliorer le suivi et le soutien des patients atteints de maladies chroniques graves et les discussions qui en découlaient, m'ont permis d'enrichir ce travail.*

*Je tiens à remercier du fond du cœur mes maîtres, tout particulièrement, le Dr François Domergue, le Pr Patrice Massip, le Dr Muriel Alvarez, le Dr Charles Hambourg, le Dr Virginie Maincion, le Dr Paul Mignot, le Dr Nadine Dubroca. Merci pour les enseignements que vous m'avez transmis.*

*Merci aux équipes médicales et paramédicales qui m'ont accueillie tout au long de mon cursus. Merci en particulier à l'équipe de pneumologie du CHIVA pour votre soutien et l'enthousiasme que vous m'avez communiqué.*

*Ces remerciements ne seraient pas complets sans une pensée pour le Dr Christian Aldegheri, disparu trop tôt mais dont le souvenir vivace et les connaissances tant humaines que médicales continuent de m'accompagner au quotidien.*

*A mes parents, pour leur appui, leurs encouragements et leur accompagnement sans faille.*

*A Elia pour sa présence et son véritable soutien fraternel.*

*A Raphaël, pour son calme, sa patience, sa sérénité et ses précieux conseils informatiques.*

*A mes indéfectibles supporters Fabien et Olivier pour leur humour inconditionnel et leur foi en la Cumbia.*

*Pour mille raisons, merci à Benoît, Camille, Coline, Claire Greg et Ella, Mathilde, Audrey, Caroline, Céline, Nathalie, Benjamin S, Blandine Matthieu et Robinson, Béa, Gaëlle et Vadim, Mehdi et Jinh, Jérémy, Caterina. Merci pour tous les moments mémorables passés à vos côtés.*

*A mes cointernes et amis, Pierre, Maylis, Hugo, Julie, Médi, Mickaël, Virginie ; aux Couffouleusiens et Giroussinoises : Solène et Mimi, Anne « Saint Pal », Eva, Jana, Fanny ; aux Smiteux : Estelle, Delphine, Babé, aux fofous de Palmito City : Jean, Clément, Mathieu Cardine, Matthieu Marchetti, Annaëlle, Julia et Hugo, à Samah, Audrey, Kiki, Eve et Kinou, Thomas, Anne et les expériences aveyronnaises et à Elodie d'Ariège, qui continue l'aventure en fanfare. Merci pour votre amitié et toutes ces belles années.*

# Sommaire

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                                              | <b>5</b>  |
| <b>I. LA LEISHMANIOSE .....</b>                                                                        | <b>6</b>  |
| 1. HISTORIQUE : .....                                                                                  | 6         |
| 2. AGENT CAUSAL : LE PARASITE : .....                                                                  | 6         |
| 3. VECTEUR ET RESERVOIR, CYCLE DE TRANSMISSION : .....                                                 | 8         |
| 4. PHYSIOPATHOLOGIE : .....                                                                            | 11        |
| 5. EPIDEMIOLOGIE : .....                                                                               | 13        |
| 6. MANIFESTATIONS CLINIQUES : .....                                                                    | 15        |
| 7. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE : .....                                                                       | 17        |
| 8. TRAITEMENT : .....                                                                                  | 18        |
| 9. PREVENTION : .....                                                                                  | 21        |
| <b>II. ETUDE DES PATIENTS DU SMIT DE TOULOUSE : .....</b>                                              | <b>22</b> |
| 1. PRE-REQUIS : .....                                                                                  | 22        |
| 2. OBJECTIF DE L'ETUDE : .....                                                                         | 22        |
| 3. PATIENTS ET METHODE : .....                                                                         | 23        |
| 4. RESULTATS : .....                                                                                   | 24        |
| <b>III. DISCUSSION : .....</b>                                                                         | <b>45</b> |
| 1. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES CAS LORS DU PREMIER EPISODE DE LEISHMANIOSE VISCERALE : ..... | 45        |
| 2. DIAGNOSTIC CLINIQUE : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES EPISODES DE LEISHMANIOSE VISCERALE : .....     | 48        |
| 3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE : .....                                                                       | 50        |
| 4. TRAITEMENT ET EVOLUTION DE LA MALADIE : .....                                                       | 51        |
| 5. BIAIS DE L'ETUDE : .....                                                                            | 60        |
| <b>CONCLUSION .....</b>                                                                                | <b>61</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                                                             | <b>62</b> |
| <b>TABLE DES MATIERES : .....</b>                                                                      | <b>66</b> |

## Introduction

La Leishmaniose Viscérale est une pathologie grave, potentiellement mortelle touchant 200 000 à 400 000 personnes par an. 90% des cas sont recensés dans 6 pays du monde (l'Inde, le Népal, le Bangladesh, le Soudan, l'Éthiopie et le Brésil), mais il existe également un important foyer de Leishmaniose Viscérale (LV) autochtone sur le pourtour méditerranéen touchant en particulier les personnes immunodéprimées. En France, elle survient principalement chez des patients immunodéprimés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), ayant séjournés dans le Sud Est de la France, zone d'endémie de *Leishmania infantum*.

Dans la première partie de notre travail, nous décrirons l'agent pathogène dans son contexte épidémiologique en insistant sur la physiopathologie de la LV chez le patient immunodéprimé par le VIH-1. La prise en charge de ces patients co-infectés VIH/LV est relativement consensuelle d'un point de vue théorique. Le diagnostic repose sur le triptyque clinique altération de l'état général, fièvre irrégulière, splénomégalie, associée à une pancytopenie. Il est confirmé par la mise en évidence d'ADN de Leishmanie par PCR dans le sang périphérique ou la moelle osseuse. Le traitement de première intention associe un traitement d'attaque par Amphotéricine B liposomale 30 à 40 mg/kg en 10 injections sur 2 à 6 semaines suivi par un traitement d'entretien jusqu'à négativation de la PCR Leishmaniose et une restauration immunitaire satisfaisante par anti-rétroviraux (ARV).

Dans l'objectif de démontrer que la prise en charge théorique est souvent mise en défaut par la complexité des cas, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective sur la prise en charge des Leishmanioses viscérales chez les patients séropositifs pour le VIH-1 suivis dans le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse-Purpan entre 2007 et 2013. Une série de 5 cas est présentée dans cette deuxième partie de notre thèse.

Dans la troisième partie de notre travail, nous discuterons les caractéristiques épidémiologiques du premier épisode de LV, la présentation clinique atypique de la LV chez les patients co-infectés par le VIH et son diagnostic biologique. Nous opposerons 2 types de réponses au traitement. A travers les 2 premiers cas nous illustrerons une réponse thérapeutique « classique » du patient co-infecté VIH/LV, avec une bonne réponse au traitement et un suivi conventionnel. Les cas n°3 et 4 relèveront d'une prise en charge complexe avec de nombreuses rechutes, des résistances thérapeutiques et de multiples complications morbides et liées aux traitements. En outre, à travers le cas n°4 nous présenterons une complication rare suivant la guérison apparente de la LV : à notre connaissance, le premier cas d'uvéite isolée post kala-azar en France, à *Leishmania infantum* autochtone, chez un patient immunodéprimé par le VIH-1.

Le Cas n°5 révélera la difficulté à restaurer un climat de confiance et d'adhésion aux soins chez un patient atteint du VIH, compliqué de maladies opportunistes, en situation de précarité.

## **I. La Leishmaniose**

### **1. Historique :**

L'anatomopathologiste écossais, William Boog Leishman (1865-1926) fut le premier à décrire la maladie, en 1901. Il découvrit le parasite sur des frottis de rate d'un soldat mort de fièvre Dum-Dum en Inde. En 1903, Charles Donovan (1863-1951) identifia les mêmes parasites sur des biopsies de rate de patients décédés de « fièvre irrégulière » à Madras. En leur honneur, le parasite fut nommé *Leishmania donovani*. La forme amastigote du parasite est encore usuellement appelée corps de Leishman-Donovan (1). Selon les régions et ses présentations cliniques, la leishmaniose est plus communément appelée Kala-azar, fièvre noire ou fièvre Dum-Dum sous sa forme viscérale, Bouton d'Orient, Clou de Biskra ou Bouton d'Alep au Proche-Orient sous sa forme cutanée, Uta au Pérou ou Espundia au Brésil sous sa forme cutanéomuqueuse.

### **2. Agent causal : le parasite :**

Les leishmanioses sont des parasitoses communes à l'homme et à certains mammifères (rats, chiens, chats, renards...). Elles sont causées par des protozoaires flagellés du genre *Leishmania* transmis par un insecte diptère, le phlébotome femelle ou mouche des sables. Bien qu'il n'y ait qu'un genre appelé *Leishmania*, on différencie deux sous-genres, *Leishmania* et *Viannia*, selon que le parasite se développe dans la partie centrale ou postérieure de l'intestin du vecteur respectivement. Les différentes espèces, indifférenciables morphologiquement, sont habituellement regroupées en complexes selon leurs similarités isoenzymatiques (2). Les techniques actuelles de biologie moléculaire permettent de distinguer spécifiquement les espèces entre elles (3). Sur les 30 espèces de leishmanies infectant les mammifères, une vingtaine, dont la *Leishmania infantum*, représente des espèces pathogènes pour l'Homme (Figure 1).

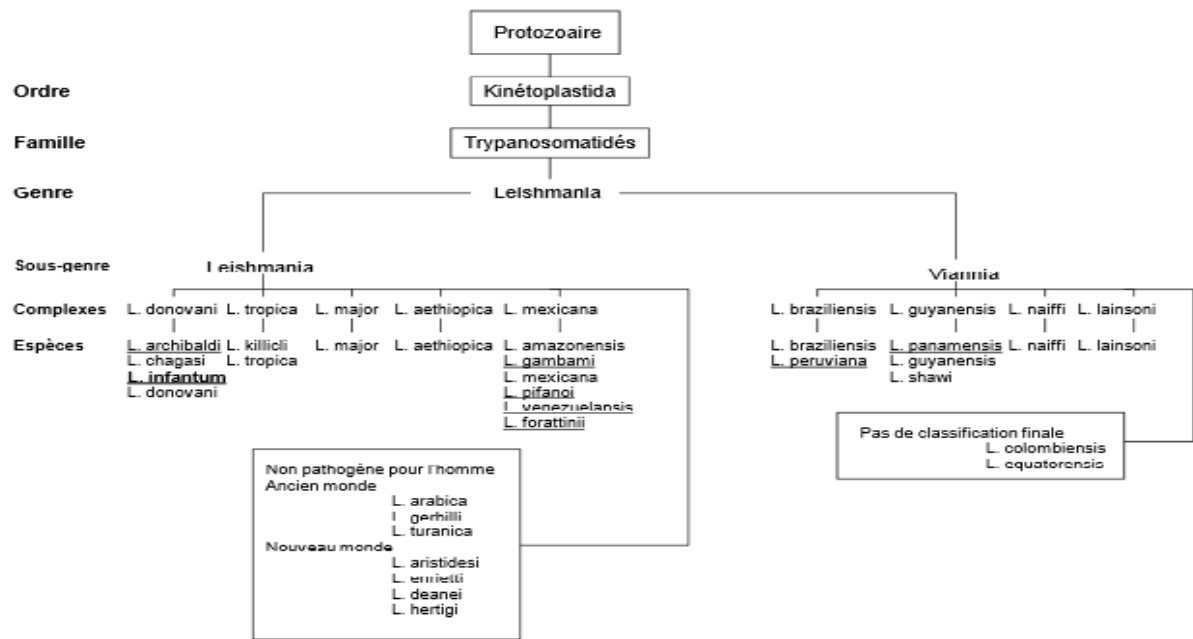


Figure 1 : Taxonomie des Leishmania (D'après Banuls and al., 2007 (4))

Selon les espèces, les manifestations cliniques sont plus volontiers cutanées (*L. tropica*, *L. major*, *L. guyanensis*...), cutanéomuqueuses (*L. braziliensis*...) ou viscérales (*L. donovani*, *L. infantum*...) sans que la barrière soit formelle entre les espèces à tropisme cutané ou viscéral (Figure 2).

| Sous-genre         | <i>L. (Leishmania)</i>                   | <i>L. (Leishmania)</i>                                                                                                                                            | <i>L. (Viannia)</i>                                                                                                                                                                                                        | <i>L. (Viannia)</i>                            |
|--------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Ancien Monde       | <i>L. donovani</i><br><i>L. infantum</i> | <i>L. major</i><br><i>L. tropica</i><br><i>L. killicki</i> <sup>a</sup><br><i>L. aethiopica</i><br><i>L. infantum</i>                                             |                                                                                                                                                                                                                            |                                                |
| Nouveau Monde      | <i>L. infantum</i>                       | <i>L. infantum</i><br><i>L. mexicana</i><br><i>L. pifanoi</i> <sup>a</sup><br><i>L. venezuelensis</i><br><i>L. garnhami</i> <sup>a</sup><br><i>L. amazonensis</i> | <i>L. braziliensis</i><br><i>L. guyanensis</i><br><i>L. panamensis</i><br><i>L. shawi</i><br><i>L. naiffi</i><br><i>L. lainsoni</i><br><i>L. lindenbergi</i><br><i>L. peruviana</i><br><i>L. columbiensis</i> <sup>b</sup> | <i>L. braziliensis</i><br><i>L. panamensis</i> |
| Tropisme principal | Viscérotrope                             | Dermotrope                                                                                                                                                        | Dermotrope                                                                                                                                                                                                                 | Mucotrope                                      |

<sup>a</sup> Le statut de cette espèce est à l'étude

<sup>b</sup> La position taxonomique est à l'étude

Figure 2 : Différentes espèces de leishmanies pouvant affecter l'Homme et leurs tropismes respectifs (5).



### 3. Vecteur et réservoir, cycle de transmission :

#### a. Vecteur :

Le vecteur est un phlébotome, insecte diptère de 2-3 mm de long, capable de passer à travers les mailles d'une moustiquaire (Figure 3). Il existe près de 500 espèces de phlébotomes connues mais seules 30 d'entre-elles ont été identifiées comme vecteur potentiel de leishmaniose. Seule la femelle est hématophage, le sang étant nécessaire au développement de ses œufs. Elle a une activité nocturne. Sa piqûre est douloureuse mais ne laisse pas de trace. Durant la journée, elle gîte dans des endroits sombres et relativement humides (terriers, niches, étables, maisons...). Elle commence à piquer dès le crépuscule et tout au long de la nuit si les conditions hygrométriques, de température (supérieure ou égale à 19-20°C) et de vent (limite : 1m/sec) sont favorables. Ainsi, elle sévit toute l'année en zone intertropicale alors qu'on ne la rencontre qu'en période estivale en zone tempérée (6).



Figure 3 : Phlébotome femelle (d'après E.Pilly, 2012)

Plus récemment, des études espagnoles ont mis en lumière un nouveau mode de transmission artificiel anthroponosique via les seringues chez les patients consommateurs de drogue par voie intra-veineuse. Il a été démontré que les 0,3 à 0,5  $\mu$ L-minute de sang ingéré habituellement par les phlébotomes étaient suffisant pour initier le parasitisme par le vecteur. Communément, les consommateurs de drogue intra-veineuse échangent 0,3 ml de sang via les seringues, ce qui serait suffisant pour assurer la transmission du parasite et expliquerait la forte prévalence de leishmaniose viscérale chez les patients toxicomanes IV séropositifs pour le VIH (7–9).

### **b. Réservoir :**

Selon la source de l'infection humaine, on différencie deux grandes catégories de leishmanioses : d'une part les leishmanioses zoonotiques pour lesquelles l'hôte réservoir est un animal sauvage, commensal ou domestique (rongeurs, canidés) et d'autre part les leishmanioses anthroponotiques pour lesquelles l'hôte réservoir est humain. Généralement, chaque espèce de leishmanie se range dans l'une ou l'autre de ces catégories, cependant on peut observer des exceptions. Ainsi, la leishmaniose viscérale liée à *L. infantum* est habituellement zoonotique alors que la leishmaniose viscérale liée à *L. donovani* est habituellement anthroponotique. Pourtant, occasionnellement l'Homme peut constituer une forme de réservoir dans plusieurs formes de leishmanioses cutanées qui sont habituellement zoonotiques (*L. major*, *L. donovani*...). Dans les zones d'endémie, on a identifié de nombreux porteurs sains asymptomatiques de *L. infantum* ; on ignore pour l'instant le rôle que ces individus pourraient jouer dans le cycle de la transmission (10).

### **c. Cycle de transmission :**

La leishmania a un cycle de vie dimorphique qui nécessite deux hôtes différents : le phlébotome et un mammifère (Figure 4). Elle se présente sous une forme arrondie ou ovalaire de 2 à 6  $\mu\text{m}$  de diamètre, possédant un noyau, un kinétoplaste et un flagelle interne (stade amastigote) chez les vertébrés et sous une forme flagellée, avec un corps allongé (15-25  $\mu\text{m}$ ) et mince (2  $\mu\text{m}$ ), un noyau central, un kinétoplaste et un long flagelle libre antérieur (stade promastigote) chez les insectes vecteurs.

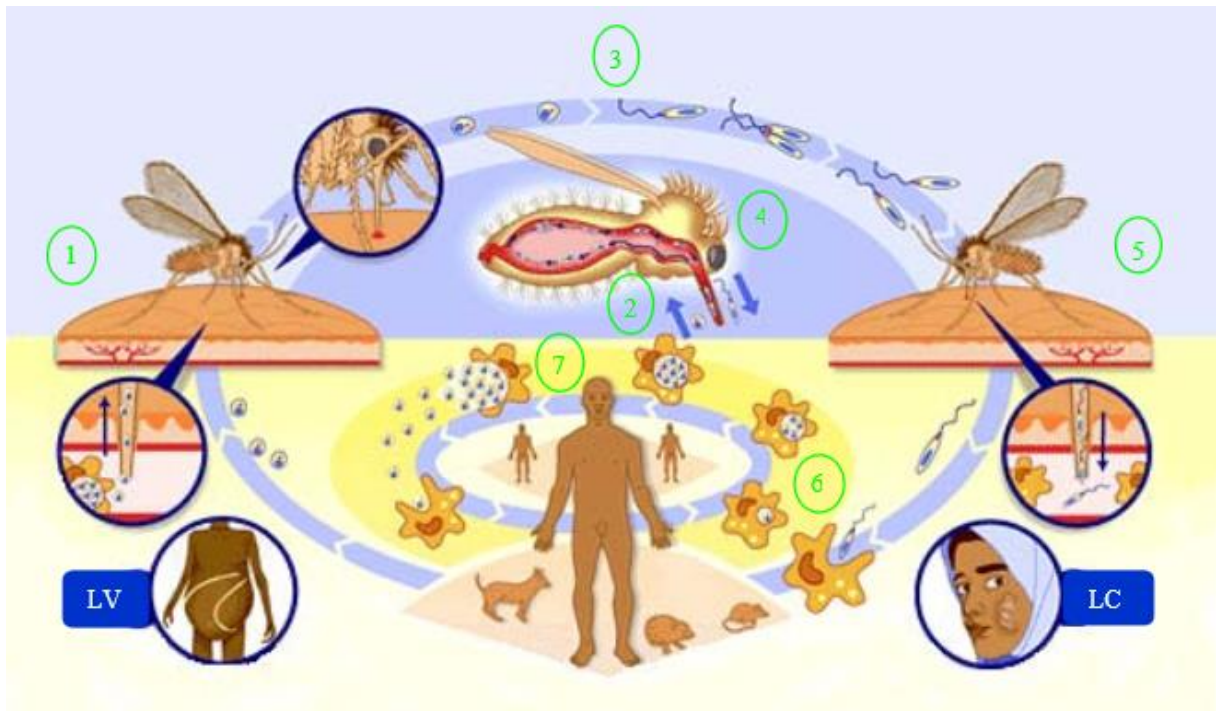


Figure 4 : Cycle de la leishmaniose cutanée et viscérale (d'après the WHO (11).)

Lors de la piqûre d'un animal ou d'un Homme parasité ①, le phlébotome femelle ingère des cellules du système réticulo-histiocytaire infectées par des parasites amastigotes ②. Au cours de l'ingurgitation, les cellules hôtes sont lysées et les amastigotes sont libérés dans le système digestif du phlébotome. Après une phase de 12 à 18 heures, les parasites se multiplient activement et se différencient en promastigotes, forme flagellée et mobile ③. Les leishmanies gagnent ensuite les pièces buccales de l'arthropode ④. La durée du cycle chez le phlébotome est de 4 à 7 jours selon la température. A l'occasion d'un nouveau repas sanguin, le vecteur régurgite les promastigotes au site de piqûre ⑤ du mammifère. Ceux-ci pénètrent dans les cellules phagocytaires du système monocytes-macrophages où ils reprennent leur forme amastigote ⑥. Les leishmanies se multiplient alors par fission binaire au sein des phagolysosomes conduisant à la lyse cellulaire. Les parasites ainsi libérés sont phagocytés par les cellules dendritiques où le processus se poursuit ⑦. La prolifération intracellulaire des amastigotes reste en général localisée aux macrophages et aux cellules dendritiques du site d'inoculation entraînant le développement d'une lésion cutanée localisée (LC). Il arrive cependant que les parasites diffusent à l'ensemble des organes du système des phagocytes mononucléés, donnant lieu à la leishmaniose viscérale (LV). Plus rarement, les parasites peuvent être transportés aux ganglions lymphatiques de drainage et diffuser à d'autres sites cutanés comme dans la leishmaniose cutanée diffuse, éventualité rare, en général liée à un défaut de l'immunité cellulaire de l'hôte. La localisation du parasite et la présentation clinique de la leishmaniose dépendent du tropisme de l'espèce parasitaire, d'une part et du statut immunitaire de l'hôte, d'autre part.

## 4. Physiopathologie :

### a. Physiopathologie de la Leishmaniose :

Par régurgitation, le phlébotome libère le promastigote au site de piqûre. Une réaction inflammatoire se déclenche et entraîne l'activation des protéines de l'inflammation ainsi que l'opsonisation et la phagocytose des parasites par les macrophages. Les macrophages envahis induisent la production de facteurs chimiotactiques et de cytokines (TNF $\alpha$ , Interleukines). Le métabolisme oxydatif produit des dérivés de l'oxygène et du monoxyde d'azote, toxiques pour les protozoaires. Les parasites possèdent des systèmes de résistance à tous les niveaux des systèmes immunitaires de défense mis en place par le vertébré infecté (12).

### Leishmanioses cutanées ou cutanéomuqueuses :

Le phlébotome injecte la forme promastigote. La forme amastigote se concentre dans les macrophages au site d'inoculation et induit l'apparition d'un granulome inflammatoire. Une papule se forme à partir de ce granulome et peut évoluer vers une ulcération chronique pouvant persister pendant de nombreux mois. Les macrophages infectés sont ensuite éliminés de la lésion, et remplacés par des cellules lymphocytaires et épithélioïdes giganto-cellulaires. Le plus souvent l'ulcération évolue vers la guérison, laissant la place à une cicatrice atrophique. Dans certains cas, selon le terrain (immunodépression, dénutrition, enfants en bas âge) ou suivant l'espèce de Leishmanies (telles que *L. braziliensis*, *L. aethiopica*, *L. amazonensis* ... ), on observe des formes diffuses de leishmaniose cutanée pouvant évoquer des lésions de lèpre lépromateuse (13). Enfin, ces granulomes peuvent s'agglomérer en amas nodulaires, englobant des vaisseaux du derme et des viscères et pouvant être cause d'ischémie et de troubles trophiques délabrants, notamment dans les formes cutanéomuqueuses.

### Leishmanioses viscérales :

Lors de l'anamnèse, on ne retrouve que très rarement la notion de lésion cutanée initiale. Pourtant, c'est à partir des macrophages issus de la zone d'inoculation que les amastigotes sont transportés via le système des phagocytes mononucléés à travers l'organisme (foie, rate, ganglions, moelle osseuse). Les amastigotes peuvent survivre à l'intérieur des macrophages non activés. Le déclenchement et l'expression de la maladie dépendent de la virulence du parasite et de l'immunité du sujet. L'infection est souvent infra-clinique et les porteurs asymptomatiques sont fréquents. Classiquement, il est admis que dans les cas de co-infection VIH-Leishmaniose, les formes symptomatiques surviennent plus généralement quand les taux de lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> (13).

