

Leishmaniose viscérale multi-récurrente du sujet immunodéprimé, une impasse thérapeutique en émergence

Cléa Melenotte, Célia Rouges, Naima Dahane, Frédéric Arieu, Laurence Lachaud,
Christophe Ravel, Pierre Buffet

Dr Cléa Melenotte

Centre Médical de l'Institut Pasteur

Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur

Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : Melenotte Cléa
- **Titre** : **Leishmaniose viscérale multi-récurrente du sujet immunodéprimé, une impasse thérapeutique en émergence**

OUI

NON

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI

NON

OUI

NON

OUI

NON

Déclaration d'intérêt de 2014 à 2023

- Intérêts financiers : non
- Liens durables ou permanents : non
- Interventions ponctuelles : Gilead
- Intérêts indirects : non

Introduction, Leishmaniose viscérale

≈100 000 nouveaux cas par an

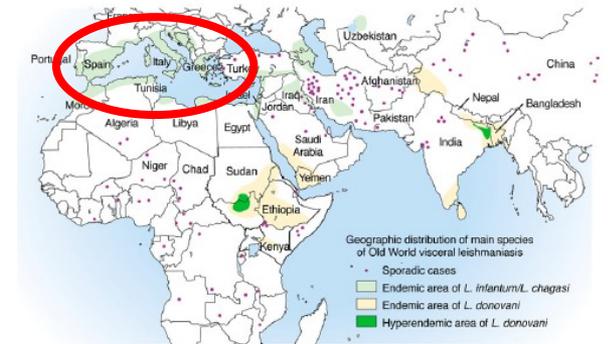
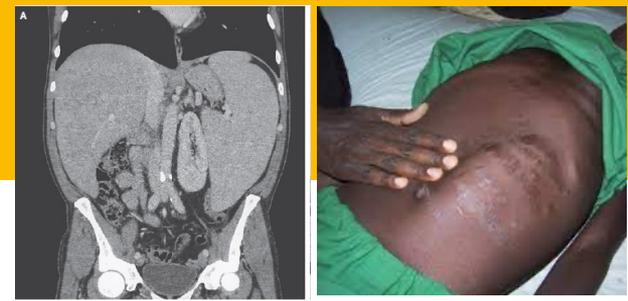
2 espèces: *L. infantum* & *L. donovani*

Pancytopenie fébrile associée à une hépato-splénomégalie
Mortelle si non traitée

L. infantum est endémique sur le pourtour méditerranéen,
Anthropozoonose (principalement le chien)

Centre national de référence de la leishmaniose 1998-2020
~20 cas par an
~30% surviennent chez les patients immunodéprimés
~10% VIH, 20% non-VIH en 2020 versus 50% et 10% respectivement en 1998

Recommandations thérapeutiques *L. infantum* FDA, IDSA
AMBL, immunocompetent total dose : 21 mg/kg
AMBL, immunocompromised total dose : **40 mg/kg**



OMS, Leishmaniasis
Aronson, *Clin Infect Dis*, 2017
Pasquier, *Plos NTD*, 2022

Figure 3. Maps of the geographic distribution of visceral leishmaniasis.

Et pourtant...

Activité de conseils, sur la base d'observations clinique



CNRL



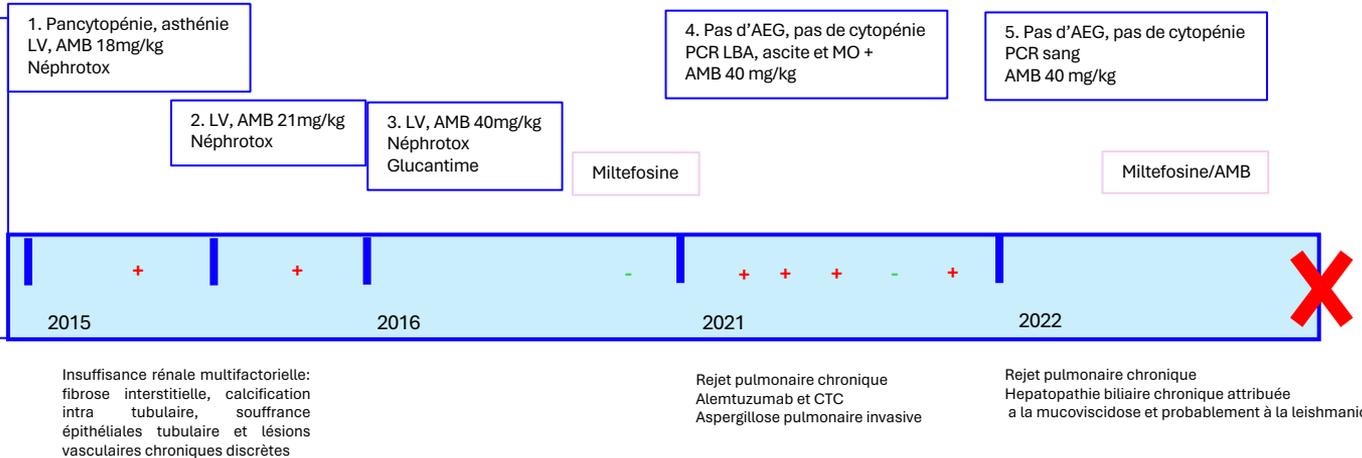
LeishMan 

12 cas d'échec thérapeutique chez des patients immunodéprimés

9 depuis la France,
3 depuis l'Europe (Allemagne, Suisse, Pays-Bas)

Situations particulières

F/44 ans,
Transplantée pulmonaire 2013
mucoviscidose
Cellcept-tacrolimus-
prednisolone