## **b. Physiopathologie de la co-infection VIH-LV :**

Le VIH et les leishmanies se développent aux dépens des macrophages et des cellules dendritiques. La coinfection VIH-leishmania potentialise leurs effets pathogènes. Plusieurs études ont montré que la présence du parasite favorisait l'activation du virus latent, entraînant une augmentation de la charge virale VIH, une progression plus rapide vers le stade SIDA et réduisait l'espérance de vie des patients séropositifs pour le VIH.

D'une part, il semblerait que la leishmanie favorise l'activation de l'expression de gènes impliqués dans la réplication virale VIH via des mécanismes autocrines/paracrines (IL-6, TNF- $\alpha$ ) et favorise l'expression de récepteurs de chimiokines spécifiques de la réplication virale. En effet, il a été démontré que les patients co-infectés VIH-leishmaniose avaient un taux de lymphocytes T CD3+ CCR5+ significativement plus élevés que les patients séropositifs pour le VIH non infectés par la leishmaniose. Le CCR5 est un corécepteur essentiel pour l'entrée du VIH dans les cellules cibles. Sa surexpression est corrélée à des taux importants de virus circulants et à une progression accélérée de la maladie (14).

D'autre part, l'infection VIH majore le risque de présenter une LV d'un facteur 100 à 2300 dans les zones d'endémie (11). Les réponses immunitaires antiparasites intracellulaires sont médiées par les cytokines des lymphocytes T de type Th1 (IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, Interféron Gamma). L'altération des lymphocytes T CD4+ et les dysfonctionnements immunologiques chez les patients infectés par le VIH favorisent la dissémination des Leishmanies. Chez les patients co-infectés présentant une importante immunodépression, on observe une diminution des taux d'interféron Gamma et une altération des réponses immunitaires de type 1 au profit d'un profil de cytokines Th2-like (IL-4, IL-5, IL-10), inhibant l'activation macrophagique et permettant la réplication parasitaire intra-macrophagique (15).

L'atteinte conjointe des lymphocytes T par le VIH et la Leishmaniose provoque un état d'immunodépression sévère favorisant l'évolution vers le stade SIDA et l'apparition de maladies opportunistes.

## 5. Epidémiologie :

### a. Répartition géographique de la Leishmaniose :

Les leishmanioses sont présentes sur tous les continents à l'exception de l'Océanie. On les retrouve en foyers dans 88 pays (Figure 5).

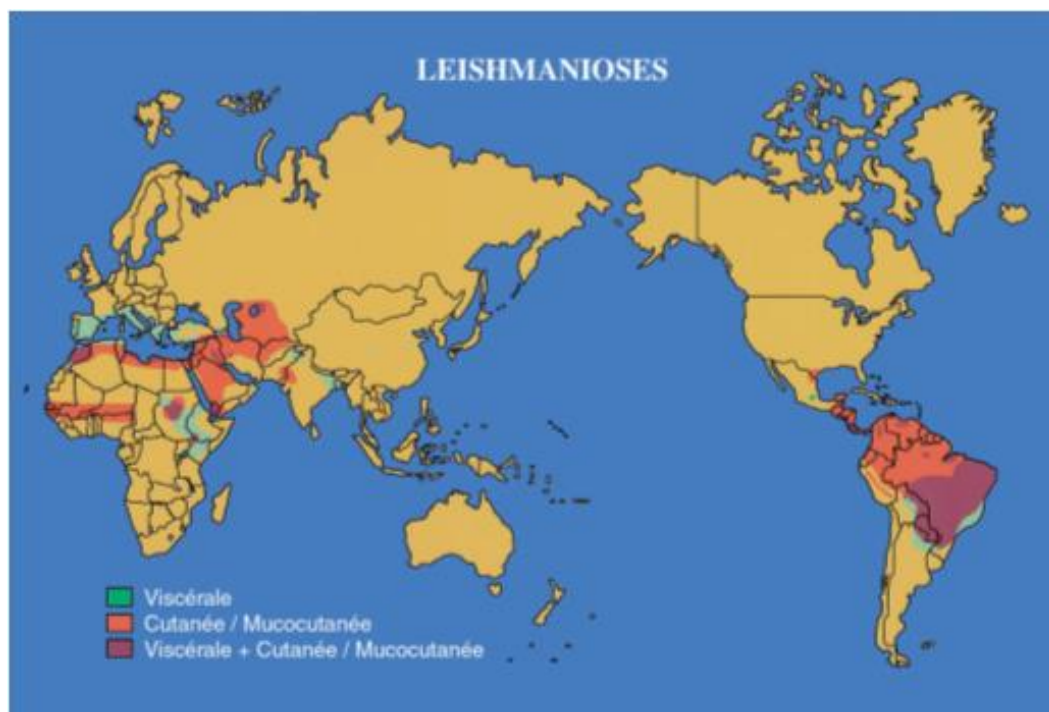


Figure 5 : Répartition géographique des zones d'endémie de leishmanioses cutanées, cutanéomuqueuses et viscérales (d'après E. Handman, 2001)

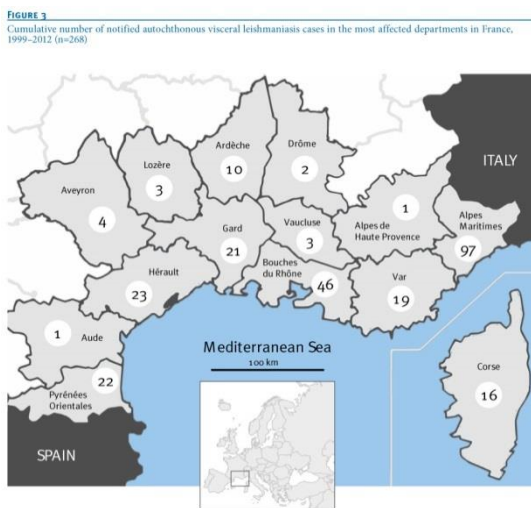
Selon l'OMS, 350 millions de personnes y sont exposées et l'incidence mondiale se situe autour de 1,5 à 2 millions de cas symptomatiques annuels dont 700 000 à 1,2 million de leishmanioses cutanées et 200 000 à 400 000 cas de leishmanioses viscérales. 6 pays recensent 90% des leishmanioses viscérales : l'Inde, le Népal, le Bangladesh, le Soudan, l'Éthiopie et le Brésil. Le taux de mortalité est estimé à 10%, soit 20 000 à 40 000 décès par an imputables à la leishmaniose (16). Selon les zones géographiques, les espèces de leishmanies et de phlébotomes, les formes cliniques et les réservoirs diffèrent.

Dans le sous-continent indien et en Afrique de l'Est, la leishmaniose est le plus souvent due à *L. donovani* et s'exprime sous la forme de leishmaniose viscérale, également appelée kala-azar. Il s'agit d'une leishmaniose viscérale anthroponotique dont l'homme est le principal réservoir.

En Amérique du Sud et sur le pourtour méditerranéen, la leishmaniose viscérale est liée à *L. infantum* ou *L. chagasi*. Il s'agit d'une leishmaniose viscérale zoonotique dont les chiens sont les principaux réservoirs. Elle touche en particulier les jeunes enfants, les personnes dénutries et les adultes immunodéprimés.

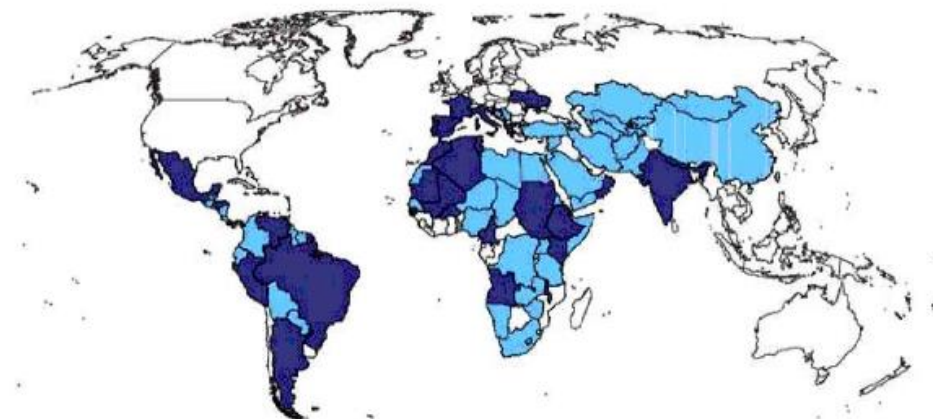
Dans le foyer méditerranéen on observe des formes cutanées, fréquentes en Afrique du Nord et en Méditerranée orientale, ainsi que des formes viscérales. Depuis l'apparition de l'infection à VIH, on compte de plus en plus de cas de leishmanioses viscérales touchant des adultes des pays du Sud de l'Europe (en Italie, Espagne, Portugal, France dans 90% des cas européens déclarés à l'OMS). Dans plus de la moitié des cas, ces adultes sont coinfecteds par le VIH. En dépit de la sous-déclaration, les centres européens enregistrent plus de 400 cas par an de leishmanioses viscérales (17).

En France, la leishmaniose viscérale autochtone, due à *L. infantum* est présente en Corse, sur la Côte d'Azur, en Provence, dans les Cévennes et dans le Languedoc-Roussillon, en particulier dans les Pyrénées Orientales (Figure 6). Entre 1999 et 2012, 317 cas de leishmanioses autochtones et 1 154 cas de leishmanioses importées (principalement de Guyane Française et d'Afrique du Nord) ont été notifiés au Centre National de Référence des Leishmanioses (CNRL) basé à Montpellier. Le nombre moyen de leishmanioses autochtones était de 22,6 cas par an. Dans 84,5% des cas il s'agissait de leishmanioses viscérales. Toutes les infections autochtones avaient été contractées dans le sud de la France.



**Figure 6 : Nombre cumulé de cas de leishmanioses viscérales autochtones déclarées entre 1999 et 2012 dans les départements de France les plus touchés (d'après Lachaud, 2013 (18))**

## b. Épidémiologie de la coinfection Leishmaniose et VIH :



World-wide distribution of leishmaniasis (■) and countries reporting *Leishmania*/HIV co-infection (■), 2001.

Figure 7 : Répartition mondiale des pays rapportant des cas de co-infections *Leishmania* / VIH (d'après WHO, 2001) (11).

La pandémie du VIH représente un des principaux obstacles au contrôle des leishmanioses viscérales. En zone d'endémie, une séropositivité pour le VIH multiplie par 100 à 2300 fois le risque de développer une LV. La co-infection VIH/Leishmaniose est décrite dans au moins 35 pays du monde (Figure 7). Dans le Sud de l'Europe, plus de 70% des cas de LV chez les adultes surviennent chez des patients infectés par le VIH (11). Depuis l'introduction de la trithérapie antirétrovirale, l'incidence des cas de co-infection a nettement diminué dans les pays européens où la maladie est endémique (14). Il semblerait que la trithérapie anti-rétrovirale diminue le nombre de nouveaux cas de LV mais soit parfois insuffisante pour éviter les rechutes de LV chez les patients séropositifs pour le VIH (19).

## 6. Manifestations cliniques :

Les leishmanioses sont classiquement divisées en leishmanioses viscérales et leishmanioses dermatotropes. Cependant les leishmanioses dermatotropes peuvent se systématiser et devenir viscérotropes chez les sujets immunodéprimés. L'incubation est variable, de quelques semaines à plusieurs années. De même, certains zymodèmes de leishmanies viscérotropes peuvent aussi avoir une affinité dermatrope (cas de *L. infantum*).

### a. Leishmaniose cutanée :

Notre sujet d'étude concerne la leishmaniose viscérale, nous serons donc brefs concernant la description des atteintes cutanées. Rappelons simplement que les leishmanioses dermatotropes affectent la peau, en région découverte et/ou les muqueuses superficielles. Elle se présente sous la forme de granulomes dermiques d'aspect papuleux ayant tendance à l'ulcération dans les formes humides. Elles revêtent des formes soit localisées soit diffuses. En fonction des régions où elles sévissent elles portent des dénominations différentes.



### **b. Leishmaniose viscérale :**

La leishmaniose viscérale se manifeste par une altération marquée de l'état général à type d'asthénie, anorexie, amaigrissement associé à une fièvre élevée et anarchique. Sur le plan clinique, on retrouve un syndrome spléno-hépto-adénomégalique. Un syndrome hémorragique est possible, souvent létal. L'évolution spontanée est mortelle. Dans le kala-azar indien, lié à *L. donovani*, classiquement, la peau prend une coloration bistre, avec des taches dépigmentées ou surpigmentées, brunes (raison pour laquelle la maladie est communément appelée kala-azar, signifiant « maladie noire » en dialecte indien). Dans la leishmaniose viscérale méditerranéenne, liée généralement à *L. infantum*, il n'y a pas de mélanisation cutanée. Sur le plan biologique, on retrouve une anémie, thrombopénie, souvent associée à une leucopénie.

Chez les patients infectés par le VIH mais dont l'immunité est préservée, la maladie s'exprime de la même façon que dans la population générale. Cependant chez les personnes co-infectées par le VIH présentant une immunodépression sévère (taux de lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup>), les manifestations cliniques de la LV sont souvent atypiques (localisations digestives, cutanées, respiratoires...) et plus sévères. De plus, on observe davantage de résistance aux traitements, de rechutes et de chronicisation de la maladie (20).

### **c. Leishmaniose Dermique Post Kala-azar (PKDL) :**

Il s'agit d'une forme de leishmaniose cutanée qui apparaît généralement après un traitement de LV apparemment réussi. Elle survient dans les 2 semaines à une ou plusieurs années qui suivent sa guérison apparente. La PKDL est particulièrement fréquente en Afrique de l'Est et dans le Sud de l'Asie. Ainsi, une PKDL est observée après le traitement des leishmanioses viscérales dans 5 à 10% des cas dans le sous-continent indien et jusqu'à 56 à 62% des cas au Soudan ou en Ethiopie (21). Elle se présente sous la forme d'une éruption maculaire, papulaire ou nodulaire hypopigmentée ou érythémateuse débutant souvent au niveau de la face et pouvant se propager à d'autres parties du corps sans perte de sensibilité. Elle est confirmée par la mise en évidence du parasite par PCR ou à l'examen direct sur un frottis ou une biopsie cutanée. La PCR leishmanie reste négative dans le sang périphérique.

## 7. Diagnostic biologique :

Le gold standard repose sur la mise en évidence directe des parasites dans les macrophages de la rate, des ganglions lymphatiques (les formes amastigotes sont nombreuses dans les lésions surtout en début d'évolution), de la moelle osseuse, du derme (22). La coloration au May-Grunwald-Giemsa permet de révéler les parasites. Les leishmanies sont cultivables sur des milieux riches en protéines telles que le milieu NNN (Novy, Nicole, Mc Neal). Cette technique, hautement spécifique, est aussi la plus fiable dans le cas des co-infections VIH. Elle nécessite cependant des prélèvements invasifs. Par ailleurs, la mise en culture ainsi que l'examen microscopique sont des procédures chronophages.

On peut également mettre en évidence les parasites dans le sang périphérique ou sur ponction de moelle osseuse par PCR, basée sur l'amplification de l'ADN kinétoplastique. Cette technique, rapide, sensible et spécifique est facilement réalisable en pratique clinique (23,24). Tout comme les cultures, les techniques de PCR permettent d'identifier les espèces.

Le diagnostic immunologique utilise la séroagglutination directe (DAT), l'immunofluorescence indirecte (IFAT), la réaction immuno-enzymatique (ELISA), le Western blot, l'hémagglutination (HA), l'immunochromatographie (IT-Leish), utilisant une bandelette sensibilisée par l'antigène leishmanien recombinant rK 39 ou la recherche des antigènes dans l'urine par agglutination indirecte (KA-tex) (l'urine devant être prélevée depuis 48h maximum et être conservée à +4°C jusqu'à l'épreuve ; la sensibilité est de l'ordre de 85 à 100%, la spécificité de l'ordre de 96%). Plusieurs études réalisées chez des patients co-infectés montrent que les antigénuries se négativent à l'issue d'un traitement réussi (25,26). Ce test pourrait être utile dans le suivi des patients en cours de traitement bien que le monitoring via les PCR semble plus efficace (27).

A l'issue d'une méta-analyse regroupant 33 études, principalement européennes, incluant 1 489 patients co-infectés par le VIH, Cota et al. ont confirmé que les sensibilités des tests sérologiques étaient faibles pour le diagnostic de LV chez les patients co-infectés par le VIH ; Parmi les méthodes immunologiques, les méthodes de Blot (Se : 84 % ; Spe : 82%) et DAT (Se : 81% ; Spe :90%) semblent malgré tout supérieures à l'ELISA (Se : 66% ; Spe : 90%) ou l'IFAT (Se :51% ; Spe : 93%) les techniques de PCR sont nettement plus fiables (Se : 95% ; Spe : 96%), avec une performance globale de 95% (28,29).

## 8. Traitement :

Pour les atteintes cutanées les traitements sont le plus souvent locaux (cryothérapie, antimoniés en injections intra-lésionnelles, paromomycine). Une abstention thérapeutique est parfois préconisée en cas de lésion unique. Pour les atteintes muqueuses le traitement est systémique. Dans la leishmaniose viscérale, le traitement faisait classiquement appel à un antimonié, mais l'émergence de résistances notamment chez les patients immunodéprimés font que les formulations lipidiques de l'Amphotéricine B tendent à supplanter les traitements classiques.

Les principales familles de traitements leishmanicides utilisés dans la leishmaniose viscérale chez les patients immunodéprimés co-infectés par le VIH sont:

- **L'Amphotéricine B deoxycholate (FUNGIZONE®)** qui a été utilisée à partir des années 80. Cependant elle a rapidement été remplacée par sa formulation lipidique : **Amphotéricine B liposomale (AMBISOME®)**, plus efficace et moins toxique. L'Amphotéricine B liposomale est devenue le traitement de référence chez les patients immunodéprimés, dans les pays riches. Il est proposé 30 à 40 mg/kg en 10 injections sur 2 à 6 semaines en traitement d'attaque. Un traitement d'entretien en prévention des rechutes est recommandé chez le patient immunodéprimé tant que les taux de lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>, sous la forme d'une perfusion toutes les 2 à 4 semaines. En cas de rechute le même protocole peut être administré.

Les résistances à l'Amphotéricine B sont considérées à l'heure actuelle comme anecdotiques (30). Bidyut Purkait et al, ont cependant identifiés certains mécanismes de résistance parasitaire. D'abord, il a été remarqué que les leishmanies résistantes *ex et in vitro*, présentaient une composition membranaire différente des parasites sensibles (remplacement des ergostérols par leurs précurseurs non trans-méthylés en C24, les cholesta-5,7,24-trien-3B-ols), responsable d'une désorganisation et d'une augmentation de la fluidité membranaire, diminuant les capacités de fixation de l'Amphotéricine B à la membrane cellulaire. D'autre part, 2 types de transporteurs ABC (ATP binding cassettes), connus pour être responsables de bactéries multirésistantes aux traitements, ont été identifiés sur la membrane cellulaire des leishmanies résistantes à l'Amphotéricine B : Les protéines MDR1, favorisant en partie l'efflux du traitement, sont surexprimées sur la membrane des promastigotes résistants ainsi que les protéines PgPA, impliquées dans la séquestration intra-vésiculaire des traitements (31). C'est par son auto-oxydation génératrice de radicaux libres oxygénés (RLO), que l'Amphotéricine B pourrait affecter les cellules. Les promastigotes résistants seraient capables de diminuer la production de RLO, d'une part par la diminution de la concentration d'Amphotéricine B intra-cellulaire et d'autre part, par une augmentation de la dégradation des RLO grâce à la surexpression des acteurs du système

des tryparedoxines qui permettent de lutter contre le stress oxydatif. Bidyut Purkait et al. montrent également que l'utilisation de Verapamil, inhibiteur de MDR1, permet de diminuer l'efflux cellulaire d'Amphotéricine B et une réversion partielle du phénotype résistant vers le phénotype sensible (31). Il n'a pas été noté de résistance croisée entre l'Amphotéricine B et les autres traitements anti-leishmanies.

- **Les stibiés organiques pentavalents** sont encore utilisés dans les pays en voie de développement et en deuxième voire troisième ligne thérapeutique dans les « pays riches ». On dispose de deux antimoniés de ce type : l'**antimoniate de méglumine (GLUCANTIME®)** et le **stibogluconate de sodium (PENTOSTAM®)**. Ils sont similaires du point de vue chimique et leur toxicité, de même que leur efficacité, sont liées à leur teneur en antimoine : la solution d'antimoniate de méglumine contient 8,1 % d'ions antimoine pentavalent (Sb<sup>5+</sup>) (81 mg/ml), tandis que la solution de stibogluconate de sodium contient 10 % de Sb<sup>5+</sup> (100 mg/ml). Les antimoniés pentavalents sont administrés sous la forme de prodrogues (Sb<sup>5+</sup>). Pour devenir actives, elles doivent être métabolisées en forme trivalentes (Sb<sup>3+</sup>) et agissent sur les formes amastigotes mais pas sur les promastigotes. En France, on utilise préférentiellement l'Antimoniate de Meglumine, moins toxique. La posologie est de 20 mg/kg/j (sans dépasser 850 mg) d'antimoine pendant 20 à 28 jours en IM profonde. Ils sont responsables de phénomènes d'intolérance (stibio-intolérance) se manifestants sous forme de fièvre, toux quinteuse, myalgies, vomissements, diarrhée, éruption cutanée.

En Inde, en particulier dans le foyer du Bihar, où les antimoniés ont été largement utilisés, la pharmacorésistance est très préoccupante avec plus de 60 % des cas ne répondant pas au traitement, même si cela ne traduit pas forcément une résistance du parasite (5). Selon Sundar, l'utilisation inappropriée des antimoniés à des posologies subthérapeutiques, en fractionnant les doses pour limiter la néphrotoxicité, ou selon des durées insuffisantes de traitement, favoriserait les échecs thérapeutiques et l'émergence de parasites résistants (32). Des mutations de transporteurs ABC (en particulier de la Protéine responsable de Résistances Multidrogués A : MRPA et de la Protéine PRP1 responsable de résistances croisées antimoniés/pentamidine) sont responsables d'une diminution de la séquestration intravésiculaire d'antimoniés et de l'augmentation de son efflux cellulaire. Il a également été démontré une sous-expression des gènes codant pour l'aquaglyceroporin AQP1, responsable de l'action intra-cellulaire du Sb(3+), chez les promastigotes et les amastigotes résistants aux antimoniés. D'autre part, les parasites résistants aux antimoniés stimuleraient la production d'interleukine IL10 par les cellules dendritiques, puissant suppresseur de l'activité anti-leishmanicide et entravant l'efficacité des antimoniés.

- **Les diamidines : Pentamidine (PENTACARINAT®)**. La posologie est de 4 mg/kg de pentamidine intra-veineuse toutes les 48h par séries de 10 perfusions en le diluant dans du sérum glucosé. D'après la méta-analyse de Monge-Maillo, aucun essai clinique testant la Pentamidine n'a été réalisé chez les patients coinfectés VIH/LV. Les expériences sont limitées à des case-reports et la plupart du temps la Pentamidine était employée en association avec d'autres traitements ; Cependant elle a fait la preuve de son efficacité chez les patients séronégatifs pour le VIH (33,34).

- **La Miltefosine (IMPAVIDO®)** : elle a été utilisée avec succès dans les leishmanioses viscérales en échec des autres traitements. Il s'agit du seul traitement leishmanicide actuellement disponible par voie orale. Il se présente sous la forme de gélule de 50 mg à prendre au cours des repas. La posologie recommandée est de 1,5 à 2,5 mg/kg/j pendant 28 jours. Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs. Une surveillance hebdomadaire de la créatinine et des transaminases est de mise. La durée optimale du traitement du premier épisode comme des rechutes de VL chez le patient coinfecté par le VIH n'a pas encore été déterminée (33). Son mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé, mais il semblerait que son accumulation intra-parasitaire via les protéines de transport de la miltefosine LdMT et de sa sous-unité bêta LdRos3, induise une apoptose des leishmanies. La miltefosine provoque également des effets inflammatoires et immunologiques au niveau des macrophages, convertie les réponses type Th2 en Th1 et accroît l'efficacité de la réponse immunologique en multipliant les récepteurs cellulaires à l'interféron Gamma.

Quelques résistances à la Miltefosine ont été notées en Inde. Leur émergence serait favorisée par la longue demi-vie de la molécule (environ 150 h) et par sa sur-utilisation en raison de sa facilité d'administration par voie orale. Les résistances à la Miltefosine résulteraient d'une diminution de l'accumulation de drogue intra-cellulaire liée à des mécanismes de modification membranaire, accélération du métabolisme et de l'efflux du traitement avec mutations des transporteurs transmembranaires de Miltefosine (notamment de la LdMT, de sa sous unité LdRos3, et de transporteurs ABC)(35).

- **La Paramomycine**, appartenant à la famille des antibiotiques aminoglycosidiques, peut être administrée par voie intramusculaire. Son utilisation est limitée par sa néphrotoxicité et son ototoxicité. De plus, les parasites développent rapidement des résistances au traitement. Elle est généralement employée à 11 mg de base/kg en injection quotidienne associée à d'autres traitements antiparasitaires pour une durée de 21 jours. Le traitement agirait au niveau mitochondrial et en modifiant les propriétés membranaires et la synthèse protéique des leishmanies.

- **L'Allopurinol (ZYLORIC®)** : utilisée à la dose de 20 à 30 mg/kg/j, cette molécule habituellement utilisée dans le traitement des hyperuricémies, est un analogue des purines qui permet l'inhibition de la synthèse protéique. Elle possède une activité leishmanicide sur les formes promastigotes et amastigotes. L'Allopurinol est généralement employé en association avec les antimoniés ou les imidazolés.

- **Les imidazolés** : le **Ketoconazole** était utilisé à 600 mg/j par voie orale pendant 28 jours; en raison de son importante toxicité hépatique, il a été retiré du marché depuis juillet 2011. Aujourd'hui on utilise plus volontiers le **Fluconazole (TRIFLUCAN®)** ou l'**Itraconazole (SPORANOX®)** par voie orale à la dose de 400 mg/j. L'emploi des imidazolés dans le traitement des LV est basé sur des essais non contrôlés, leur efficacité est controversée. L'association imidazolé-allopurinol a cependant permis d'obtenir de bons résultats chez des transplantés rénaux atteints de LV ou en dernier recours chez les patients en échec thérapeutique des traitements de premières intentions (notamment en cas d'insuffisance rénale) (33,36,37).

## 9. Prévention :

En étudiant le polymorphisme de fragments ADN de *Leishmania* amplifiés par PCR, l'équipe espagnole de MA Morales a démontré, que, chez les patients co-infectés par le VIH, les rechutes de VL étaient plus souvent dues à des récurrences de la maladie initiale et que seules 7,5% des rechutes étaient liées à des réinfestations (38).

Les principes généraux de prévention contre la leishmaniose sont donc intéressants en prévention primaire mais elles revêtent un caractère mineur en prévention secondaire pour éviter les réinfestations. Ils reposent sur la lutte contre les vecteurs par des insecticides à activité rémanente à l'intérieur et autour des habitations dans les zones d'endémie et durant la saison estivale dans le sud de la France, ainsi que sur le port de vêtements longs, l'utilisation de répulsifs et de moustiquaires à mailles fines imprégnées d'insecticides. Depuis 2011, un vaccin anti-leishmanie est disponible pour les chiens, en vue de limiter les réservoirs du parasite. La prévention passe aussi par les mesures d'hygiène dans l'utilisation de seringues individuelles par les toxicomanes.

Cota et al. ont montré que, chez les patients coinfectés par le VIH, le maintien d'une immunité cellulaire efficace et la poursuite d'un traitement d'entretien sont nécessaires pour éviter les rechutes après le traitement d'un épisode de LV (39).

Il n'existe pas de recommandation concernant la molécule à utiliser en traitement d'entretien. Une étude espagnole a démontré l'efficacité des antimoniés en injection toutes les 3 à 4 semaines (40). Une autre étude prospective réalisée en Espagne a montré que l'amphotéricine

B liposomale à 5 mg/kg/j toutes les 3 semaines permettait l'absence de rechute dans 80% des cas (41). La Pentamidine à 4 mg/kg/j toutes les 2-4 semaines permet également de diminuer les risques de rechutes chez les patients séropositifs pour le VIH. La Miltefosine qui présente une longue demi-vie et qui est administrée par voie orale pourrait être une alternative dans le traitement de maintenance (33).

## **II. Etude des patients du SMIT de Toulouse :**

### **1. Pré-requis :**

**Consensus théorique sur la prise en charge en première intention de la co-infection VIH/LV (d'après E. Pilly, 2012) :**

- Le diagnostic classique repose sur le triptyque clinique altération de l'état général, fièvre irrégulière, splénomégalie, associée à une pancytopenie. Les expressions atypiques ne sont pas exceptionnelles.
- Il est confirmé par la mise en évidence de Leishmanies à l'examen direct ou d'ADN de Leishmanie par PCR dans le sang périphérique ou frottis médullaire.
- Le traitement de première intention chez l'immunodéprimé associe un traitement d'attaque par Amphotéricine B liposomale 30 à 40 mg/kg en 10 injections sur 2 à 6 semaines suivi par un traitement d'entretien jusqu'à négativation de la PCR Leishmaniose et une restauration immunitaire satisfaisante par anti-rétroviraux (ARV).

### **2. Objectif de l'étude :**

Décrire la prise en charge du patient co-infecté par le VIH et la Leishmaniose Viscérale et démontrer que, bien qu'il existe un consensus théorique sur la conduite à tenir dans les cas de LV chez le patient séropositif pour le VIH, en pratique, ce consensus est souvent mis en échec.

- Les manifestations cliniques sont souvent atypiques
- Il existe des résistances au traitement de première intention
- Les rechutes ou récurrences sont fréquentes
- Le traitement est long, à risque de mauvaise tolérance, compliquant l'observance et le suivi du patient
- La restauration immunitaire n'est parfois pas suffisante pour obtenir une guérison
- Il n'existe pas de consensus en cas d'échec du traitement de première intention

### **3. Patients et méthode :**

#### **Méthode :**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective sur la prise en charge des Leishmanioses viscérales chez les patients séropositifs pour le VIH suivis dans le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales (SMIT) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse-Purpan entre 2007 et 2013.

#### **Echantillon et caractéristiques de la population étudiée :**

Nous avons procédé à une extraction des cas de LV diagnostiqués par le service de Parasitologie du CHU de Toulouse entre 2007 et 2013, puis une co-infection par le VIH a été recherchée à partir du logiciel NADIS du service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU.

#### Critères d'inclusion :

Patient adulte, ayant été suivi entre 2007 et 2013 au SMIT pour une co-infection VIH/Leishmaniose viscérale. L'infection pour le VIH était définie par une séropositivité confirmée par 2 tests sérologiques pour le VIH et une charge virale VIH-1 plasmatique positive. La leishmaniose viscérale était définie par une PCR Leishmania positive dans le sang et/ou sur la présence de Leishmanies sur un frottis médullaire.

#### Critères d'exclusion :

Leishmaniose viscérale chez les patients non séropositifs pour le VIH, leishmaniose localisée (cutanée ou cutanéomuqueuse) sans atteinte systémique.

#### **Analyse qualitative :**

Etant donné la faible prévalence de la co-infection VIH/Leishmaniose viscérale en Midi-Pyrénées, notre étude, descriptive, se présente sous la forme d'une série de cas.



## 4. Résultats :

### a. Caractéristiques des cas de Leishmaniose Viscérale diagnostiqués dans le service de parasitologie et population sélectionnée pour notre étude :

12 cas de Leishmaniose Viscérale ont été diagnostiqués dans le service de Parasitologie de Toulouse entre 2007 et 2013 (Tableau 1).

Sur les 12 patients, 5 présentaient une co-infection VIH/Leishmaniose viscérale avérée et ont été inclus dans notre étude.

4 patients ont été suivis au SMIT du CHU Toulouse-Purpan.

Pour le cinquième patient, le diagnostic de Leishmaniose viscérale inaugurale de la découverte de VIH-1 a été réalisé au SMIT mais le suivi n'a pu être réalisé car le patient est sorti contre avis médical le lendemain de son admission et a été perdu de vue.

Il s'agit de patients nés entre 1956 et 1975 ; tous sont de sexe masculin. 3 patients sur 5 ont été des usagers de drogue par voie intra-veineuse.

**Tableau 1 : Contexte de survenue des Leishmanioses Viscérales diagnostiquées dans le Service de Parasitologie du CHU de Toulouse entre 2007 et 2013 et caractéristiques des critères d'exclusion pour les 7 cas non retenus pour l'étude.**

|       | Contexte                                                                                               |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 cas | Co-infection avérée Leishmaniose Viscérale/VIH retenus pour l'étude                                    |
| 4 cas | Diagnostiqués par PCR au laboratoire de parasitologie<br>Non pris en charge au SMIT du CHU de Toulouse |
| 1 cas | Enfant de 3,5 ans non suivi au CHU de Toulouse                                                         |
| 1 cas | LV chez un patient greffé rénal non infecté par le VIH                                                 |
| 1 cas | LV sans Immunodépression ni infection pour le VIH                                                      |

## **b. Description des cas :**

### **CAS n°1 :**

Il s'agit d'un homme né en 1968, de nationalité française.

#### *Antécédents épidémiologiques :*

- toxicomanie intra-veineuse
- vit dans le Tarn
- nombreux séjours dans les Cévennes
- 1 chien et 1 chat

#### *Antécédents médicaux :*

- **1998** : découverte séropositivité VIH -1
- 2006** : **zona multi-métamérique** ; début du traitement anti-rétroviral (ARV) par Ténofovir/Emtricitabine (TRUVADA®), Ritonavir (NORVIR®), Atazanavir (REYATAZ®) (lymphocytes CD4 à 33/mm<sup>3</sup>)

#### *Histoire de la maladie : (Figure 8)*

**Entre 2006 et avril 2013**, il est traité par Ténofovir/Emtricitabine (TRUVADA®), Ritonavir (NORVIR®), Atazanavir (REYATAZ®) avec un suivi très chaotique et de longues périodes de ruptures de traitement.

**En mai 2013**, le patient est pris en charge au Centre hospitalier d'Albi devant l'apparition de douleurs abdominales, fièvre irrégulière (pics de température à 39°C) et diarrhée profuse dans un contexte d'altération de l'état général (asthénie marquée, perte de 15 kg en 2 ans, appétit conservé, évoluant depuis environ 1 an). L'examen clinique retrouve une hépatosplénomégalie et une polyadénopathie (ganglions axillaires, cervicaux et inguinaux infra-centimétriques).

Le TDM thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste confirme la présence de ces adénopathies infra-centimétriques, note également de nombreux ganglions de la racine du mésentère, tous infra-centimétriques, sans aspect de panniculite. La flèche splénique est mesurée à 23 cm.

Sur le plan biologique, on observe une bicytopenie (hémoglobine à 8,6 g/dL, 96000 plaquettes/mm<sup>3</sup>). Les lymphocytes CD4 sont à 114/mm<sup>3</sup>, la charge virale VIH à 30 copies/ml soit 1,5 log<sub>10</sub> copies/ml.

Devant les troubles digestifs et l'anémie microcytaire chronique, une fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsies systématiques est réalisée. Sur les biopsies duodénales, on retrouve de très nombreux éléments parasitaires intra-macrophagiques évocateurs de leishmanies. Le

diagnostic de leishmaniose viscérale avec atteinte duodénale est également étayé par la forte positivité de la PCR leishmaniose plasmatique. Le patient est transféré au SMIT du CHU de Toulouse pour la suite de sa prise en charge.

Le 20 juin 2013, un traitement anti-parasitaire d'attaque par Amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) IV 3mg/kg/j est débuté pendant 7 jours puis 5mg/kg par semaine pendant 4 semaines (soit une dose cumulée de 40 mg/kg) jusqu'au 24 juillet 2013. Un traitement d'entretien par Amphotéricine B liposomale à 5 mg/kg toutes les 2 semaines est poursuivi en relais jusqu'au 02 octobre 2013. La tolérance est bonne avec une fonction rénale conservée et une créatinine stable à 110 µmol/l (Clairance : 85 ml/min selon Cockroft et Gault), pas de cytolysse hépatique. L'état général s'améliore avec une disparition rapide de la fièvre et une normalisation du transit. A l'examen clinique, début octobre, on note une prise de poids de 2 kg, la disparition de la splénomégalie et la persistance d'adénopathies axillaires bilatérales infra-centimétriques, non suspectes.

Concernant l'infection VIH, un traitement ARV sous forme de Darunavir (PRESISTA®), Ritonavir (NORVIR®), Raltégravir (ISENTRESS®) est débuté à partir du 5 juillet 2013 avec une bonne tolérance clinique. Le Ténofovir a été stoppé pour prévenir le risque de toxicité rénale cumulée avec l'Amphotéricine B. On assiste à une reconstitution immunitaire avec une charge virale VIH indétectable et des lymphocytes CD4 supérieurs à 250/mm<sup>3</sup> depuis août 2013.

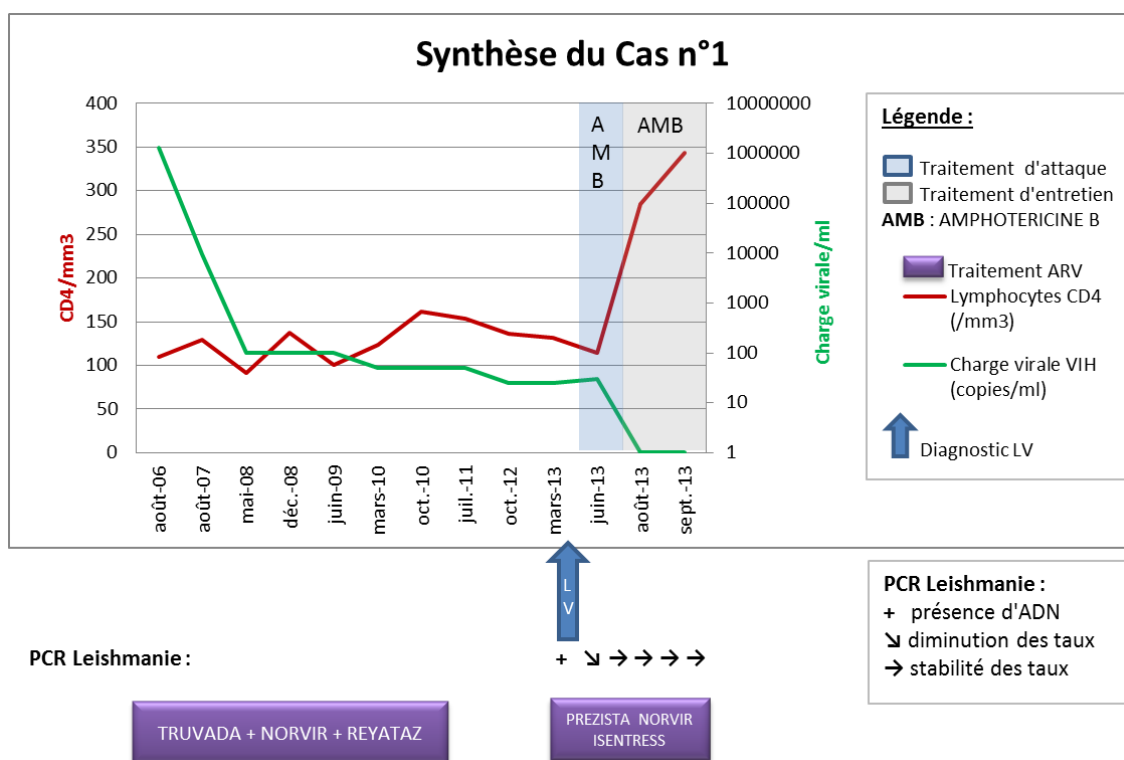


Figure 8 : Synthèse de l'histoire de la maladie du Cas n°1.

Sur le plan biologique, les charges parasitaires sont en diminution après la mise en place du traitement d'attaque début juillet 2013 mais restent toujours faiblement positives. A ce jour, elles ne sont toujours pas négativées. La thrombopénie est corrigée depuis août 2013 (Plaquettes : 250000/mm<sup>3</sup>). Bien que l'hémoglobinémie semble en voie de normalisation, fin septembre, le patient restait anémique à 11,9 g/dl d'hémoglobine (nadir à 8,4g/dl) (Figure 9).

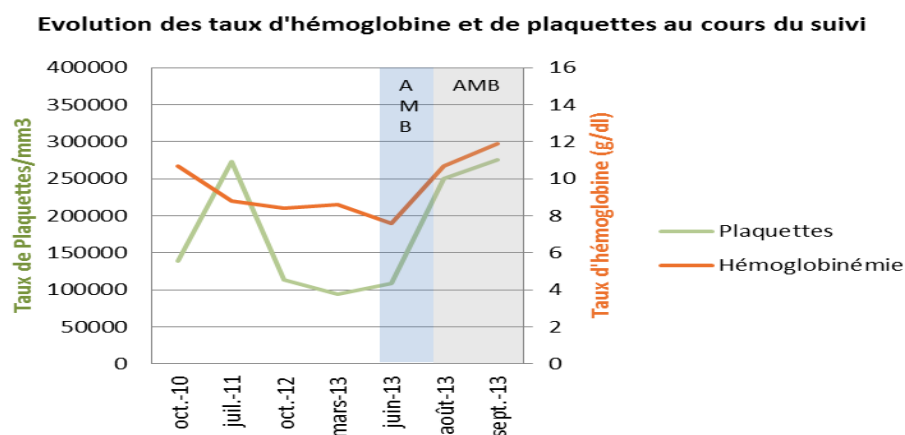


Figure 9 : Evolution des taux d'hémoglobine et de plaquettes au cours du suivi du Cas n°1.

Il est prévu d'espacer les injections d'Amphotéricine B liposomale à 3 mg/kg toutes les 3 semaines à partir du 02 octobre 2013 jusqu'à négativation des PCR leishmanioses et « reconstitution immunitaire satisfaisante ».

### CAS n°2 :

Il s'agit d'un homme né en 1966, de nationalité espagnole.

#### *Antécédents épidémiologiques :*

- séjours dans la région de Madrid et de Valencia
- vit dans le Tarn
- 1 chien

#### *Antécédents médicaux :*

- **Novembre 2010** : découverte séropositivité VIH-1
- **Mars 2011** : gastro-duodénite à *Helicobacter pylori*
- **Novembre 2011** : neuro-syphilis avec papillite bilatérale

*Histoire de la maladie : (Figure 10)*

**Le 26 novembre 2010 :** le patient est vu en consultation pour la découverte de sa séropositivité VIH. Les lymphocytes CD4 sont à 256/mm<sup>3</sup>, la charge virale à 465884 copies/ml soit 5,67 log<sub>10</sub> copies/ml. Un traitement antirétroviral par Ténofovir/Emtricitabine (TRUVADA®), Ritonavir (NORVIR®), Atazanavir (REYATAZ®) est débuté.

**Le 25 janvier 2011 :** il est hospitalisé au SMIT pour prise en charge d'une lombo-sciatique S1 hyperalgique liée à une volumineuse hernie discale L5-S1 quasi-exclue. Au cours de l'hospitalisation, on objective une fièvre irrégulière (pics à 38,8°C) sans frisson, une perte d'appétit. L'examen clinique retrouve une splénomégalie à 1 travers de doigt, pas d'adénopathie périphérique. Il n'existe pas de porte d'entrée infectieuse évidente.

L'échographie abdominale objective une splénomégalie multi-nodulaire avec une flèche splénique mesurée à 13 cm.

Au TEP-TDM corps entier, on décrit une splénomégalie avec de très intenses foyers hypermétaboliques intra-spléniques et un hypermétabolisme ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique (axillaire bilatéral, hilair hépatique, rétro-péritonéal latéro-aortique, iliaque externe gauche et inguinal gauche).

Au niveau biologique, on retrouve une pancytopénie (hémoglobine : 12,2 g/dl, plaquettes : 83000/mm<sup>3</sup>, leucocytes : 2060/mm<sup>3</sup> dont 1000 PNN et 800 lymphocytes). Les lymphocytes CD4 sont à 335/mm<sup>3</sup> (42%) ; la charge virale à 3,61 log<sub>10</sub> copies/ml. La sérologie leishmaniose par méthode ELISA revient positive. Le diagnostic de Leishmaniose Viscérale est confirmé par la positivité de la PCR Leishmaniose dans le sang.

**Le 02 février 2011 :** un traitement d'attaque par Amphotéricine B liposomale IV (AMBISOME®) 3m/kg/j tous les jours pendant 5 jours est mis en place. Le traitement est ensuite poursuivi par des injections hebdomadaires d'Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg pendant 5 semaines jusqu'au 14 mars 2011.

**Le 14 mars 2011 :** la négativation de la PCR Leishmaniose est obtenue. La dose cumulée d'Amphotéricine B est alors de 30 mg/kg. La tolérance est bonne. Le patient ne présente pas d'insuffisance rénale (créatinine : 84 µmol/l ; clairance selon Cockcroft et Gault : 109 ml /min), le bilan hépatique est normal. Il se sent mieux, n'a plus de syndrome fébrile, mais présente des vomissements matinaux associées à des épigastralgies.

La fibroscopie oeso-gastro-duodénale est en faveur d'une gastro-duodénite chronique. Les biopsies systématiques confirment l'inflammation chronique liée à la présence d'*Helicobacter pylori*. Il n'y a pas de signe en faveur d'une atteinte digestive de leishmaniose viscérale. Les symptômes disparaîtront d'ailleurs après la réalisation du traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* (Amoxicilline, Clarithromycine, associé à un traitement par Omeprazole).

Par ailleurs, le TEP TDM corps entier montre une amélioration scintigraphique par rapport au TEP TDM initial avec une diminution d'intensité des fixations spléniques, une fixation hépatique hétérogène, une diminution de l'intensité des fixations ganglionnaires hilaires, hépatiques et rétro-péritonéales et une hyperfixation modérée ostéo-médullaire réactionnelle. On note également une restauration immunitaire avec des taux de lymphocytes CD4 à 559/mm<sup>3</sup>. La charge virale VIH est en nette décroissance avec des taux à 2,49 log<sub>10</sub> copies/ml.

**A partir du 22 mars 2011** : un traitement d'entretien est maintenu par Amphotéricine B liposomale 5mg/kg/j toutes les 2 à 3 semaines pendant 7 mois jusqu'au 28 octobre 2011 (soit une dose cumulée de 80 mg/kg dont 30 mg/kg en traitement d'attaque et 50 mg/kg en traitement d'entretien).

**Le 28 octobre 2011** : l'état général du patient est très satisfaisant avec un poids stable à 80kg, l'absence de syndrome fébrile, un appétit conservé, l'absence de plainte fonctionnelle et la reprise des travaux de restauration de sa maison. L'examen clinique est sans particularité, absence d'adénopathie ou de splénomégalie. Les PCR leishmaniennes plasmatiques sont restées négatives depuis mars 2011. Sur le myélogramme réalisé le 21 octobre 2011, la PCR leishmaniose est également négative. La charge virale VIH est à 617 copies/ml (2,8 log<sub>10</sub> copies/ml), les lymphocytes CD4 sont supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>. Le traitement d'entretien est interrompu.

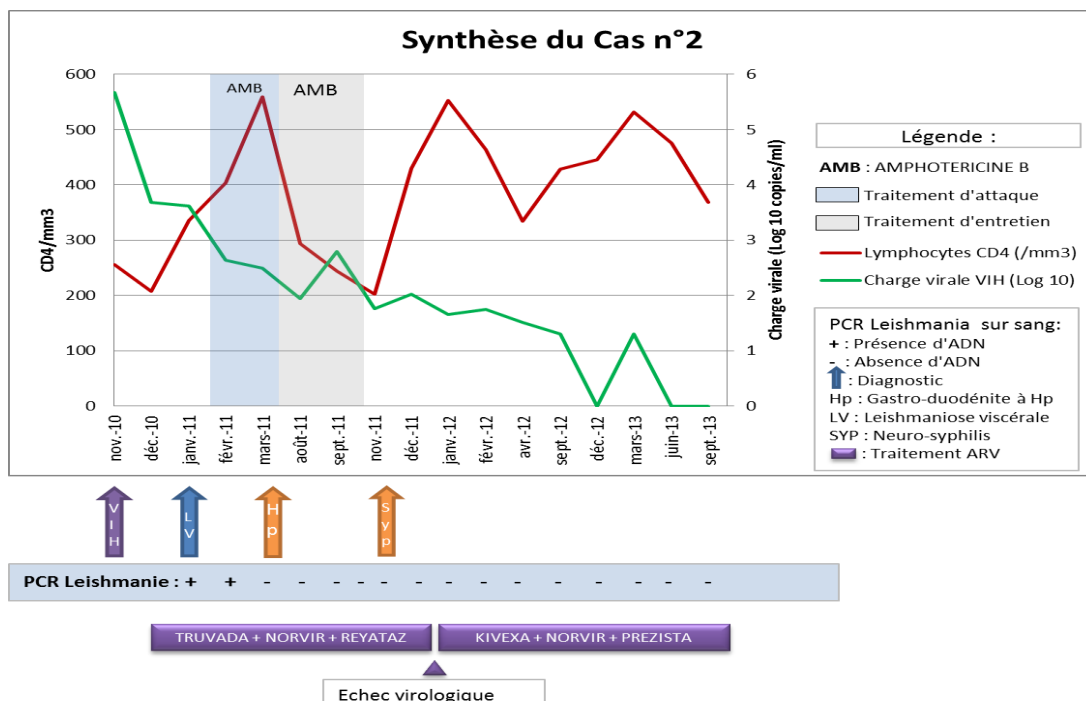


Figure 10 : Synthèse de l'histoire de la maladie du Cas n°2.

Le 8 novembre 2011, le patient présente un épisode de neuro-syphilis avec papillite bilatérale prédominant à droite, de bonne évolution sous Penicilline G 24 millions d'unité/jour en 6 injections avec un relais par Ceftriaxone 2g/j et Cortancyl 1mg/kg/j pendant 10 jours. Le traitement anti-rétroviral est modifié par Lamivudine/Abacavir (KIVEXA®), Ritonavir (NORVIR®), Darunavir (PREZISTA®), le patient n'a pas présenté de pathologie intercurrente depuis. Depuis décembre 2011, les taux de lymphocytes CD4 se sont toujours maintenus au-dessus de 300/mm<sup>3</sup> et la charge virale VIH a diminué progressivement jusqu'à devenir indétectable.

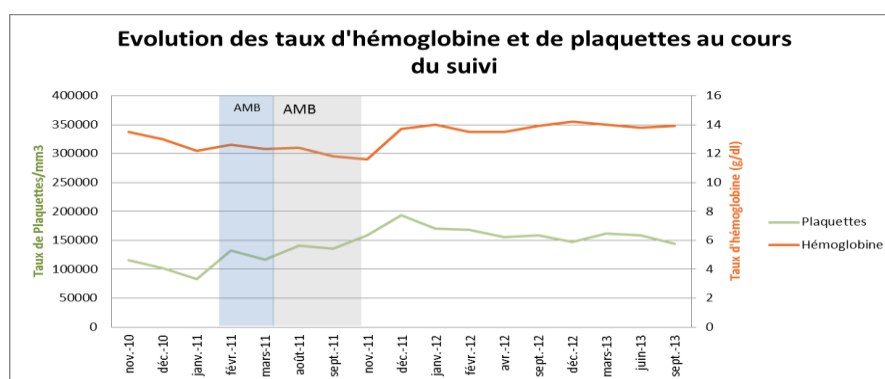


Figure 11 : Evolution des taux d'hémoglobine et de plaquettes au cours du suivi du Cas n°2.

Sur le plan biologique, la thrombopénie s'est corrigée à partir de novembre 2011 (Pq > 150000/mm<sup>3</sup>) et l'anémie à partir de décembre 2011 (Hb > 13g/dl) (Figure 11).

A ce jour, le patient n'a pas présenté de récurrence de LV. Il est asymptomatique cliniquement et biologiquement. Les PCR leishmanioses sont restées négatives depuis mars 2011.

### CAS n°3 :

Il s'agit d'un homme né en 1958, de nationalité française.

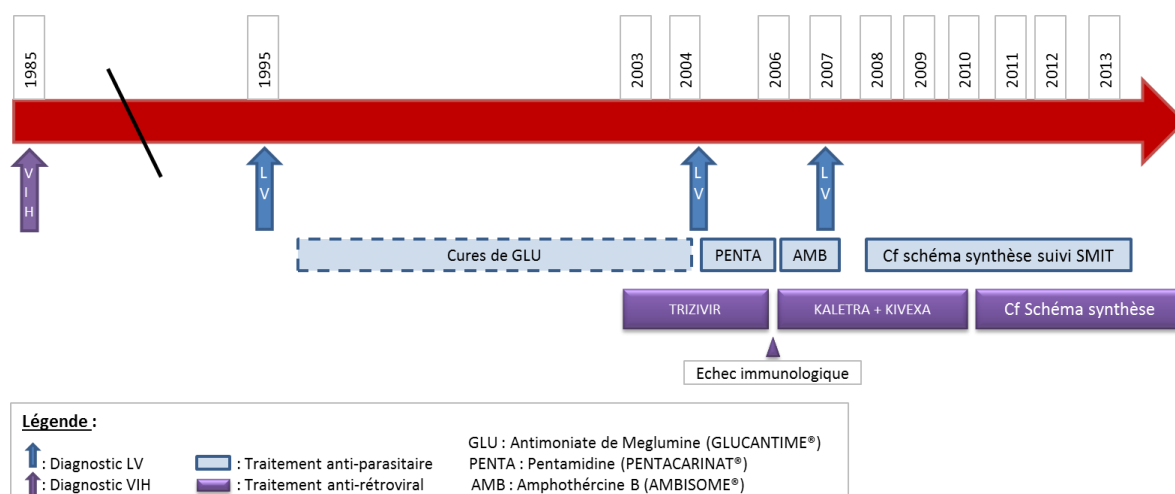
#### *Antécédents épidémiologiques :*

- toxicomanie intra-veineuse
- originaire de la région de Nice
- 1 chien

#### *Antécédents médicaux :*

- **1985** : Découverte de la séropositivité VIH
- **1987** : Hépatite B de guérison spontanée
- **1995** : Diagnostic de Leishmaniose Viscérale
- **mars 2007** : Carcinome épidermoïde spinocellulaire infiltrant acantholytique bien différencié de la face dorsale de l'interphalangienne proximale du 5<sup>ème</sup> doigt de la main gauche avec adénopathie axillaire satellite, traité par amputation et curage ganglionnaire axillaire.
- **juin 2007** : Hépatite C de guérison spontanée
- **juillet 2010** : Septicémie à Salmonelle

#### *Histoire de la maladie : (Figures 12 et 13)*



**Figure 12 : Synthèse de l'histoire de la maladie du Cas n°3.**

**Depuis 1985**, le patient présente une infection VIH-1. Il n'a bénéficié d'un traitement que depuis 2002-2003, par Abacavir/Lamivudine/Zidovudine (TRIZIVIR®) initialement, modifié en octobre 2006 pour Ritonavir/Lopinavir (KALETRA®), Lamivudine/Abacavir (KIVEXA®) en raison d'un échec immunologique. Cette association permet un bon contrôle immuno-virologique avec des taux de Lymphocytes CD4 à 400/mm<sup>3</sup> et une charge virale à 40 copies/ml (soit 1,6 log<sub>10</sub>) en février 2007.

**En 1995**, il développe une Leishmaniose Viscérale. Traitée initialement par des injections d'Antimoniate de Méglumine (GLUCANTIME®), l'infection est relativement stabilisée jusqu'en



2004. En 2004, une reprise évolutive justifie 2 années de perfusions de Pentamidine (PENTACARINAT®), relayées en novembre 2006 par des perfusions d'Amphotéricine B liposomale (AMBISOME®), stoppées début 2007.

**En juin 2007** : le patient aménage dans la région Midi-Pyrénées et débute son suivi au SMIT de Toulouse. Lors de la prise en charge initiale, il est apyrétique mais présente une nette altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement de 3 kg en 4 mois, douleurs abdominales diffuses, selles diarrhéiques non glairo-sanglantes. L'examen clinique est marqué par un syndrome lipo-atrophique, une polyadénopathie (adénopathies infra-centimétriques cervicales, adénomégalies supra-centimétriques axillaires) et une splénomégalie. Sur le TDM thoraco-abdomino-pelvien, la flèche splénique est mesurée à 22 cm, il n'y a pas d'adénomégalie médiastinale ni intra ou rétropéritonéale associée. D'un point de vue biologique, il existe une bicytopenie (anémie microcytaire à 12,5 g/dl d'Hémoglobine, thrombopénie à 85000 plaquettes/mm<sup>3</sup>). La créatinine est à 109µmol/L soit une clairance à 50 ml/min selon Cockcroft et Gault. Les lymphocytes CD4 sont à 390/mm<sup>3</sup> (33%), la charge virale VIH à 40 copies/ml. La sérologie Leishmaniose est positive. La PCR leishmaniose plasmatique est positive également.

Durant un an le patient s'oppose à la mise en place d'un traitement spécifique de la LV.

**Le 09 juin 2008**, il accepte finalement de réaliser un traitement d'attaque par injections d'Amphotéricine B liposomale 3mg/kg/j pendant 5 jours en hospitalisation conventionnelle poursuivie par une bithérapie pendant 6 semaines à type d'Amphotéricine B liposomale à 3mg/kg en injection hebdomadaire en hôpital de jour associée à de la Miltefosine (IMPAVIDO®) par voie orale 50 mg x2/jour (soit 2 mg/kg/j) en administration quotidienne.

**Le 06 août 2008** : Après une dose cumulée de 33 mg/kg d'Amphothéricine B et de 84 mg/kg de Miltefosine, les taux plasmatiques d'ADN de leishmania restent positifs mais sont en décroissance avec une diminution de la charge parasitaire d'un facteur 6. La charge virale VIH est indétectable et les lymphocytes CD4 sont à 480/mm<sup>3</sup> sous Ritonavir/Lopinavir (KALETRA®) et Lamivudine/Abacavir (KIVEXA®). La tolérance immédiate de la Miltefosine est médiocre avec douleurs abdominales et diarrhée. Sous Amphotéricine B, la fonction rénale reste stable avec une créatininémie entre 130 et 155 µmol/l (soit une clairance entre 35 et 42 ml/min selon Cockcroft et Gault). Il est décidé de poursuivre la bithérapie 2 mois supplémentaires dans le but d'obtenir la négativation de la PCR leishmaniose.

**Le 07 octobre 2008** : A l'issue de 4 mois de bithérapie avec une dose cumulée de 65 mg/kg d'Amphotéricine B et 224 mg/kg de Miltefosine, on note une nette amélioration de l'état clinique du patient et une diminution de la charge parasitaire des leishmanies dans le sang. En raison d'un manque de données concernant un traitement très prolongé par Miltefosine et de sa mauvaise

tolérance digestive, il est décidé de poursuivre en monothérapie l'Amphotéricine B liposomale à 3 mg/kg toutes les 2 semaines en traitement d'entretien.

Pendant 2 ans, le patient reste sous cette monothérapie d'entretien. Les contrôles de PCR montrent la persistance de Leishmanies dans la moelle osseuse (nov 2010) et dans le sang. Le patient dit se « sentir bien ». La splénomégalie reste très importante atteignant la ligne ombilicale. Le VIH est bien contrôlé sur le plan immuno-virologique sous Lamivudine/Abacavir (KIVEXA®), Raltégravir (ISENTRESS®) mis en place à partir de **mars 2009** en relais du Ritonavir/Lopinavir (KALETRA®). Les charges virales sont < 40 copies/ml et les lymphocytes CD4 > 300/mm<sup>3</sup>.

A noter, un épisode en **août 2010**, de diarrhée à Clostridium difficile et Salmonella, de bonne évolution après réhydratation et traitement de l'épisode infectieux, permettant la poursuite du traitement antiparasitaire.

**Le 16 septembre 2010** : un nouveau traitement d'attaque par Amphotéricine B liposomale à 5mg/kg hebdomadaire est proposé pour une dose cumulative de 40 mg/kg. Devant l'inefficacité à la réévaluation de demi-cure, fin octobre 2010, (dose cumulative de 20 mg/kg), avec persistance d'une splénomégalie atteignant la ligne ombilicale et persistance de taux stable d'ADN de leishmanie dans le sang, le traitement est complété par une nouvelle cure de Miltefosine à 2mg/kg/j à partir de novembre 2010 en association avec l'Amphotéricine B liposomale pour une durée d'un mois.

**En décembre 2010** : la splénomégalie n'a pas régressé, le titre de la PCR leishmanie plasmatique n'a pas diminué. La bicytopenie persiste avec une hémoglobine à 10,4 g/dl et des plaquettes à 65000/mm<sup>3</sup>. La dose cumulée d'Amphotéricine B est de 30mg/kg en 2,5 mois avec une aggravation significative de la fonction rénale et une clairance de la créatinine à 38 ml/min. L'Amphotéricine B et la Miltefosine sont arrêtées au profit d'un cycle de Pentamidine par voie intra-veineuse à 4mg/kg/j administrée tous les 2 jours pour un total de 10 perfusions à partir de janvier 2011. Au niveau de l'infection VIH, la charge virale reste faible, à 20 copies/ml et les lymphocytes CD4 à 342/mm<sup>3</sup> sous Lamivudine/Abacavir (KIVEXA®), Raltégravir (ISENTRESS®).

**Le 02 février 2011** : à l'issue des 10 perfusions de Pentamidine, on perçoit une diminution de la splénomégalie, la charge parasitaire diminue progressivement dans le sang ; Le patient ne présente pas de toxicité notable, notamment la créatininémie reste stable. La monothérapie par Pentamidine toutes les 48h est donc poursuivie jusqu'en mars 2011 puis tous les 10 jours. **En avril 2011**, une aggravation de l'insuffisance rénale est à nouveau constatée.

**En mai 2011** : première cure d'Antimoniote de méglumine (GLUCANTIME®) intra-musculaire 20 mg/kg/j pour une durée de 4 semaines jusqu'au 06 juin 2011. L'effet est spectaculaire avec une baisse de la parasitémie plasmatique de 2,8 Log, une réduction du volume de la rate à l'examen clinique et une amélioration de l'hémogramme avec des plaquettes à 84000/mm<sup>3</sup> et une hémoglobine en réascension à 12,8 g/dl. Une deuxième cure d'Antimoniote de Méglumine est donc réalisée sur 28 jours durant le mois de juillet 2011. Les effets sont plus modestes avec une réduction de la charge virale de 0,5 log. Un traitement d'entretien par Miltefosine 2mg/kg/j, Allopurinol 300 mg 2 comprimés par jour et Itraconazole (SPORANOX®) 400 mg/jour est mis en place en relai au mois d'août 2011. L'observance du traitement d'entretien n'est pas bonne.

**Février 2012** : la leishmaniose reste évolutive bien que les charges virales VIH restent indétectables et les taux de lymphocytes CD4 > 400/mm<sup>3</sup>. Une cure d'Amphotéricine B liposomale hebdomadaire forte dose à 10 mg/kg est tentée pour 4 cures (avec un objectif de dose cumulée de 40 mg/kg en 4 semaines) associée à des injections intra-musculaires quotidiennes d'Antimoniote de Méglumine 20 mg/kg/j sur 28 jours est débutée le 09 février 2012 jusqu'au 01 mars 2012 inclus.

**En mars 2012** : un traitement d'entretien par Interféron Gamma (IMUKIN®) adapté à la surface corporelle soit 80µg 3 injections sous-cutanées par semaine est mis en place pour 2 mois dans l'objectif d'améliorer la phagocytose des parasites intra-macrophagiques.

**En avril 2012** : le traitement d'entretien est intensifié par des cures d'Amphotéricine B liposomale 10mg/kg toutes les 3 semaines en complément de l'Interféron Gamma.

**En juin 2012** : la parasitémie est à la limite de la détection. La splénomégalie reste importante ainsi que l'hypersplénisme avec des plaquettes à 52000/mm<sup>3</sup> alors que l'Hémoglobine est à 11,1 g/dl. L'infection VIH est contrôlée avec des lymphocytes CD4 à 257/mm<sup>3</sup> et une charge virale à 20 copies/ml. L'interféron gamma est stoppé et le traitement d'entretien est poursuivi par de l'Amphotéricine B liposomale 10 mg/kg toutes les 3 semaines associée à une nouvelle cure d'injections quotidiennes d'Antimoniote de Méglumine 20 mg/kg /j sur 28j.

**En juillet 2012** : poursuite de l'Amphotéricine B liposomale en entretien avec reprise de l'Interféron Gamma à 80µg 3 fois par semaine.

**En septembre 2012** : la parasitémie leishmaniose est extrêmement faible. Un nouveau traitement d'attaque par l'Amphotéricine B liposomale 10 mg/kg hebdomadaire sur 4 semaines est réalisé jusqu'à fin octobre 2012.

**En novembre 2012** : la parasitémie n'est toujours pas négativée. Une trithérapie est à nouveau mise en place par Antimoniote de Méglumine 20 mg/kg/j intra-musculaire par jour pendant 3

semaines suivi par Amphotéricine B liposomale en entretien toutes les 3 semaines, associé à de la Pentamidine 4 mg/kg en entretien toutes les 3 semaines avec l'espoir que, s'il existe un contingent de leishmanies résistantes à l'Amphotéricine B liposomale, ces mêmes leishmanies ne soient pas multi-résistantes aux autres thérapeutiques co-administrées.

**En février 2013** : le traitement ARV est modifié en faveur de l'association Lamivudine/Abacavir (KIVEXA®), Ritonavir (NORVIR®), Darunavir (PREZISTA®) en raison de l'effet sur la croissance des leishmanies décrit pour les anti-protéases du VIH. La tolérance est bonne. La bithérapie Amphotéricine B liposomale - Pentamidine est poursuivie. La splénomégalie est en régression à 3 travers de doigts. La parasitémie reste faiblement positive début octobre 2013.

A ce jour la parasitémie n'est toujours pas négativée.

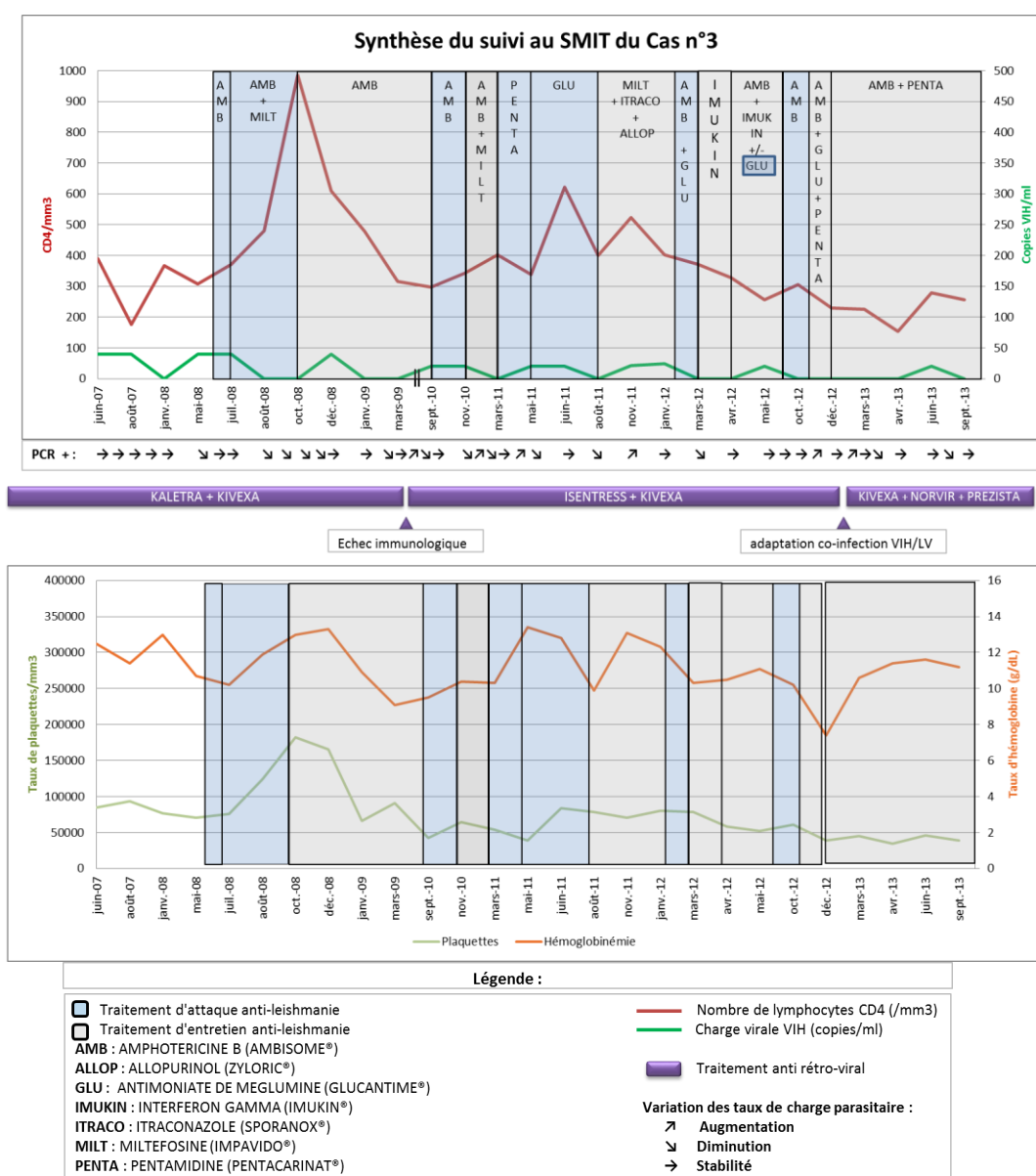


Figure 13 : Synthèse du suivi au SMIT de Toulouse du Cas n°3 (à partir de 2007). Evolution des taux de lymphocytes CD4, charges virales VIH, charges parasitaires leishmaniose, hémoglobine et plaquettes en fonction des traitements ARV et anti-parasitaire.

#### CAS n°4 :

Il s'agit d'un homme né en 1956, de nationalité espagnole.

#### *Antécédents épidémiologiques :*

- Nombreux voyages à Valencia
- Vit à Collioure
- 1 chien

#### *Antécédents médicaux :*

- **1998** : diagnostic de la séropositivité VIH-1 (souche sauvage)
- **1998** : co-infection VHB chronique sans agent delta (Charge virale VHB à 5,06 log10 copies/ml en sept-2008, négative depuis juil-2012)
- **juin 1998** : oesophagite à Candida
- **2005** : septicémie à Salmonelle
- **juin 2008** : Leishmaniose Viscérale (atteinte cutanée et positivité des PCR leishmania plasmatiques)
- **mars 2009** : Récidive de LV (atteinte pulmonaire et antro-duodénale)
- **juin 2009** : méningo-encéphalite à *Listéria monocytogenes*; rechute LV avec atteinte cutanée
- **juillet 2010** : Récidive LV (atteinte cutanée, polyadénopathie, hépato-splénomégalie)
- **avril 2011** : Récidive LV (anasarque sur insuffisance cardiaque globale, anémie hémolytique auto-immune)
- **octobre 2011** : Pneumopathie à *Légionnella pneumophila*
- **avril 2012** : Uvéite antérieure aiguë bilatérale à Leishmania

#### *Historique du traitement anti-rétroviral :*

| Date d'introduction | Date d'arrêt | Traitement                                       | Motif d'arrêt                |
|---------------------|--------------|--------------------------------------------------|------------------------------|
| 15/09/1998          | 01/10/2000   | CRIXIVAN®+VIRACEPT®                              | Non observance               |
| 01/10/2000          | 01/08/2001   | COMBIVIR® + SUSTIVA®                             | Non observance               |
| 01/08/2001          | 01/11/2002   | CRIXIVAN® + NORVIR® + VIDEX® + ZERIT® + ZIAGEN®  | Non observance               |
| 01/11/2002          | 01/12/2002   | KALETRA®+TRIZIVIR®                               | Décision du patient          |
| 20/11/2006          | 15/04/2008   | KALETRA®+TRUVADA®                                | Non observance               |
| 16/06/2008          | 01/02/2010   | FUZEON® + NORVIR® + REYATAZ® +TRUVADA®           | Autres motifs thérapeutiques |
| 01/02/2010          | 02/07/2010   | NORVIR® + REYATAZ® + TRUVADA®                    | Toxicité rénale              |
| 02/07/2010          | 15/07/2010   | KIVEXA® + NORVIR® + REYATAZ®                     | Décision du patient          |
| 08/03/2011          | 06/06/2011   | EPIVIR® + FUZEON® + NORVIR® + REYATAZ® + ZIAGEN® | Simplification du traitement |
| 06/06/2011          | 15/11/2011   | FUZEON® + KIVEXA® + NORVIR® + REYATAZ®           | Décision du patient          |
| 15/11/2011          | 19/02/2013   | INTELLENCE® + KIVEXA®                            | Echec clinique               |
| 19/02/2013          | 06/03/2013   | KIVEXA® + NORVIR® + PREZISTA®                    | Non observance               |
| 07/03/2013          | 05/11/2013   | ISENTRESS® + NORVIR® + PREZISTA®                 | Adaptation pharmacologique   |
| 05/11/2013          |              | ISENTRESS® + NORVIR® + PREZISTA® + VIREAD®       |                              |

## Histoire de la maladie : (Figures 14 et 15)

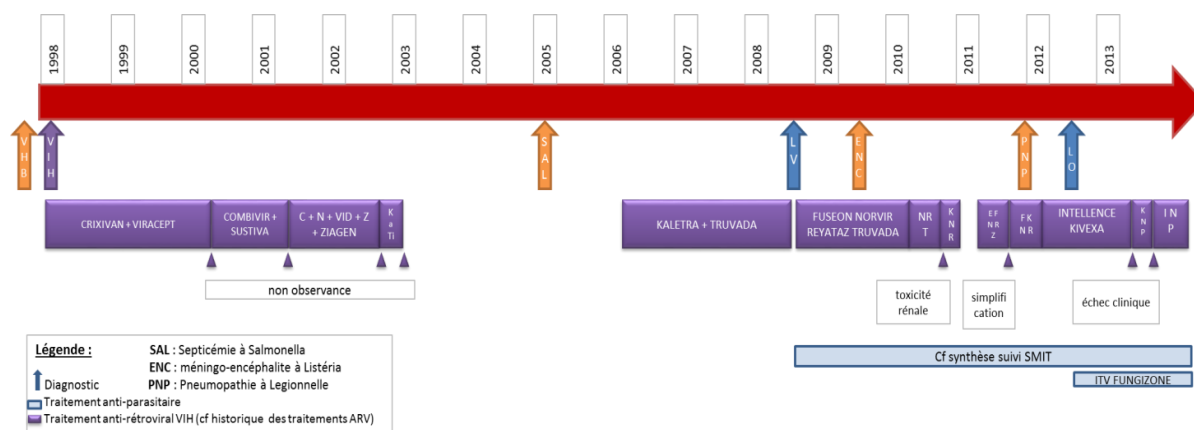


Figure 14 : Synthèse de l'histoire de la maladie du Cas n°4.

Le 16 juin 2008, le patient, originaire de la région niçoise, séropositif pour le VIH-1 depuis 1998, ayant reçu plusieurs lignes de traitement antirétroviral entre 1998 et 2002 mais en rupture de suivi depuis 2005, se présente à l'hôpital de Perpignan.

Il présente des lésions maculo-papuleuses érythémato-violacées ovalaires des membres inférieurs dans un contexte d'altération de l'état général avec asthénie et amaigrissement. L'examen clinique retrouve une hépatomégalie à 1 travers de doigt. Il n'y a pas d'adénopathie périphérique. Il existe une conjonctivite bilatérale. L'acuité visuelle est à 9/10 aux 2 yeux. L'examen ophtalmologique objective des corps flottants dans le vitré d'allure cicatricielle. On note une amélioration sous traitement local ophtalmologique par Tobramycine - Dexaméthasone.

Les lymphocytes CD4 sont à 29/mm<sup>3</sup> (soit 1,5%), la charge virale VIH à >100000 copies/ml. Les plaquettes sont à 93000/mm<sup>3</sup>, Hémoglobine : 12 g/dl, leucocytes à 4000/mm<sup>3</sup>. Le bilan hépatique et rénal est subnormal (TGO : 78 UI/L, TGP : 43 UI/L, PAL : 98UI/L, GGT : 109 UI/L, créatinine : 58 μmol/L, clairance de la créatinine à 110 ml/min selon Cockcroft et Gault.)

Le diagnostic de Leishmaniose viscérale est posé devant la présence d'amastigotes sur les biopsies cutanées et une PCR leishmaniose positive dans le sang périphérique, chez ce patient immunodéprimé dont les taux de CD4 n'ont jamais été supérieurs à 200/mm<sup>3</sup> depuis 1998.

Un traitement anti-rétroviral (ARV) sous forme de Ténofovir/Emtricitabine (TRUVADA®), Ritonavir (NORVIR®), Atazanavir (REYATAZ®), Enfuvirtide (FUZEON®) est réintroduit à partir du 16 juin 2008.

Un traitement anti-parasitaire d'attaque par Amphotéricine B liposomale (AMBISOME®) est débuté (4mg/kg/j, de J1 à J5 puis 1 injection par semaine pendant 5 semaines (J10-J17-J24-J31-J38) pour une dose cumulée de 40 mg/kg) suivi par un traitement d'entretien à partir du 28 août

2008 par Amphotéricine B liposomale (5 mg/kg toutes les 2 semaines) en raison de la persistance des taux de lymphocytes CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>, jusqu'en mars 2009.

**Le 16 mars 2009** : alors qu'il poursuit son traitement d'entretien par Amphotéricine B liposomale (10<sup>ème</sup> cure), le patient se présente à l'hôpital devant un tableau de pneumopathie avec altération de l'état général marquée par une asthénie majeure et une anorexie. Il présente une toux sèche avec des pics fébriles à 39°C et des douleurs épigastriques évoluant depuis plusieurs semaines. L'examen clinique retrouve des adénopathies axillaires bilatérales et une hépatosplénomégalie, confirmées par le TDM TAP APC. La rate est mesurée à 13,4 cm.

Les lymphocytes CD4 sont à 80/mm<sup>3</sup>, la charge virale VIH à 2250 copies/ml (soit 3,4 log<sub>10</sub>). Il existe une thrombopénie à 116000 plaquettes/mm<sup>3</sup> isolée (Hémoglobine : 14,3 g/dl, leucocytes : 5000/mm<sup>3</sup>). Le bilan hépatique et les LDH sont normaux (TGO : 45 UI/L, TGP : 25 UI/L, PAL : 65 UI/L, GGT : 32 UI/L, LDH : 227 UI/L). La créatinine est à 97 µmol/L (Clairance à 64 ml/min selon Cockcroft et Gault).

La fibroscopie bronchique ne retrouve pas d'anomalie endo-bronchique. L'amplification génique (PCR) de l'ADN de Leishmanie est positive dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire. Les recherches de BK, aspergillus, CMV et pneumocystis sont négatives. A la fibroscopie oeso-gastro-duodénale on observe un aspect d'antro-duodénite. Sur les biopsies systématiques, de très nombreux éléments parasitaires intra-macrophagiques évocateurs de leishmanies, sont mis en évidence. La PCR leishmaniose plasmatique est également positive.

Devant cette récurrence de LV avec atteinte respiratoire et digestive, un nouveau traitement d'attaque par Amphotéricine B liposomale à 4 mg/kg/j pendant 5 jours puis 4 mg/kg toutes les semaines pendant 5 semaines puis 4 mg/kg toutes les 2 semaines est mis en place.

**A partir de mai 2009**, le patient est perdu de vue, empêchant la réalisation du traitement d'entretien.

**Le 16 juin 2009**, il est hospitalisé pour méningo-encéphalite à *Listeria monocytogenes* dans un contexte de rupture de traitement ARV depuis 15 jours. L'évolution est favorable sous Amoxicilline (21 jours) et Gentamicine (2 jours). Les lymphocytes CD4 sont à 45/mm<sup>3</sup>, la charge virale VIH à 48839 copies/ml (4,6 Log<sub>10</sub>). Le traitement Tenofovir/Emtricitabine (TRUVADA®), Ritonavir (NORVIR®), Atazanavir (REYATAZ®), Enfuvirtide (FUZEON®) est repris jusqu'en février 2010 où il sera allégé pour du Tenofovir/Emtricitabine (TRUVADA®), Ritonavir (NORVIR®), Atazanavir (REYATAZ®) et introduction d'Entécavir (BARACLUDGE®) chez ce patient porteur d'une hépatite B chronique (charge virale à 28 copies/ml et Ag Hbs >250).

La PCR leishmaniose réalisée le 17 juin 2009 est positive dans le sang périphérique. Un traitement d'attaque par Amphotéricine B liposomale est donc réalisé à la dose de 4 mg/kg/j pendant 5 jours à partir du 18 juin 2009 puis 4 mg/kg hebdomadaire pendant 5 semaines. Le patient est hospitalisé en centre de convalescence pour la poursuite de la prise en charge et un traitement d'entretien par Amphotéricine B liposomale à 4 mg/kg/j toutes les 2 semaines est poursuivi à partir du 09 août 2009 jusqu'en juin 2010.

**Le 26 juin 2010** : il est à nouveau hospitalisé devant l'apparition de lésions cutanées sur les 2 membres inférieurs et une hépatosplénomégalie à 2 travers de doigts. La PCR Leishmaniose est positive dans le sang confirmant la rechute de LV. Les plaquettes sont à 131000/mm<sup>3</sup>, l'hémoglobine à 12,2 g/dl, les leucocytes à 3000/mm<sup>3</sup>. Les lymphocytes CD4 sont à 40/mm<sup>3</sup>, la charge virale VIH est indétectable.

Un nouveau traitement d'attaque par Amphotéricine B liposomale à 40 mg/kg sur 10 jours est proposé. Le traitement doit être interrompu en raison d'une insuffisance rénale aiguë (créatinine à 210 µmol/L soit une clairance à 30 ml/min selon Cockcroft et Gault) à la 7<sup>ème</sup> injection (dose cumulée : 28 mg/kg). Le traitement ARV est également modifié pour l'association Lamivudine/Abacavir (KIVEXA®), Ritonavir (NORVIR®), Atazanavir (REYATAZ®) afin de diminuer la néphrotoxicité. L'évolution est favorable après réhydratation. La créatinine est à 135µmol/L à sa sortie d'hospitalisation le 02 juillet 2010.

**Jusqu'en mars 2011**, le patient est perdu de vue.

**Le 08 mars 2011**, il revient en consultation alors qu'il a arrêté son traitement ARV en raison d'un séjour en Espagne. Le patient se dit motivé pour reprendre le traitement. Il est apyrétique, l'état général est conservé. Il décrit une toux sèche nocturne. On note des sibilances diffuses à l'auscultation. Les lymphocytes CD4 sont à 20/mm<sup>3</sup>, la charge virale VIH à 221557 copies/ml. Un traitement par Lamivudine (EPIVIR®), Abacavir (ZIAGEN®), Enfuvirtide (FUZEON®), Ritonavir (NORVIR®), Atazanavir (REYATAZ®) est réintroduit. Il existe une pancytopenie avec des plaquettes à 53000/mm<sup>3</sup>, hémoglobine à 10 g/dl, leucocytes à 3000/mm<sup>3</sup>.

**Mi-avril 2011**, il est hospitalisé en réanimation pour anasarque secondaire à une insuffisance cardiaque aiguë, globale dans un contexte de rechute de LV. L'échographie cardiaque montre une hypokinésie globale prédominant en antérieur. L'étiologie de cette myocardopathie ne pouvant être clairement établie, le patient est mis sous Acétylsalicylate de lysine (KARDEGIC®), Furosémide (LASILIX®) et Ramipril (TRIA TEC®). La charge virale VIH est à 1319 copies/ml soit 3,1 log<sub>10</sub> copies/ml et les lymphocytes CD4 à 76/mm<sup>3</sup>. La PCR leishmaniose est à nouveau positive avec des titres élevés. Après amélioration clinique du patient, un traitement d'attaque par Amphotéricine B est repris à partir du 22 avril 2011 à posologie progressivement croissante : J1 = 1,5 mg/kg/j puis



J2 = 2,5 mg/kg/j puis J3 = 3mg/kg/j puis 4 mg/kg/j (J4, J5, J10, J17, J24, J31, J38) pour une dose cumulée de 40 mg/kg.

**Le 14 juin 2011** : il va mieux, a repris 2 kg en 2 mois, ne se sent pas essoufflé. La splénomégalie reste perceptible à 1 travers de doigt. L'électrocardiogramme et l'échocardiographie trans-thoracique de contrôle ne retrouvent aucune anomalie. La charge virale VIH est à 81 copies/ml soit 1,9 log<sub>10</sub> copies/ml et les lymphocytes CD4 à 60/mm<sup>3</sup>. La PCR leishmaniose au 01 juin retrouve 10 parasites/ml. La créatinine est à 100 µmol/L (clairance à 60 ml/min selon Cockcroft et Gault). Il est proposé de prolonger le traitement d'attaque jusqu'à une dose cumulée de 60 mg/kg. A la demande du patient, le traitement ARV est simplifié. L'Abacavir (ZIAGEN®) et la Lamivudine (EPIVIR®) sont remplacés par l'association Lamivudine/Abacavir (KIVEXA®). L'Enfuvirtide (FUZEON®), Ritonavir (NORVIR®) et Atazanavir (REYATAZ®) sont poursuivis.

**Le 28 juin 2011** : alors qu'il vient réaliser sa dernière perfusion hebdomadaire d'Amphotéricine B liposomale à 4 mg/kg pour une dose cumulée de traitement d'attaque de 60 mg/kg, le patient apparait dyspnéique à l'effort et asthénique, l'hémodynamique est conservée. L'hémogramme met en évidence une pancytopenie avec une anémie à 7,3 g/dl d'hémoglobine, normocytaire (VGM : 96 fl) normochrome, une thrombopénie à 121000 plaquettes/mm<sup>3</sup>, leucocytes à 3550/mm<sup>3</sup>. Le bilan de l'anémie est en faveur d'une anémie hémolytique auto-immune (test de Coombs +) imputée à la Leishmaniose, qui nécessitera des transfusions itératives (en raison de sa sévérité : jusqu'à 3,3 g/dl d'Hb).

**Le 27 juillet 2011** : devant la persistance d'ADN de Leishmanie dans le sang, faisant suspecter une résistance à l'Amphotéricine B, un traitement d'attaque par Antimoniate de Meglumine 20mg/kg/j en intra-musculaire est tenté mais doit être interrompu le 02 août 2011 en raison des douleurs liées aux injections IM et d'une hyperlipasémie.

**Le 6 août 2011** : début d'un traitement de troisième ligne par voie orale par Miltefosine 50 mg x3/j, qui doit être stoppé 7 jours plus tard en raison de sa mauvaise tolérance digestive (vomissements). Les tests de sensibilité in vitro ne retrouvent pas de résistance des Leishmanies à l'Amphotéricine B. L'Amphotéricine B liposomale est donc reprise en monothérapie en traitement d'attaque à 5 mg/kg/j pendant 10 jours puis en traitement d'entretien toutes les 2 semaines.

**Le 5 octobre 2011** : le patient est hospitalisé dans le Service des Maladies Infectieuses de Perpignan puis en soins continus pour pneumopathie à Légionnelle lentement résolutive sous Ofloxacine puis Erythromycine. Les lymphocytes CD4 sont à 36/mm<sup>3</sup>, la charge virale à 1 320 000 copies/ml soit 6,12 log<sub>10</sub> copies/ml. La PCR VHB est à 25 copies/ml, les Ag Hbs à 6664 sous

Lamivudine/Abacavir (KIVEXA®), Enfuvirtide (FUZEON®), Ritonavir (NORVIR®), Atazanavir (REYATAZ®) et Entécavir (BARACLUDE®).

Il présente également une anémie hémolytique à 5 g/dl d'hémoglobine nécessitant des transfusions itératives et une corticothérapie fortes doses à 2 mg/kg/j en décroissance progressive sur 10 jours. Un traitement par gammaglobulines à 0,4g/kg sur 3 jours est sans effet. La PCR leishmaniose plasmatique montre une charge virale à 2 parasites/ml le 25 octobre 2011. Après discussion avec les hématologues, le seul traitement de cette anémie hémolytique semble être le traitement de la leishmaniose. Une bithérapie d'attaque par Amphotéricine B liposomale à 2,5 mg/kg/j tous les jours et Pentamidine à 5 mg/kg (= 300 mg/j) IV à J1 et J2 puis 4 mg/kg (= 250 mg) toutes les 48h pour un total de 10 cures est donc débuté. Devant l'intolérance rénale (créatinine à 140µmol/L soit une clairance à 45 ml/min, la bithérapie est arrêtée après 4 injections d'Amphotéricine B pour laisser la Pentamidine en monothérapie.

En raison des difficultés de prise du traitement ARV par le patient, le Ritonavir (NORVIR®) et l'Atazanavir (REYATAZ®) sont supprimés et remplacés par de l'Etravirine (INTELENCE®). Le patient sort donc du service le 10 novembre 2011 sous Lamivudine/Abacavir (KIVEXA®), l'Etravirine (INTELENCE®), Entécavir (BARACLUDE®) et injections intraveineuses toutes les 2 semaines de Pentamidine 5mg/kg (= 300mg/j) en traitement d'entretien à partir du 18 novembre 2011.

Sous ce traitement, dès la fin du mois de **décembre 2011**, on obtient une négativation des PCR leishmaniose dans le sang. La charge virale VIH est alors à 211 copies/ml soit 1,36 log<sub>10</sub>, les lymphocytes CD4 à 125/mm<sup>3</sup>. Le traitement d'entretien par Pentamidine est poursuivi à 300 mg tous les 15 jours tant que les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>.

**En avril 2012**, alors qu'il poursuit son traitement d'entretien par Pentamidine, le patient développe une uvéite antérieure aigue bilatérale prédominant à droite, d'allure granulomateuse, évoluant péjorativement sous traitement local atropinique, corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, et Valaciclovir 1000mg x3/j per os. Le bilan retrouve des PCR Leishmanies positives dans le liquide de ponction de la chambre antérieure de l'œil. Le séquençage de l'ADN confirme qu'il s'agit de *Leishmania infantum*. La recherche d'ADN de Leishmania par PCR est négative dans le sang et les urines. L'état général du patient est conservé, il ne présente aucun signe en faveur d'une leishmaniose viscérale à l'examen clinique. Les lymphocytes CD4 sont à 106/mm<sup>3</sup>, la charge virale VIH est indétectable sous Abacavir-Lamivudine (KIVEXA®), Etravirine (INTELENCE®). L'hémogramme est corrigé avec une Hb à 14,9 g/dl et des plaquettes à 185000/mm<sup>3</sup>.

Malgré un traitement local par corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, atropiniques, hypotonisant (Acétazolamide) et injections intra-vitréennes hebdomadaires d'Amphotéricine B (FUNGIZONE®) au niveau de l'œil droit à partir d'aout 2012 associé à la poursuite bimensuelle de

la Pentamidine IV à 300mg et à un traitement hypotonisant par voie systémique (Mannitol), l'uvéite s'aggrave, se compliquant de glaucome puis d'endophtalmie en octobre 2012. Le patient bénéficie de 2 iridectomies périphériques successives et d'un cyclo-affaiblissement au laser d'iode de l'œil droit. Malgré la normalisation pressionnelle, l'évolution est péjorative avec absence de récupération de l'acuité visuelle et évolution vers la physe de l'œil. Une énucléation est envisagée.

**Fin novembre 2012**, le patient récidive sous la forme d'une uvéite antérieure de l'œil gauche. La charge virale VIH est à 21 copies/ml (1,3 log<sub>10</sub>), les lymphocytes sont à 213/mm<sup>3</sup> (7%) sous Abacavir-Lamivudine (KIVEXA®), Etravirine (INTELENCE®). La recherche d'ADN de *Leishmania* est positive dans le liquide de ponction de la chambre antérieure de l'œil gauche. Des injections intravitréennes d'Amphotéricine B sont pratiquées dans l'œil gauche de façon hebdomadaire associées à un traitement hypotonisant local (Acétazolamide) et systémique (Mannitol). En parallèle, sont réalisées des injections sous-conjonctivales de Dexaméthasone et une Corticothérapie systémique par Prednisone à 1mg/kg/j. En raison du caractère récidivant de la leishmaniose oculaire et de la perte de l'œil contro-latéral, les injections intra-vitréennes sont maintenues pendant un mois, de même que la corticothérapie systémique. Le traitement d'entretien par Pentamidine est interrompu et remplacé par une cure d'Antimoniote de Méglumine 20 mg/jour en IM pendant 28 jours jusqu'au 03 janvier 2013. Le traitement antirétroviral est inchangé.

**Début janvier 2013**, l'état général du patient reste conservé mais le handicap au domicile est majeur. Il est apyrétique. Bien que les taux soient en décroissance, la PCR Leishmaniose reste positive dans l'humeur aqueuse. Une deuxième cure d'Antimoniote de Méglumine à 20 mg/j IM pendant 3 semaines est mise en place jusqu'au 14 février 2013.

**Mi-février 2013**, malgré les 2 cures d'Antimoniote de Méglumine la PCR leishmaniose ne se négative pas dans l'humeur aqueuse. En revanche la recherche d'ADN de Leishmanie reste négative dans le sang. La tolérance est bonne (absence de cytolysse hépatique, créatinine : 91 µmol/l, hémoglobine : 15,1 g/dl, Plaquettes : 140000/mm<sup>3</sup>). Un nouveau traitement d'attaque par Pentamidine 5 mg/kg (= 300 mg) toutes les 48h est instauré sur 20 jours (10 injections) puis en traitement d'entretien 1 injection tous les 15 jours.

Sur le plan du VIH, les CD4 sont à 33/mm<sup>3</sup> (6%) et la charge virale à 92369 copies/ml (4,97 log<sub>10</sub> copies/ml). Devant cet échec virologique, l'Etravirine (INTELENCE®), Abacavir-Lamivudine (KIVEXA®) est remplacé par Abacavir-Lamivudine (KIVEXA®), Ritonavir (NORVIR®) et Darunavir (PREZISTA®), puis, au mois de mars par Raltégravir (ISENTRESS®), Ritonavir (NORVIR®) et Darunavir (PREZISTA®) après réception des résultats du génotypage du VIH mettant en évidence

des mutations de haut degré de résistance sur les inhibiteurs nucléosidiques et non-nucléosidiques de la transcriptase inverse, expliquant l'augmentation de la charge virale par l'inefficacité des traitements précédents.

L'atteinte oculaire est stabilisée au niveau de l'œil gauche avec une acuité visuelle à 10/10 Parinaud 2, une absence de douleur et des taux de PCR Leishmanioses dans l'humeur aqueuse en baisses mais qui, à ce jour, restent toujours faiblement positifs. La charge virale VIH est indétectable, les lymphocytes CD4 sont à 146/mm<sup>3</sup>.

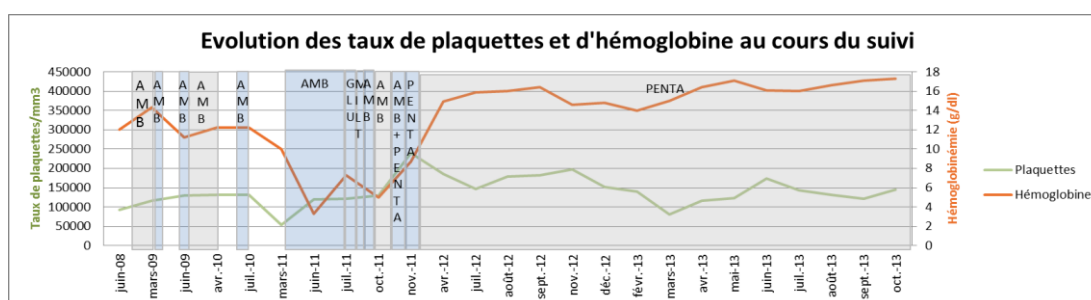
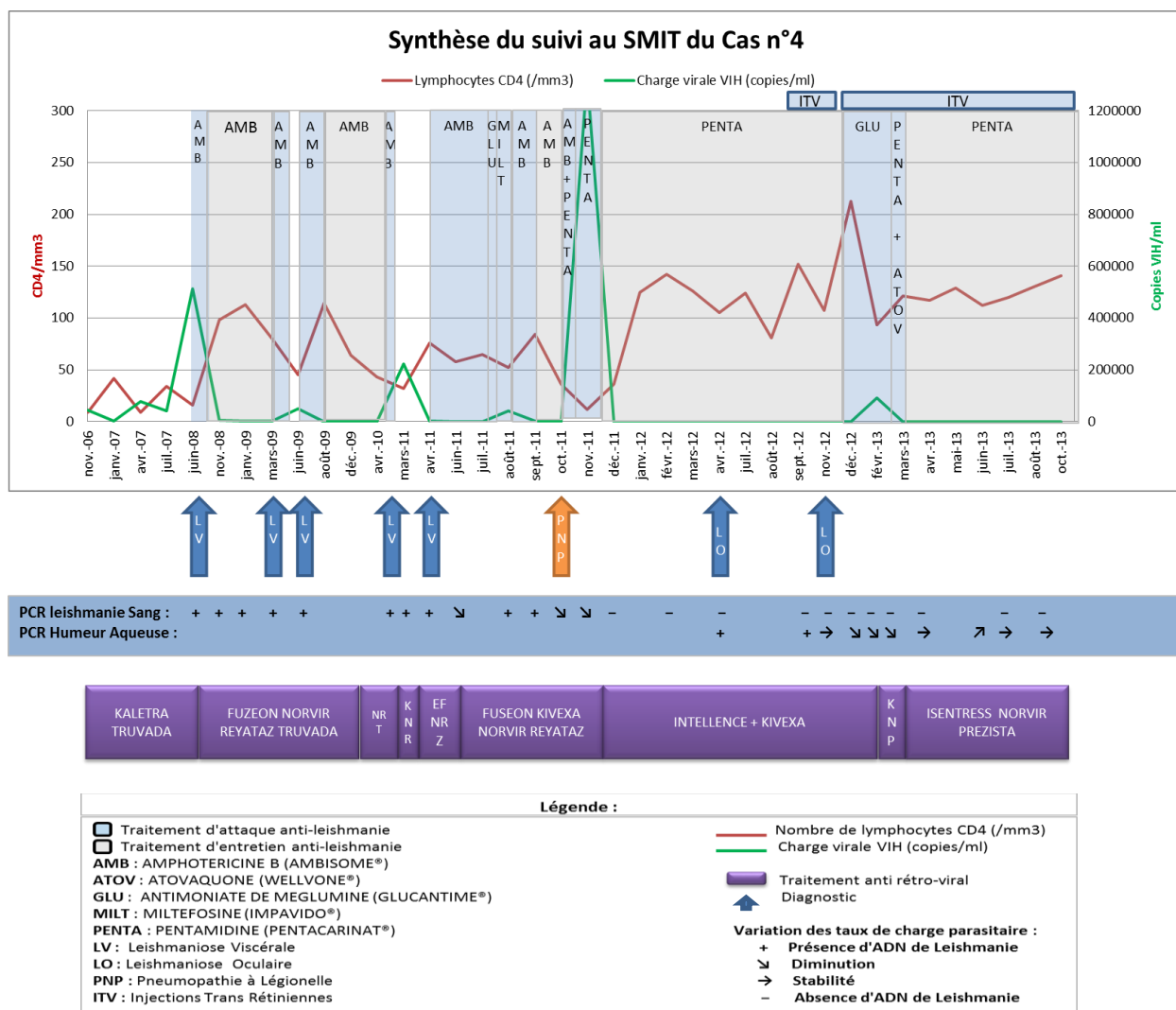


Figure 15 : Synthèse du suivi au SMIT du Cas n°4 (à partir de 2008). Evolution des taux de lymphocytes CD4, charges virales VIH, charges parasitaires leishmaniose plasmatiques et oculaires, taux d'hémoglobine et de plaquettes en fonction des traitements ARV et anti-parasitaires.

### Cas n°5 :

Il s'agit d'un patient né en 1975, de nationalité roumaine.

#### *Antécédents épidémiologiques :*

- Toxicomanie intra-veineuse
- A vécu de nombreuses années en Espagne (Madrid, Valence, Sud de l'Espagne)
- 1 chien

#### *Antécédents médicaux :*

- Aucun

#### *Histoire de la maladie :*

**Le 26 janvier 2013** : le patient est pris en charge au CHU de Toulouse pour asthénie intense, perte de poids de 7 kg en 10 jours, anorexie, toux sèche. Il est apyrétique. L'examen révèle une hépatomégalie à 2 travers de doigt, des adénomégalies centimétriques axillaires, cervicales et inguinales, une candidose pharyngo-oesophagienne.

Sur le plan biologique, l'hémoglobine est à 12,4 g/dl, les plaquettes à 86 000/mm<sup>3</sup>, les leucocytes à 2400/mm<sup>3</sup>, les lymphocytes CD4 à 9/mm<sup>3</sup> (1%). Les sérologies sont positives pour le VIH, la charge virale est à 6 log<sub>10</sub>/mm<sup>3</sup>. LA PCR leishmaniose est positive dans le sang périphérique.

Un traitement par Fluconazole (TRIFLUCAN®) est mis en place contre la candidose oropharyngée. Aucun examen complémentaire ni traitement spécifique n'a pu être réalisé car dès le lendemain de son admission, le patient accompagné de son frère, est sorti contre-avis médical et a été perdu de vue.

### III. Discussion :

#### 1. Caractéristiques épidémiologiques des cas lors du premier épisode de Leishmaniose Viscérale :

| Cas | Age en 2013 (ans) | Sexe | Nationalité | Chien domestique | Séjour en zone d'endémie de LV | Mode de contamination VIH | Date de diagnostic VIH | Date de diagnostic de LV | Nombre de CD4 (/mm <sup>3</sup> ) |
|-----|-------------------|------|-------------|------------------|--------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
| 1   | 45                | H    | Française   | +                | Cévennes                       | toxicomanie               | 1998                   | juin-13                  | 114                               |
| 2   | 47                | H    | Espagnole   | +                | Valence                        | homosexuelle              | nov-10                 | janv-11                  | 335                               |
| 3   | 55                | H    | Française   | +                | Nice                           | toxicomanie               | 1985                   | 1995                     | ?                                 |
| 4   | 56                | H    | Espagnole   | +                | Valence, Collioure             | hétérosexuelle            | 1998                   | 2005                     | 16                                |
| 5   | 38                | H    | Roumain     | +                | Valence, Espagne               | toxicomanie               | janv-13                | janv-13                  | 9                                 |

Dans notre étude, tous les patients sont de sexe masculin. D'après les données de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS), bien que la proportion de femmes découvrant leur séropositivité pour le VIH soit beaucoup plus importante à l'heure actuelle (38%, en 2005) que dans les années 90 (26% en 1996), en France, l'incidence de l'infection VIH reste globalement plus importante chez les hommes que chez les femmes (42).

Alors que dans les années 80, la toxicomanie intraveineuse était l'un des principaux modes de contamination correspondant à 40% des nouvelles infections VIH (comme ce fut le cas pour le patient n°3), depuis 2003, en France, le nombre d'usagers de drogues intraveineuses (UDIV) diagnostiqués séropositifs pour le VIH est en nette décroissance (1% de l'ensemble des diagnostics en 2011). En 1998, la prévalence du VIH chez les UDIV était estimée à 19% (enquête PES : Programmes d'Echange de Seringues). Au moment de la découverte de leur infection VIH, les patients n°1 et 3 avaient entre 25 et 30 ans, ce qui correspondait à l'âge moyen de découverte des infections VIH chez les UDIV à l'époque. Actuellement, on note un vieillissement de la population des UDIV infectés par le VIH avec des patients âgés de 36 ans en moyenne en 2011 (comme le patient n°5) (InVS, données issues des Déclarations Obligatoires VIH et SIDA). Ainsi, les jeunes UDIV se contaminent moins, ce qui témoignerait de l'efficacité des programmes de prévention ciblés anti-VIH chez les UDIV. Les découvertes de séropositivité VIH surviendraient chez des UDIV contaminés depuis plusieurs années qui seraient jusqu'alors passés à travers les mailles des campagnes de dépistage (42,43).

Pour les cas n°2 et 4, tous deux nés en Espagne, le contage de l'infection VIH s'est fait par voie sexuelle. La contamination par voie sexuelle reste en effet le mode de contamination le plus fréquent. La contamination par rapport hétérosexuel représente 60% des cas et touche en majorité des femmes (53%). « Les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) -

tels que le cas n°2- et les personnes nées à l'étranger, contaminées par rapports hétérosexuels - telles que le cas n°4- (dont les trois quarts dans un pays d'Afrique Subsaharienne) restent les deux groupes les plus concernés et représentent chacun 40% des découvertes de séropositivité VIH en 2011 ». La transmission du VIH est très importante parmi les HSH qui constituent le seul groupe dont le nombre de découvertes de séropositivité VIH a augmenté entre 2003 et 2011 (43,44).

Les patients ont contracté la LV en moyenne vers 43 ans (37 à 48 ans).

La LV a été diagnostiquée alors que l'infection VIH était connue depuis 10 à 15 ans pour les cas n° 1, 3, et 4. Pour le cas n°5, la LV est inaugurale de la découverte de la séropositivité VIH. Le cas n°2 est particulier puisque la LV s'est révélée dans le contexte de restauration immunitaire à la suite de l'introduction du traitement antirétroviral.

Selon les données de l'OMS, collectées à partir des 17 Centres de Référence des Leishmanioses basés dans le Sud-Ouest de l'Europe (sur les 28 institutions mises en place dans 13 pays depuis 1986), l'âge moyen des patients au diagnostic de co-infection était de 38,6 ans (IC : 95% ; 38,2 à 39 ans ; 965 cas étudiés) dans les années 90 (1990-1998) et de 38,9 ans (IC : 95% ; 37,8 à 40,1 ans ; 253 cas étudiés) pour la période 2001-2006. Dans tous les cas, une nette prédominance masculine était constatée (83,2% et 88,5% respectivement). L'usage de drogue intra-veineuse était un facteur de risque important retrouvé chez 76% des 781 cas recensés pour la période 1990-1998 et 67% des 95 cas déclarés entre 2001 et 2006 (Figure 16) (14).

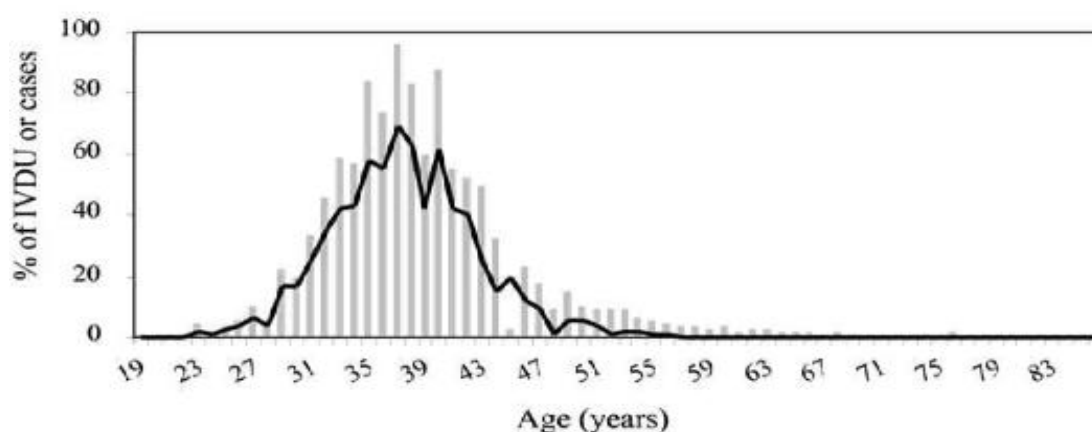


Figure 16 : Etude comparative des distributions d'âge des cas de co-infection (représentés par des barres) et des UDIV (représentés par la ligne) en Europe. La courbe de distribution des âges des patients co-infectés est similaire à celles des UDIV. (d'après Desjeux et Alvar, 2003,(45)).

Bien que la LV ne soit pas reconnue par le CDC comme une maladie opportuniste chez le patient immunodéprimé par le VIH, il apparaît dans de nombreuses études que le premier épisode de la maladie se déclare plus volontiers (dans 79 à 100% des cas) chez les patients co-infectés présentant une immunodépression avérée avec des taux de lymphocytes CD4 < 200/mm<sup>3</sup> (14,32). Dans notre série de cas, les patients 1, 4, et 5 avaient effectivement des taux de lymphocytes CD4 <200/mm<sup>3</sup> au moment du premier épisode de LV. Pour le cas n°3 les données exactes n'ont pu être recueillies. Le patient n°2 était dans un contexte de reconstitution immune, en voie de restauration du taux de ses lymphocytes CD4. Son taux de CD4 à l'initiation du traitement ARV était à 256/mm<sup>3</sup>.

Dans la thèse de C. Maheu concernant l'observation de 9 patients atteints de Leishmaniose Viscérale et VIH dans les années 90 à Toulouse, tous les patients présentaient une immunodépression cellulaire sévère avec des CD4 inférieurs à 200/mm<sup>3</sup> et 6 cas sur 9 avaient déjà présenté au moins une autre infection opportuniste liée au VIH (tuberculose, pneumocystose pulmonaire ou candidose) (45). Vingt ans plus tard, les patients co-infectés que nous avons pu suivre présentent également une immunodépression sévère au moment du premier épisode de LV. Le cas n°4 ainsi que le cas n°5, sont les seuls à avoir un antécédent documenté d'infection opportuniste de catégorie C selon la classification CDC (de par leur candidose œsophagienne). Dans les études à grande échelle, 42 à 72% des patients présentent les critères de définition de SIDA avant ou durant le premier épisode de LV (14,46).

Tous les patients ont vécu ou séjourné en zone d'endémie de *Leishmania infantum*. Ils ont tous été en contact avec des chiens domestiques. Les patients ont pu être infectés par utilisation de seringues contaminées chez les patients usagers de drogues intraveineuses (7,47), ou par le biais d'un phlébotome à partir d'un vertébré infecté (homme, chien).

L'équipe de L. Lachaud a démontré une prévalence de 80% de Leishmaniose viscérale canine sur les 263 chiens ayant séjournés en zone d'endémie de *L. infantum* (Cévennes) et suivis par leur laboratoire en 1997. Des parasites ont été mis en évidence par PCR dans le sang périphérique de 89,4% des chiens symptomatiques et 62,5% des chiens asymptomatiques. Ces résultats confirment la haute prévalence de chiens porteurs asymptomatiques de Leishmanies (48). Le rôle des porteurs asymptomatiques de *Leishmania spp.* dans la transmission de la maladie n'a pas été établi. Cependant, depuis la mise au point d'un vaccin anti-leishmania (diffusé depuis 2011 en France), de nombreuses campagnes de vaccinations ont été menées dans l'objectif de réduire, voire faire disparaître les réservoirs de Leishmaniose. Une seule étude, non contrôlée, menée au Brésil (où le vaccin est disponible depuis 2004) entre 2004 et 2006, a montré une diminution des cas humains de LV après la vaccination prophylactique anti-leishmanie des chiens (49).



## 2. Diagnostic clinique : caractéristiques cliniques des épisodes de Leishmaniose Viscérale :

| Cas | Episode               | Amaigrissement   | Fièvre | Adénopathies | Splénomégalie      | Autres                                            |
|-----|-----------------------|------------------|--------|--------------|--------------------|---------------------------------------------------|
| 1   | Premier<br>(mai-13)   | 15 kg en 2 ans   | 39°C   | +            | 23 cm              | Douleurs abdominales, diarrhée                    |
| 2   | Premier<br>(janv-13)  | -                | 38,8°C | -            | 13 cm              | -                                                 |
| 3   | Récidive<br>(juin-07) | 3 kg en 4 mois   | -      | +            | 22 cm              | Douleurs abdominales, diarrhée                    |
| 4   | Premier<br>(juin-08)  | +                | -      | -            | 1 travers de doigt | Leishmaniose cutanée,<br>Conjonctivite bilatérale |
| 5   | Premier<br>(janv-13)  | 7 kg en 10 jours | -      | +            | 2 travers de doigt | Candidose œsophagienne<br>Dyspnée, toux grasse    |

Dans les cas de co-infection VIH/LV, les manifestations cliniques de la LV sont souvent atypiques. Certains signes classiques de LV, tels que l'asthénie, l'amaigrissement et la splénomégalie étaient retrouvés chez tous nos patients (5/5). Par contre, la fièvre était inconstante : l'hyperthermie n'a été objectivée que dans 2 cas sur 5. Seuls 3 cas présentaient une polyadénopathie périphérique.

Dans l'étude menée par C. Maheu au début des années 90, sur les 9 patients toulousains co-infectés, l'association fièvre-hépto-splénomégalie n'était retrouvée que dans 4 cas, la fièvre dans 8 cas sur 9 et l'hépatosplénomégalie dans 5 cas (45). Dans une étude rétrospective menée à Nice entre 1986 et 1997 sur 91 patients co-infectés VIH/LV, il avait été démontré que 87% des patients manifestaient de la fièvre, 74% une splénomégalie, et 9% des patients n'avaient ni fièvre ni hépatosplénomégalie (50). En 2010, le rapport de l'OMS signalait la présence d'une splénomégalie dans 80% des cas (5). La présence de polyadénopathie périphérique est notée dans 12 à 57,2% des cas (51).

Les tableaux cliniques de co-infection VIH/LV sont trompeurs et parfois, le classique triptyque fièvre-hépatosplénomégalie-cytopénie (manifestée par une pâleur et rare syndrome hémorragique) n'apparaît qu'au second plan d'un tableau digestif ou respiratoire; de nombreux diagnostics différentiels peuvent être évoqués.

Les cas n°1 et n°3 présentaient une symptomatologie digestive bruyante. Les manifestations digestives sont relativement fréquentes chez les patients co-infectés, en zones d'endémie de *L. infantum* (52). En Espagne, des amastigotes auraient été retrouvés chez 3,2% des patients séropositifs pour le VIH réalisant une endoscopie pour exploration de troubles digestifs inexpliqués (53). Les atteintes gastro-intestinales de la LV doivent donc être évoquées devant une diarrhée chronique chez un patient immunodéprimé par le VIH ayant vécu en zone d'endémie.

L'atteinte cutanée concomitante de la leishmaniose viscérale n'est pas fréquente chez les patients co-infectés des pays du Bassin Méditerranéen (8 à 12% des cas)(51). Ces maculo-papules érythémato-violacées peuvent mimer un Sarcome de Kaposi ou être mêlées à des lésions d'herpès simplex ou de zona. Mais, comme pour le cas n°4, les biopsies des lésions montrent la présence des parasites permettant de faire le diagnostic différentiel.

Lors d'une de ses rechutes, le cas n°4 a présenté une atteinte respiratoire se manifestant sous la forme d'une toux fébrile. L'atteinte respiratoire de la LV est rare. Les PCR leishmanioses réalisées sur le LBA permettent d'en faire le diagnostic. Dans le contexte, d'autres maladies opportunistes peuvent être évoquées telles que la tuberculose pulmonaire, la pneumocystose, la toxoplasmose, la cryptococcose, ou une atteinte pulmonaire disséminée à CMV.

Le cas n°2, pour qui la Leishmaniose Viscérale a été démasquée par le syndrome de reconstitution immunitaire, représente un cas particulier. Un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS) peut compliquer l'initiation d'un traitement anti-rétroviral dans 13% des cas (54). Il survient habituellement chez les patients très immunodéprimés à la faveur de la restauration des lymphocytes CD4, après réduction de la charge virale plasmatique VIH. Les manifestations cliniques, de nature inflammatoire, peuvent diminuer spontanément dans les semaines suivantes ou nécessiter un traitement anti-inflammatoire. Le traitement de l'IRIS n'est pas clairement codifié. Il est symptomatique. Des corticoïdes, à 1mg/kg/j, ne sont prescrits que s'il existe des signes généraux, neurologiques ou viscéraux graves. La posologie doit être diminuée dès l'amélioration des symptômes. Les ARV doivent être poursuivis (particulièrement si le patient a moins de 200 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup>) (13). Comme pour le cas n°2, dans certains cas, l'IRIS peut révéler une infection parasitaire telle qu'une Leishmaniose viscérale (55,56). Le traitement spécifique est alors débuté.

### 3. Diagnostic biologique :

| Cas | Plaquettes (/mm <sup>3</sup> ) | Hémoglobine (g/dl) | PCR leishmaniose plasmatique | myélogramme              | PCR Leishmaniose sur biopsies |
|-----|--------------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| 1   | 96000                          | 8,6                | +                            | -                        | duodénales                    |
| 2   | 83000                          | 12,2               | +                            | Direct-Culture + PCR +   | -                             |
| 3   | 85000                          | 12,5               | +                            | Direct + Culture + PCR + | -                             |
| 4   | 93000                          | 12                 | +                            | -                        | cutanées                      |
| 5   | 86000                          | 12,4               | +                            | -                        | -                             |

Dans tous les cas, la thrombopénie, souvent associée à une anémie microcytaire modérée à sévère, a été le point d'appel biologique faisant suspecter une LV. La thrombopénie est probablement pluri-factorielle, liée principalement à l'hyperplénisme secondaire à la splénomégalie. Cependant, comme dans le cas du patient n°4, la LV peut être responsable de phénomènes d'activation auto-immuns provoquant des anémies hémolytiques auto-immunes voire des thrombopénies auto-immunes (52,53). La LV peut également envahir la moelle osseuse et générer une insuffisance médullaire. Enfin, chez ces patients co-infectés par le VIH, généralement très immunodéprimés, les traitements prophylactiques des maladies opportunistes peuvent également être incriminés (Triméthoprime-sulfaméthoxazole, Ganciclovir ...). A travers les 4 cas suivis au SMIT, on peut voir que, lorsque le traitement est efficace et que la LV guérit, la thrombopénie puis l'anémie se corrigent, ce qui est donc un marqueur biologique simple de suivi de l'efficacité thérapeutique.

Le diagnostic parasitologique a été réalisé par la mise en évidence d'une atteinte d'organe (présence d'amastigotes au niveau des biopsies cutanées dans le cas n°4, duodénales dans le cas n°1, myélogrammes dans les cas 2 et 3) associée à la positivité de la PCR leishmaniose plasmatique. En effet, plusieurs études ont démontré qu'il existait un certain nombre de porteurs asymptomatiques dans la population générale et chez les patients co-infectés par le VIH (57). Ainsi, devant un tableau clinique évocateur de LV mais aspécifique et souvent atypique, l'imputabilité de la Leishmaniose est confirmée par une PCR leishmaniose plasmatique associée à une atteinte d'organe.

Les techniques de diagnostic direct ou par PCR ont été préférées aux techniques de diagnostic indirect par sérologie pour le diagnostic initial et le suivi de la LV. En effet ces dernières manquent de sensibilité et de spécificité chez les patients immunodéprimés et ne permettent pas de suivre la réponse au traitement.

#### 4. Traitement et évolution de la maladie :

Nous pouvons opposer les 2 premiers cas aux cas n° 3 et 4. Les cas n°1 et 2 illustrent une réponse thérapeutique « classique » du patient co-infecté VIH/LV, avec une bonne réponse au traitement et un suivi conventionnel. En revanche, les cas n°3 et 4 relèvent d'une prise en charge complexe avec de nombreuses rechutes, des résistances aux traitements, de multiples complications morbides et liées aux thérapeutiques.

##### a. Traitement et suivi des cas « classiques » :

|                                                                 | Cas n°1                   | Cas n°2                    |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Traitement ARV au moment du diagnostic de LV                    | -                         | TRUVADA NORVIR REYATAZ     |
| Taux de CD4 au diagnostic de LV (/mm <sup>3</sup> )             | 114                       | 335                        |
| Charge virale VIH au diagnostic de LV (copies/ml)               | 30                        | 4073                       |
| Modification du traitement ARV pdt ttt coinfection              | PREZISTA NORVIR ISENTRESS | -                          |
| IRIS                                                            | -                         | +                          |
| Durée traitement anti-leishmania                                | depuis juin-13            | 9 mois                     |
| Traitement d'attaque LV                                         | AMPHOTERICINE B           | AMPHOTERICINE B            |
| Durée attaque                                                   | 5 semaines                | 6 semaines                 |
| Traitement d'entretien LV                                       | AMPHOTERICINE B           | AMPHOTERICINE B            |
| Durée entretien                                                 | depuis juil-13            | 7 mois                     |
| Complications liées au traitement                               | -                         | -                          |
| Efficacité clinique traitement                                  | disparition splénomégalie | disparition splénomégalie  |
| Taux d'hémoglobine avant /après traitement (g/dl)               | 8,6/11,9                  | 12,2/13,7                  |
| Taux de plaquettes avant/après traitement (/mm <sup>3</sup> )   | 94000/276000              | 83000/159000               |
| négativation PCR sanguines                                      | -                         | après traitement d'attaque |
| Nombre de rechutes                                              | -                         | -                          |
| Perte de vue au cours du suivi de la LV                         | -                         | -                          |
| Lésions post-kala-azar                                          | -                         | -                          |
| Taux de CD4 à la fin du traitement de la LV (/mm <sup>3</sup> ) | 343 (sept-13)             | 202                        |
| Charge virale VIH fin traitement LV (copies/ml)                 | 0 (sept-13)               | 57                         |

**Le cas n°1** expose un cas classique de LV dans un contexte de co-infection VIH:

Le patient a présenté l'infection dans un contexte de rupture de traitement ARV. Les lymphocytes CD4 étaient inférieurs à 200/mm<sup>3</sup>. Après la reprise du traitement ARV, on obtient en 1 mois une indétectabilité de la charge virale VIH et une restauration des lymphocytes CD4 avec des taux dépassant les 250/mm<sup>3</sup>.

Le traitement leishmanicide est efficace : après 5 semaines de traitement d'attaque par Amphotéricine B liposomale (dose cumulée de 40 mg/kg) suivies par un traitement d'entretien à 5mg/kg toutes les 2 semaines, associée à la restauration immunitaire par les ARV, la charge parasitaire plasmatique de Leishmanie est en décroissance, la splénomégalie a disparu, le taux de plaquettes s'est normalisé et l'anémie est également en train de se corriger.

La tolérance du traitement est bonne. En particulier, le patient n'a pas présenté d'insuffisance rénale.

Le traitement d'entretien n'est pas terminé mais l'évolution encourageante des paramètres de suivi laisse espérer une issue favorable.

La durée du traitement d'entretien n'est pas codifiée. Selon un consensus, il doit être poursuivi jusqu'à négativation de la PCR leishmaniose sanguine et obtention d'un taux de lymphocytes CD4 > 200/mm<sup>3</sup> pendant plus de 6 mois (16).

**Dans le cas n°2**, hormis le fait que le patient a développé sa LV dans un contexte de reconstitution immune un mois après l'introduction de son traitement ARV, l'évolution de la co-infection est superposable à celle du cas n°1.

Le traitement leishmanicide a été efficace permettant de négativer la PCR leishmaniose dès la fin du traitement d'attaque (30 mg/kg). Après 9 mois de traitement par Amphotéricine B liposomale, la splénomégalie a disparu, la thrombopénie puis l'anémie se sont corrigées. L'amélioration est également visible au niveau du TEP-TDM. L'Amphotéricine B a été interrompue devant des PCR leishmanioses plasmatique et médullaire négatives après plus de 6 mois de traitement d'entretien et des taux de lymphocytes CD4 strictement supérieurs à 200/mm<sup>3</sup>.

Le patient n'a pas eu de complication thérapeutique (notamment, pas d'insuffisance rénale). A ce jour, il n'a pas présenté de rechute.

A travers ces 2 cas, on voit que l'Amphotéricine B liposomale est efficace en traitement de première intention. Le suivi clinique est réalisé en fonction de l'amélioration de l'état général, disparition de la fièvre, régression de la splénomégalie. Le suivi biologique est réalisé selon l'hémogramme et les taux plasmatiques d'ADN de leishmanies quantifiés par PCR. Le case-report du patient n°2, publié en janvier 2013, illustre que l'atteinte de la rate peut être visualisée au TEP TDM et que la réponse au traitement peut être observée sur les images. La répétition des clichés de TEP TDM au cours du suivi pourrait permettre d'apprécier l'efficacité du traitement (58) bien que le moyen de suivi thérapeutique de référence reste la PCR leishmaniose plasmatique.

**b. Traitement et suivi des cas « complexes » :**

La conduite à tenir de première intention quant au traitement et au suivi du patient co-infecté VIH/LV est relativement consensuelle. Lorsque le traitement est efficace et que l'évolution est favorable comme dans les 2 cas précédents, la prise en charge ne pose pas de problème. Cependant, bien que notre population représente un trop faible effectif pour pouvoir tirer des conclusions statistiques, on peut voir que dans 2 cas sur 4, les traitements sont en échec et qu'au cours du long suivi du patient on assiste à de nombreuses rechutes et que l'on ne parvient pas à éradiquer complètement la LV.

| Cas                                                 | Cas n°3                                                                                                        | Cas n°4                                                                              |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Nombre de rechutes                                  | 2                                                                                                              | 4                                                                                    |
| Observance du traitement ARV                        | +<br>(depuis 2007)                                                                                             | +<br>(depuis mars-11)                                                                |
| Taux CD4 < 100/mm <sup>3</sup> au 1er épisode de LV | ?                                                                                                              | 29/mm <sup>3</sup>                                                                   |
| Reconstitution immune au cours du suivi             | +<br>CD4>300/mm <sup>3</sup> depuis 2007                                                                       | -<br>CD4 < 200/mm <sup>3</sup>                                                       |
| Lignes thérapeutiques                               | AMB, MILT, GLU, PENTA en monothérapies ou associations<br><br>Traitements adjuvants :<br>ITRACO, ALLOP, IMUKIN | AMB, MILT, GLU, PENTA, en monothérapies ou associations                              |
| Réalisation complète des traitements d'entretien    | -                                                                                                              | -                                                                                    |
| Intolérance/Effets indésirables des traitements     | Insuffisance rénale (AMB)<br>Intolérance digestive (MILT)<br><br>IM douloureuses (GLU)                         | Insuffisance rénale aigue (AMB)<br>IM douloureuses (GLU)<br><br>hyperlipasémie (GLU) |
| Négativation de la PCR Leishmaniose dans le sang    | -                                                                                                              | +                                                                                    |
| Lésions post-kala-azar                              | -                                                                                                              | atteinte oculaire                                                                    |

Suite à une méta analyse à partir de 18 articles rassemblant 1017 individus, Glàucia F. Cota parvient à dégager 4 facteurs de risque de rechute de LV chez le patient séropositif pour le VIH (39) :

- Un taux de lymphocytes CD4 < 100/mm<sup>3</sup> lors du premier épisode de LV. Le cas n°4 présentait effectivement 29 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup> au moment du premier diagnostic. Pour le cas n°3, les taux de lymphocytes CD4 ne sont malheureusement pas connus en 1995, lors de son premier épisode. Cependant il est fort probable que le patient ait été très immunodéprimé car porteur d'un VIH non traité depuis 10 ans.
- L'absence de restauration de l'immunité. L'augmentation des taux de lymphocytes CD4 au cours du suivi diminuerait les risques de rechute. En effet, pour le cas n°4, on assiste à de nombreuses rechutes avec différentes atteintes d'organes, les taux de lymphocytes CD4 n'ont jamais dépassé les 120/mm<sup>3</sup>. Concernant le cas n°3, il existe une véritable reconstitution immune avec des taux de CD4 supérieurs à 400/mm<sup>3</sup>. La persistance des leishmanies plasmatiques ne semble pas liée à des rechutes chez ce patient dont l'immunité est restaurée mais plutôt à une résistance des parasites ou à la persistance d'une zone sanctuaire parasitée inaccessible au traitement.
- Les antécédents de rechutes de LV sont fortement associés au risque d'infection chronique. Les deux patients ont en effet chacun présenté plusieurs épisodes de rechutes ayant motivé plusieurs lignes thérapeutiques.
- L'absence de traitement d'entretien de la LV est également un facteur de risque de rechutes. Dans le cas du patient n° 3 plusieurs traitements d'attaque ont été mis en place avant 2007 sans réelle poursuite des traitements d'entretien. De même, le patient n°4 a été perdu de vue à plusieurs reprises après le traitement d'attaque, empêchant la réalisation du traitement d'entretien.

Nous constatons donc que, alors que les cas n°1 et 2, n'ont aucun facteur de risque de rechute tels que définis ci-avant, les cas n°3 et 4 en présentent tous les critères.

Les patients 3 et 4 ont tour à tour essayé toutes les alternatives thérapeutiques disponibles. Devant l'échec des traitements, en monothérapie, des associations ont été tentées afin de potentialiser les effets des traitements, de diminuer leur durée et d'éviter l'émergence de résistances (59,60). En effet, malgré l'absence d'étude comparant l'efficacité des traitements combinés chez les patients co-infectés, les experts sont en faveur d'une association thérapeutique chez les patients répétant les rechutes de type amphotéricine B liposomale ou antimoniés en association avec allopurinol, itraconazole, fluconazole ou interféron gamma (34).

Devant la persistance des parasites trois hypothèses sont envisageables :

- Les patients sont victimes de réinfestations parasitaires. Cependant, en étudiant le polymorphisme de fragments ADN de *Leishmania* amplifiés par PCR, l'équipe espagnole de MA Morales a démontré que chez les patients co-infectés par le VIH, les rechutes de VL étaient plus souvent dues à des récurrences de la maladie initiale et que seules 7,5% des rechutes étaient liées à des réinfestations (38).
- Il existe une résistance des parasites (ou d'une fraction des parasites) au traitement. Plusieurs mécanismes de résistance des *Leishmanies* ont en effet été observés (cf partie I.8). Dans notre étude, la sensibilité des parasites au traitement n'a été testée que pour le cas n°4 après sa cinquième rechute et l'échec de 3 lignes thérapeutiques. Les analyses *in vitro* n'ont pas montré de résistance à l'Amphotéricine B. En conséquence, le traitement d'attaque par Amphotéricine B a été maintenu. Pourtant, ce n'est qu'après la mise en place de la bithérapie Amphotéricine B – Pentamidine que la PCR *leishmanie* est négative. L'association permet peut-être de potentialiser le traitement par synergie ou bien de traiter différentes souches phénotypiques de *Leishmanies* présentant des spectres de sensibilité différents aux traitements. La réalisation d'un test de sensibilité pourrait se discuter pour le cas n°3 qui présente une LV chronique et des échecs répétés aux traitements proposés. Cependant les taux parasitaires plasmatiques du patient sont actuellement très faibles, rendant difficile leur mise en culture et l'amplification des souches parasitaires potentiellement responsables de la résistance parasitaire. En effet, la mise en évidence de la pharmacorésistance des parasites est complexe. Il existe 2 méthodes : soit déterminer le phénotype de sensibilité des parasites isolés soit déterminer les changements moléculaires qui indiquent une modification de la cible thérapeutique ou des mécanismes altérant les concentrations intraparasitaires des traitements (cf partie I.8). Ces 2 approches se heurtent à des difficultés. Tout d'abord parce que les milieux de culture sélectionnent des sous-populations de parasites capables de s'adapter à leur environnement *in vitro*, mais qui ne correspondent pas forcément aux parasites responsables de la symptomatologie clinique du patient. La sensibilité aux traitements doit être testée le plus rapidement possible après l'isolement des parasites du patient afin de limiter ce biais mais, quoiqu'il en soit, les résultats obtenus au laboratoire ne seront pas forcément exploitables en pratique clinique. De plus, à l'heure actuelle, (au moins pour les antimoiens pentavalents, la paromomycine, la pentamidine et la miltefosine), le seul modèle capable de corréler la réponse clinique et la sensibilité *in vitro* des parasites est effectué sur les formes parasitaires amastigotes intramacrophagiques (car ces traitements agissent plus volontiers sur les formes amastigotes



intra-macrophagiques que promastigotes). Or les essais les plus facilement réalisables et les plus rapides sont réalisés à partir des promastigotes. Les tests de sensibilité des Leishmanies sont donc limités en pratique courante. Enfin, le développement de sondes moléculaires ou de méthodes de diagnostics par PCR est retreint par le manque de connaissance sur les modes d'action des traitements et la multiplicité des mécanismes de résistance des parasites (61). Des études supplémentaires sont nécessaires pour analyser en pratique clinique, les effets potentiels des modifications génomiques et moléculaires mises en évidence et/ou provoquées sur les parasites résistants *in vitro*.

- Il existe un lieu de quiescence des parasites après guérison clinique, avec des sanctuaires demeurant inaccessibles aux traitements. Plusieurs études ont démontré que, même après un traitement efficace, le parasite pouvait rester quiescent dans différents organes et être réactivé dans un second temps (51,62). Pour les cas 3 et 4 cette hypothèse semble la plus probable.

Pour le cas n°3, le site sanctuaire reste à ce jour inconnu. Il se discute la réalisation d'un TEP TDM associé à un myélogramme avec recherche de parasites afin de tenter de localiser un foyer chronique résiduel. Si la PCR Leishmaniose était négative sur le myélogramme et que la fixation s'avérait uniquement splénique sur le TEP TDM, une splénectomie thérapeutique pourrait être envisagée en dernier recours, dans l'hypothèse que la rate constitue le réservoir parasitaire empêchant la guérison de ce patient par ailleurs bien contrôlé sur le plan du VIH.

Il est intéressant de constater que le patient n°4 présente une atteinte oculaire isolée. Les lésions surviennent en post-kala-azar, quelques mois après la fin du traitement de la LV et la négativation des PCR Leishmanioses dans le sang. Il pourrait s'agir d'une forme de rechute localisée de LV à partir d'une zone sanctuaire de parasites inaccessible au traitement (l'œil).

Autant la Leishmaniose cutanée post kala-azar (PKDL) est une complication fréquente de la LV en Inde où elle atteint jusqu'à 10 à 20% des patients ayant été traités pour une LV et en Afrique de l'Est (Ethiopie, Soudan) où elle atteint près de 50% des patients traités pour une LV (63), autant les cas de Leishmaniose oculaire post kala azar sont rares. Les PKDL représentent des réservoirs parasitaires responsables d'épidémies par transmission interhumaine (64).

Très peu de cas de Leishmaniose oculaire post kala-azar (PKOL) ont été recensés dans la littérature, la plupart étant liés à une infection à *L. donovani*. Trois cas ont été décrits au Kenya en 1980 (65). Au Soudan, l'équipe du Dr El Hassan AM a publié plusieurs articles sur une série de 6 cas de PKOL en 1998 (66) et une série de 5 cas en 2011 (67). En 2004, Meenken *et al.* ont rapporté un cas d'uvéite bilatérale à *L. donovani* chez un patient originaire d'Erythrée co-infecté par le VIH

dont les PCR *Leishmania* étaient négatives dans le sang (68). Blanche *et al.* ont décrit un cas similaire chez un patient atteint du SIDA, originaire du Burkina-Faso. L'uvéite antérieure granulomateuse bilatérale, survenue quelques mois après l'introduction du traitement anti-rétroviral, avait été attribuée à *L. major*, réactivée dans le cadre d'un syndrome de reconstitution immunitaire (69). En Espagne, l'équipe d'A. Ramos, a pris en charge un cas d'uvéite à *L. infantum* associé à des lésions de PKDL chez une patiente co-infectée par le VIH (70). A notre connaissance, nous rapportons le premier cas d'uvéite isolée post kala-azar, à *Leishmania infantum* autochtone, chez un patient immunodéprimé par le VIH-1.

Au même titre que le PKDL, les uvéites post kala-azar semblent s'intégrer dans les lésions de Leishmaniose post kala-azar. A ce jour, leur physiopathologie exacte n'est pas complètement élucidée. Les modalités et la nature du traitement de la LV précédente, l'espèce parasitaire, le terrain génétique, l'immunodépression par le VIH et la malnutrition, ont été identifiés comme des facteurs de risque probable de développer un PKDL (63). Lors de la conférence internationale de New Delhi en 2012 sur le PKDL plusieurs mécanismes ont été évoqués.

Une hypothèse suggère que le PKDL serait en partie lié à la restauration immunitaire provoquée par le traitement ARV (68,69). Chez notre patient l'uvéite antérieure n'est associée à aucune lésion cutanée, ni viscérale, l'état général est conservé. L'apparition des lésions ophtalmologiques n'est pas corrélée à l'augmentation des taux de lymphocytes CD4 ni à la modification du traitement antirétroviral. Néanmoins, alors que l'évolution avait été défavorable sur l'œil droit où un traitement antiparasitaire seul avait été appliqué, on parvient à stabiliser les lésions au niveau de l'œil gauche en employant une thérapie systémique combinée corticoïdes/ traitement antiparasitaire. Il semble donc qu'une part des lésions soit liée aux phénomènes inflammatoires et que l'administration de corticoïdes permette de mieux contrôler l'évolutivité du PKDL. Dans une étude récente, Khalil *et al.* propose une nouvelle théorie du PKDL comme un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire paradoxal chez des patients non VIH/SIDA qui serait lié au remplacement des patterns de cytokines anti-inflammatoires par des cytokines pro-inflammatoires induites par les traitements et la guérison des lésions (71).

Le traitement de la Leishmaniose oculaire est un challenge, d'une part en raison du handicap fonctionnel qu'elle provoque et d'autre part parce que l'infection oculaire, en particulier lorsqu'elle est sous-conjonctivale ou rétrobulbaire, peut être le point de départ d'une rechute de LV (72).

L'amphotéricine B, thérapeutique de première intention dans le traitement des patients co-infectés VIH/LV en Europe et qui a fait la preuve de son efficacité dans le traitement des PKDL, a une pénétration oculaire médiocre. Sa diffusion se fait de manière séquentielle : d'abord dans

l'humeur aqueuse puis, après l'administration répétée de plusieurs doses IV, dans le vitré. La diffusion est dépendante du degré d'inflammation de l'œil. L'amphotéricine B liposomale est la forme qui pénètre le mieux dans l'humeur vitréenne. Cependant, elle ne peut atteindre des concentrations supérieures à 0,5 mg/ml, l'activité leishmanicide *in situ* peut donc être insuffisante (73).

L'efficacité de l'amphotéricine B en injection intra-vitréenne est admise depuis longtemps concernant le traitement des uvéites fongiques. Dans les cas graves d'endophtalmies fongiques endogènes, la vitrectomie est communément associée à l'injection intravitréenne de 5 à 10 mg d'amphotéricine B déoxycholate dilué dans 0,1 à 0,2 ml de solution glucosée à 5% pour atteindre rapidement des concentrations fongicides (74). En raison de la nature invasive de la procédure, son utilisation répétée est limitée, et un traitement systémique est généralement administré dans le même temps (75).

Ces considérations nous ont mené à utiliser l'amphotéricine B en ITV dans la prise en charge de l'uvéite post kala-azar du cas n° 4, associée aux injections systémiques d'antimoniés pentavalents. Malgré les injections itératives, nous n'avons pu contrôler la maladie locale. Lors de la récurrence oculaire contro-latérale, afin de prendre en compte la probable participation inflammatoire (71), un traitement corticoïde a été associé aux ITV d'amphotéricine B et à une bithérapie systémique (Antimoniate de Méglumine, Pentamidine). Sous ce traitement l'atteinte oculaire se stabilise et les taux de PCR régressent.

Selon une perspective historique, il est également intéressant de souligner qu'alors que dans l'étude de C. Maheu dans les années 90, 6 patients sur 9 rechutaient et que 8 patients sur 9 sont décédés dans les semaines ou mois suivant le traitement de leur LV (45), dans notre étude tous les patients dont le suivi a été réalisé au SMIT sont vivants à ce jour. Le développement des techniques de biologie moléculaire (PCR), plus sensibles et plus rapides que les techniques classiques, a permis d'améliorer le diagnostic et le suivi biologiques de la LV. De plus, la mise en place du traitement ARV semble efficace dans la diminution de la mortalité des patients et permet de diminuer les risques de présenter des infections opportunistes. Récemment une étude a montré que, *in vitro*, les inhibiteurs spécifiques de protéase du VIH-1 ont un effet inhibiteur sur les Leishmania. Cet effet a été observé avec des concentrations élevées de médicament. Le mécanisme sous-jacent a en partie été expliqué par l'équipe de Van Griensven. Des études complémentaires sur l'efficacité et les relations dose-réponses, les interactions médicamenteuses éventuelles et l'émergence de parasites résistants aux médicaments doivent être menées. Cette découverte ouvre des perspectives sur le traitement des coinfections VIH-1/LV et sur le développement d'éventuels inhibiteurs spécifiques des protéases de Leishmanie (76).

Un dernier point à souligner concernant la complexité de la prise en charge est la difficulté de suivi des patients. A travers notre étude, on note que sur 5 patients, 4 ont passé des périodes de ruptures de suivi et/ou arrêt des traitements. Le seul patient ayant suivi rigoureusement son traitement et les consultations au SMIT est le cas n°2 pour lequel la LV a été révélée par l'introduction des ARV. A travers nos 5 cas, on s'aperçoit que la co-infection VIH/LV survient chez des patients « fragiles », présentant un fort risque de précarité (toxicomanie). Le dépistage précoce et le suivi de la séropositivité pour le VIH permet de limiter les risques de contamination, d'éviter l'immunodépression sévère et l'apparition de maladies opportunistes telles que la LV (en particulier chez les séropositifs pour le VIH, en contact avec un chien ayant séjourné en zone d'endémie de Leishmaniose). Une fois les traitements débutés, ces patients nécessitent également un important soutien psychologique et un suivi rapproché afin d'éviter les pertes de vue et les ruptures de traitements pouvant être responsables de récurrences et d'apparition de résistances, compliquant par la suite la prise en charge. La difficulté réside dans la restauration d'un climat de confiance soigné-soignant afin de réinstaurer une accroche dans le système de soins et une démarche active du patient dans la lutte contre sa maladie. Cette démarche passe par une prise en charge globale du patient en réseau. La collaboration entre les infectiologues, le médecin généraliste, les spécialistes d'organes éventuels et les services sociaux est essentielle.

## 5. Biais de l'étude :

Biais de recueil : Il s'agit d'une étude à partir d'une série de cas. Certaines données, recherchées rétrospectivement à partir de bilans biologiques archivés et courriers, n'ont pu être retrouvées (telles que les taux de lymphocytes CD4 au moment du diagnostic initial de VIH du patient n°3).

L'identification formelle de l'espèce n'a été réalisée que pour le cas n°4 dans le cadre de complications post-thérapeutiques avec persistance d'un foyer oculaire non éradiqué sans atteinte systémique; pour les autres cas, seul le genre *Leishmania spp.* a été identifié au laboratoire. Au vu du contexte de LV, avec des séjours en zone d'endémie de *L. infantum* et en l'absence de voyage dans des zones endémiques d'autre espèce de *Leishmania*, l'imputabilité de *L. infantum* était très fortement probable. Notons par ailleurs que l'identification formelle de l'espèce n'aurait pas eu d'incidence sur la stratégie thérapeutique adoptée. En effet, l'autre espèce responsable de LV, *L. donovani*, appartient au même complexe que *L. infantum* et bénéficie des mêmes traitements.

Le faible effectif de notre étude ne permet pas de conclusion statistique mais de simples observations discutées en regard des données de la littérature. Les 5 cas ont été recueillis sur une période de 7 ans, les données parasitologiques antérieures à 2007 n'étant pas accessibles sur les logiciels informatiques actuels. Le faible nombre de patients inclus s'explique par la faible prévalence de la co-infection VIH-1 / Leishmaniose viscérale autochtone en France.

## Conclusion

Notre étude souligne la complexité de la prise en charge de la co-infection VIH/Leishmaniose viscérale. Le diagnostic est difficile car les formes cliniques sont atypiques. Les effets pathogéniques de l'infection VIH et de la LV se potentialisent chez les patients coinfectés VIH/LV, majorant la morbi/mortalité, avec une moindre efficacité des traitements de première intention et des risques de rechute liés à des « zones sanctuaires » inaccessibles aux traitements. La restauration immune par les ARV est essentielle mais insuffisante à la guérison. L'Amphotéricine B liposomale, traitement de référence, est souvent insuffisante en monothérapie pour négativer la PCR plasmatique des Leishmanioses chroniques. Bien que des hypothèses concernant les mécanismes de résistance des parasites aient été émises, beaucoup d'incertitudes persistent. Les associations thérapeutiques agissant sur différentes cibles moléculaires pourraient potentialiser les effets leishmanicides et limiter les risques de résistance.

La mise en évidence et le traitement spécifique de zones sanctuaires abritant des parasites inaccessibles au traitement conventionnel (tels que l'œil ou la rate), par prélèvements locaux et/ou TEP TDM pourrait permettre de limiter les rechutes.

Enfin, la prise en charge en réseau du patient par des professionnels de santé et travailleurs sociaux sensibilisés aux difficultés de la prise en charge de la coinfection VIH/pathologie opportuniste (en particulier la LV) pourrait permettre un meilleur suivi du patient, une meilleure adhérence à son fastidieux traitement, prévenir les rechutes et en limiter la morbi-mortalité. La déclaration systématique des cas de Leishmanioses Viscérales autochtones au Centre National de Référence des Leishmanioses pourrait permettre une meilleure appréciation de l'épidémiologie locale et une analyse à plus grande échelle des stratégies mises en place dans la lutte des résistances thérapeutiques des patients co-infectés par le VIH. Une étude multicentrique sur le traitement des patients co-infectés VIH/LV présentant des résistances au traitement de référence (Amphotéricine B liposomale) serait intéressante dans le but de proposer une recommandation officielle sur la stratégie thérapeutique à suivre en cas d'échec du traitement de première intention.

## Bibliographie

1. **Ross R.** Note on the bodies recently described by leishman and donovan. *Br Med J.* 14 nov 1903;2(2237):1261-1262.
2. **Rioux JA, Lanotte G, Serres E, Pratlong F, Bastien P, Perieres J.** Taxonomy of Leishmania. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Ann Parasitol Hum Comparée.* 1990;65(3):111-125.
3. **Wortmann G, Hochberg L, Houg H-H, Sweeney C, Zapor M, Aronson N, et al.** Rapid Identification of Leishmania Complexes by a Real-Time Pcr Assay. *Am J Trop Med Hyg.* 12 janv 2005;73(6):999-1004.
4. **Bañuls A-L, Hide M, Prugnolle F.** Leishmania and the leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. *Adv Parasitol.* 2007;64:1-109.
5. **Rapport de la réunion du comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmanioses,** Genève, 22-26 mars 2010. Disponible sur: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44634/1/WHO\\_TRS\\_949\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44634/1/WHO_TRS_949_fre.pdf)
6. **EUZÉBY.** Grand dictionnaire illustré de parasitologie médicale et vétérinaire. Lavoisier; 2008. 835 p.
7. **Pineda JA, Martín-Sánchez J, Macías J, Morillas F.** Leishmania spp infection in injecting drug users. *The Lancet.* sept 2002;360(9337):950-951.
8. **Cruz I, Morales MA, Nogue I, Rodríguez A, Alvar J.** Leishmania in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet.* 30 mars 2002;359(9312):1124-1125.
9. **Pineda JA, Macías J, Morillas F, Fernandez-Ochoa J, Cara J, de La Rosa R, et al.** Evidence of increased risk for leishmania infantum infection among HIV-seronegative intravenous drug users from southern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* mai 2001;20(5):354-357.
10. **Ostyn B, Gidwani K, Khanal B, Picado A, Chappuis F, Singh SP, et al.** Incidence of Symptomatic and Asymptomatic Leishmania donovani Infections in High-Endemic Foci in India and Nepal: A Prospective Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 4 oct 2011;5(10):e1284.
11. **World Health Organization.** Leishmaniasis and HIV coinfection. Disponible sur: [http://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv\\_coinfection/burden\\_hiv\\_coinfection/en/index.html](http://www.who.int/leishmaniasis/burden/hiv_coinfection/burden_hiv_coinfection/en/index.html)
12. **Guillaume V.** Parasitologie sanguine. De Boeck Supérieur; 2009. 216 p.
13. **Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales.** e-PillyTROP 2012.pdf. 975p. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/ePillyTROP/ePillyTROP.pdf>
14. **Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Boer MD, Cañavate C, Dedet J-P, et al.** The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years. *Clin Microbiol Rev.* 4 janv 2008;21(2):334-359.
15. **Ezra N, Ochoa MT, Craft N.** Human Immunodeficiency Virus and Leishmaniasis. *J Glob Infect Dis.* 2010;2(3):248-257.
16. **Alvar J, Vélez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al.** Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. *PLoS ONE.* 31 mai 2012;7(5):e35671.
17. **Dujardin J-C, Campino L, Cañavate C, Dedet J-P, Gradoni L, Soteriadou K, et al.** Spread of vector-borne diseases and neglect of Leishmaniasis, Europe. *Emerg Infect Dis.* juill 2008;14(7):1013-1018.
18. **Lachaud L, Dedet JP, Marty P, Faraut F, Buffet P, Gangneux JP, et al.** Surveillance of leishmaniasis in France, 1999 to 2012. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2013;18(29):20534.
19. **López-Vélez R.** The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral leishmaniasis in Spanish patients who are co-infected with HIV. *Ann Trop Med Parasitol.* oct 2003;97 Suppl 1:143-147.
20. **World Health Organization.** Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV Coinfection, Addis Ababa, Ethiopia, 20-22 mars 2007. Disponible sur: [http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis\\_hiv\\_coinfection5.pdf](http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis_hiv_coinfection5.pdf)

21. **World Health Organization.** Post-kala-azar dermal leishmaniasis: a manual for case management and control: report of a WHO consultative meeting, Kolkata, India, 2–3 July 2012. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/78608>
22. **Herwaldt BL.** Leishmaniasis. *Lancet.* 2 oct 1999;354(9185):1191-1199.
23. **Antinori S, Calattini S, Longhi E, Bestetti G, Piolini R, Magni C, et al.** Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2007;44(12):1602-1610.
24. **Lachaud L, Dereure J, Chabbert E, Reynes J, Mauboussin JM, Oziol E, et al.** Optimized PCR using patient blood samples for diagnosis and follow-up of visceral Leishmaniasis, with special reference to AIDS patients. *J Clin Microbiol.* janv 2000;38(1):236-240.
25. **Riera C, Fisa R, Lopez P, Ribera E, Carrió J, Falcó V, et al.** Evaluation of a latex agglutination test (KAtex) for detection of Leishmania antigen in urine of patients with HIV-Leishmania coinfection: value in diagnosis and post-treatment follow-up. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* déc 2004;23(12):899-904.
26. **Vilaplana C, Blanco S, Dominguez J, Gimenez M, Ausina V, Tural C, et al.** Noninvasive Method for Diagnosis of Visceral Leishmaniasis by a Latex Agglutination Test for Detection of Antigens in Urine Samples. *J Clin Microbiol.* avr 2004;42(4):1853-1854.
27. **García-García JA, Martín-Sánchez J, Gállego M, Rivero-Román A, Camacho A, Riera C, et al.** Use of Noninvasive Markers To Detect Leishmania Infection in Asymptomatic Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J Clin Microbiol.* 12 janv 2006;44(12):4455-4458.
28. **Cota GF, de Sousa MR, Demarqui FN, Rabello A.** The Diagnostic Accuracy of Serologic and Molecular Methods for Detecting Visceral Leishmaniasis in HIV Infected Patients: Meta-Analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 29 mai 2012;6(5):e1665.
29. **Cota GF, Sousa MR de, Nogueira BM de F, Gomes LI, Oliveira E, Assis TSM, et al.** Comparison of Parasitological, Serological, and Molecular Tests for Visceral Leishmaniasis in HIV-Infected Patients: A Cross-Sectional Delayed-Type Study. *Am J Trop Med Hyg.* 9 avr 2013;89(3):570-577.
30. **Srivastava P, Prajapati VK, Rai M, Sundar S.** Unusual Case of Resistance to Amphotericin B in Visceral Leishmaniasis in a Region in India Where Leishmaniasis Is Not Endemic. *J Clin Microbiol.* août 2011;49(8):3088-3091.
31. **Purkait B, Kumar A, Nandi N, Sardar AH, Das S, Kumar S, et al.** Mechanism of Amphotericin B Resistance in Clinical Isolates of Leishmania donovani. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2012;56(2):1031-1041.
32. **Sundar S.** Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. *Trop Med Int Health.* 2001;6(11):849-54.
33. **Monge-Maillo B, López-Vélez R.** Therapeutic options for visceral leishmaniasis. *Drugs.* nov 2013;73(17):1863-1888.
34. **Rybniker J, Goede V, Mertens J, Ortmann M, Kulas W, Kochanek M, et al.** Treatment of visceral leishmaniasis with intravenous pentamidine and oral fluconazole in an HIV-positive patient with chronic renal failure — a case report and brief review of the literature. *Int J Infect Dis.* juin 2010;14(6):e522-e525.
35. **Haldar AK, Sen P, Roy S.** Use of Antimony in the Treatment of Leishmaniasis: Current Status and Future Directions. *Mol Biol Int.* 2011. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196053/>
36. **Torrús D, Boix V, Massa B, Portilla J, Pérez-Mateo M.** Fluconazole plus allopurinol in treatment of visceral leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother.* mai 1996;37(5):1042-1043.
37. **Hueso M, Bover J, Serón D, Gil-Vernet S, Rufí G, Alsina J, et al.** The renal transplant patient with visceral leishmaniasis who could not tolerate meglumine antimoniate-cure with ketoconazole and allopurinol. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* déc 1999;14(12):2941-2943.
38. **Morales MA, Cruz I, Rubio JM, Chicharro C, Cañavate C, Laguna F, et al.** Relapses versus Reinfections in Patients Coinfected with Leishmania infantum and Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Infect Dis.* 15 mai 2002;185(10):1533-1537.



39. **Cota GF, de Sousa MR, Rabello A.** Predictors of Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV-Infected Patients: A Systematic Review. Jaffe CL, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 7 juin 2011;5(6):e1153.
40. **Ribera E, Ocaña I, Otero J de, Cortes E, Gasser I, Pahissa A.** Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med.* mai 1996;100(5):496-501.
41. **Molina I, Falcó V, Crespo M, Riera C, Ribera E, Curran A, et al.** Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 10 janv 2007;60(4):837-842.
42. **Cazein F, Pinget R.** Surveillance du VIH : notification obligatoire et surveillance virologique. Lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles en France. 10 ans de surveillance, 1996-2005. *Institut de Veille Sanitaire.* 11 p. Disponible sur: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=3614](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3614)
43. **Cazein F, Pinget R, Lot F, Pillonel J, Le Strat Y, Sommen C, et al.** Découvertes de séropositivité VIH et sida – France, 2003-2011. *Bull Épidémiologique Hebd.* 16 juill 2013;333(28-29):40.
44. **Le Vu S, Le Strat Y, Barin F, Pillonel J, Cazein F, Bousquet V, et al.** Population-based HIV-1 incidence in France, 2003-08: a modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* oct 2010;10(10):682-687.
45. **Maheu C.** Leishmaniose Viscérale et Infection par le Virus D'immunodéficience Humaine: A Propos de Neuf Observations [TH. D.] *Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie.* [Toulouse, France]; 1994. 94-TOU3-2079.
46. **Pintado V, Martín-Rabadán P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E.** Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine (Baltimore).* janv 2001;80(1):54-73.
47. **Cruz I, Morales MA, Nogueira I, Rodríguez A, Alvar J.** Leishmania in discarded syringes from intravenous drug users. *Lancet.* 30 mars 2002;359(9312):1124-1125.
48. **Lachaud L, Chabbert E, Dubessay P, Dereure J, Lamothe J, Dedet JP, et al.** Value of two PCR methods for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis and the detection of asymptomatic carriers. *Parasitology.* sept 2002;125(Pt 3):197-207.
49. **Palatnik-de-Sousa CB, Silva-Antunes I, Morgado A de A, Menz I, Palatnik M, Lavor C.** Decrease of the incidence of human and canine visceral leishmaniasis after dog vaccination with Leishmune in Brazilian endemic areas. *Vaccine.* 2 juin 2009;27(27):3505-3512.
50. **Rosenthal E, Marty P, le Fichoux Y, Cassuto JP.** Clinical manifestations of visceral leishmaniasis associated with HIV infection: a retrospective study of 91 French cases. *Ann Trop Med Parasitol.* janv 2000;94(1):37-42.
51. **Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, Jimenez M, Laguna F, Lopez-Velez R, et al.** Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev.* avr 1997;10(2):298-319.
52. **Rosenthal E, Marty P, Poizot-Martin I, Reynes J, Pratlong F, Lefeuvre A, et al.** Visceral leishmaniasis and HIV-1 co-infection in southern France. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* avr 1995;89(2):159-162.
53. **Laguna F, García-Samaniego J, Moreno V, González-Lahoz JM.** Prevalence of gastrointestinal leishmaniasis in Spanish HIV-positive patients with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol.* sept 1994;89(9):1606.
54. **Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M, et al.** Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* avr 2010;10(4):251-261.
55. **Lawn SD, Wilkinson RJ.** Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following antiretroviral treatment. *Parasite Immunol.* nov 2006;28(11):625-633.
56. **Berry A, Abraham B, Dereure J, Pinzani V, Bastien P, Reynes J.** Two case reports of symptomatic visceral leishmaniasis in AIDS patients concomitant with immune reconstitution due to antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(3):225-227.

57. **Mary C, Faraut F, Drogoul M-P, Xeridat B, Schleinitz N, Cuisenier B, et al.** Reference values for *Leishmania infantum* parasitemia in different clinical presentations: quantitative polymerase chain reaction for therapeutic monitoring and patient follow-up. *Am J Trop Med Hyg.* nov 2006;75(5):858-863.
58. **Kyrtatos PG, Debard A, Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, Marchou B, et al.** FDG-PET/CT findings during immune reconstitution in an HIV-1 patient infected with visceral leishmaniasis. *Infection.* oct 2013;41(5):1017-1019.
59. **Prajapati VK, Mehrotra S, Gautam S, Rai M, Sundar S.** In vitro antileishmanial drug susceptibility of clinical isolates from patients with Indian visceral leishmaniasis--status of newly introduced drugs. *Am J Trop Med Hyg.* oct 2012;87(4):655-657.
60. **Maia C, Nunes M, Marques M, Henriques S, Rolão N, Campino L.** In vitro drug susceptibility of *Leishmania infantum* isolated from humans and dogs. *Exp Parasitol.* sept 2013;135(1):36-41.
61. **Haldar AK, Sen P, Roy S.** Use of Antimony in the Treatment of Leishmaniasis: Current Status and Future Directions. *Mol Biol Int.* 2011. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3196053/>
62. **Lachaud L, Bourgeois N, Plourde M, Leprohon P, Bastien P, Ouellette M.** Parasite susceptibility to amphotericin B in failures of treatment for visceral leishmaniasis in patients coinfecting with HIV type 1 and *Leishmania infantum*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2009;48(2):e16-22.
63. **Desjeux P, Ghosh RS, Dhalaria P, Strub-Wourgaft N, Zijlstra EE.** Report of the Post Kala-azar Dermal Leishmaniasis (PKDL) Consortium Meeting, New Delhi, India, 27-29 June 2012. *Parasit Vectors.* 2013;6:196.
64. **El Hassan AM, Khalil E a. G.** Short communication: Post-kala-azar dermal leishmaniasis: does it play a role in the transmission of *Leishmania donovani* in the Sudan? *Trop Med Int Health.* 2001;6(9):743-4.
65. **Dechant W, Rees PH, Kager PA, Klauss V, Adala H.** Post kala-azar uveitis. *Br J Ophthalmol.* sept 1980;64(9):680-683.
66. **El Hassan AM, Khalil EA, el Sheikh EA, Zijlstra EE, Osman A, Ibrahim ME.** Post kala-azar ocular leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* avr 1998;92(2):177-179.
67. **Khalil EAG, Musa AM, Younis BM, Elfaki MEE, Zijlstra EE, Elhassan AM.** Blindness following visceral leishmaniasis: a neglected post-kala-azar complication. *Trop Doct.* 15 juin 2011;41(3):139-140.
68. **Meenken C, van Agtmael MA, Ten Kate RW, van den Horn GJ.** Fulminant ocular leishmaniasis in an HIV-1-positive patient. *AIDS Lond Engl.* 2 juill 2004;18(10):1485-1486.
69. **Blanche P, Gombert B, Rivoal O, Abad S, Salmon D, Brezin A.** Uveitis Due to *Leishmania major* as Part of HAART-Induced Immune Reconstitution Syndrome in a Patient with AIDS. *Clin Infect Dis.* 5 janv 2002;34(9):1279-1280.
70. **Ramos A, Cruz I, Muñoz E, Salas C, Fernández A, Alvarez-Espejo T.** Post-kala-azar Dermal Leishmaniasis and Uveitis in an HIV-positive Patient. *Infection.* 10 mars 2008;36(2):184-186.
71. **Khalil EAG, Khidir SA, Musa AM, Musa BY, Elfaki MEE, Elkadaru AMY, et al.** Post-Kala-Azar Dermal Leishmaniasis: A Paradigm of Paradoxical Immune Reconstitution Syndrome in Non-HIV/AIDS Patients. *J Trop Med.* 2013. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3619621/>
72. **Abboud IA, Ragab HA, Hanna LS.** Experimental ocular leishmaniasis. *Br J Ophthalmol.* avr 1970;54(4):256-262.
73. **Hanson LH, Stevens DA.** Comparison of antifungal activity of amphotericin B deoxycholate suspension with that of amphotericin B cholesteryl sulfate colloidal dispersion. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 1992;36(2):486-488.
74. **Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al.** Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2009;48(5):503-535.
75. **Riddell J 4th, Comer GM, Kauffman CA.** Treatment of endogenous fungal endophthalmitis: focus on new antifungal agents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2011;52(5):648-653.
76. **Van Griensven J, Diro E, Lopez-Velez R, Boelaert M, Lynen L, Zijlstra E, et al.** HIV-1 protease inhibitors for treatment of visceral leishmaniasis in HIV-co-infected individuals. *Lancet Infect Dis.* mars 2013;13(3):251-259.

# Table des matières :

## SOMMAIRE

|                                                                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION</b> .....                                                                                                                                | <b>5</b>  |
| <b>I. LA LEISHMANIOSE</b> .....                                                                                                                          | <b>6</b>  |
| 1. HISTORIQUE : .....                                                                                                                                    | 6         |
| 2. AGENT CAUSAL : LE PARASITE : .....                                                                                                                    | 6         |
| 3. VECTEUR ET RESERVOIR, CYCLE DE TRANSMISSION : .....                                                                                                   | 8         |
| a. Vecteur : .....                                                                                                                                       | 8         |
| b. Réservoir : .....                                                                                                                                     | 9         |
| c. Cycle de transmission : .....                                                                                                                         | 9         |
| 4. PHYSIOPATHOLOGIE : .....                                                                                                                              | 11        |
| a. Physiopathologie de la Leishmaniose : .....                                                                                                           | 11        |
| b. Physiopathologie de la co-infection VIH-LV : .....                                                                                                    | 12        |
| 5. EPIDEMIOLOGIE : .....                                                                                                                                 | 13        |
| a. Répartition géographique de la Leishmaniose : .....                                                                                                   | 13        |
| b. Epidémiologie de la coinfection Leishmaniose et VIH : .....                                                                                           | 15        |
| 6. MANIFESTATIONS CLINIQUES : .....                                                                                                                      | 15        |
| a. Leishmaniose cutanée : .....                                                                                                                          | 15        |
| b. Leishmaniose viscérale : .....                                                                                                                        | 16        |
| c. Leishmaniose Dermique Post Kala-azar (PKDL) : .....                                                                                                   | 16        |
| 7. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE : .....                                                                                                                         | 17        |
| 8. TRAITEMENT : .....                                                                                                                                    | 18        |
| 9. PREVENTION : .....                                                                                                                                    | 21        |
| <b>II. ETUDE DES PATIENTS DU SMIT DE TOULOUSE</b> : .....                                                                                                | <b>22</b> |
| 1. PRE-REQUIS : .....                                                                                                                                    | 22        |
| 2. OBJECTIF DE L'ETUDE : .....                                                                                                                           | 22        |
| 3. PATIENTS ET METHODE : .....                                                                                                                           | 23        |
| 4. RESULTATS : .....                                                                                                                                     | 24        |
| a. Caractéristiques des cas de Leishmaniose Viscérale diagnostiqués dans le service de parasitologie et population sélectionnée pour notre étude : ..... | 24        |
| b. Description des cas : .....                                                                                                                           | 25        |
| <b>III. DISCUSSION</b> : .....                                                                                                                           | <b>45</b> |
| 1. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES CAS LORS DU PREMIER EPISODE DE LEISHMANIOSE VISCERALE : .....                                                   | 45        |
| 2. DIAGNOSTIC CLINIQUE : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES EPISODES DE LEISHMANIOSE VISCERALE : .....                                                       | 48        |
| 3. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE : .....                                                                                                                         | 50        |
| 4. TRAITEMENT ET EVOLUTION DE LA MALADIE : .....                                                                                                         | 51        |
| a. Traitement et suivi des cas « classiques » : .....                                                                                                    | 51        |

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| <i>b. Traitement et suivi des cas « complexes » :</i> ..... | 53        |
| 5. BIAIS DE L'ETUDE :                                       | 60        |
| <b>CONCLUSION</b> .....                                     | <b>61</b> |
| <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....                                  | <b>62</b> |
| <b>TABLE DES MATIERES :</b> .....                           | <b>66</b> |

CO-INFECTION LEISHMANIOSE VISCERALE - INFECTION VIH : A propos de cinq cas suivis dans le Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Toulouse, 2007 – 2013. Revue de la littérature.

Toulouse, le 24 janvier 2014

---

**Résumé :**

Objectif : Décrire les particularités de la co-infection : infection VIH-1 – Leishmaniose Viscérale (LV) et notamment des situations où le consensus théorique de prise en charge de ces patients est mis en échec en pratique clinique.

Patients et méthode : Etude observationnelle rétrospective. Adultes co-infectés VIH-LV diagnostiqués et suivis au sein du SMIT du CHU de Toulouse entre 2007 et 2013. Description d'une série de cas et revue de la littérature.

Résultats et discussion: 5 cas présentés. La clinique et le diagnostic biologique de la LV sont parfois atypiques. Deux cas illustrent une réponse thérapeutique et un suivi « classiques ». Trois cas présentent des complications, résistances thérapeutiques, rechutes liées à des « zones sanctuaires ».

Conclusion : La mise en évidence et le traitement spécifique des « zones sanctuaires », associés aux antirétroviraux et à un suivi au sein d'un réseau, pourraient limiter la morbi/mortalité.

---

**Titre en Anglais** : LEISHMANIA – HIV CO-INFECTION : About five cases followed in the Department of Infectious and Tropical Diseases of the University Hospital of Toulouse, 2007-2013. Review of the literature.

---

**Discipline administrative** : MEDECINE GENERALE

---

**Mots-clés** : Leishmaniose viscérale – VIH – co-infection - Leishmania infantum - présentation clinique – physiopathologie - traitement – résistances – zones sanctuaires – uvéite – revue de la littérature.

---

Faculté de Médecine de Rangueil – 133 Route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France

---

**Directeur de thèse** : DELOBEL Pierre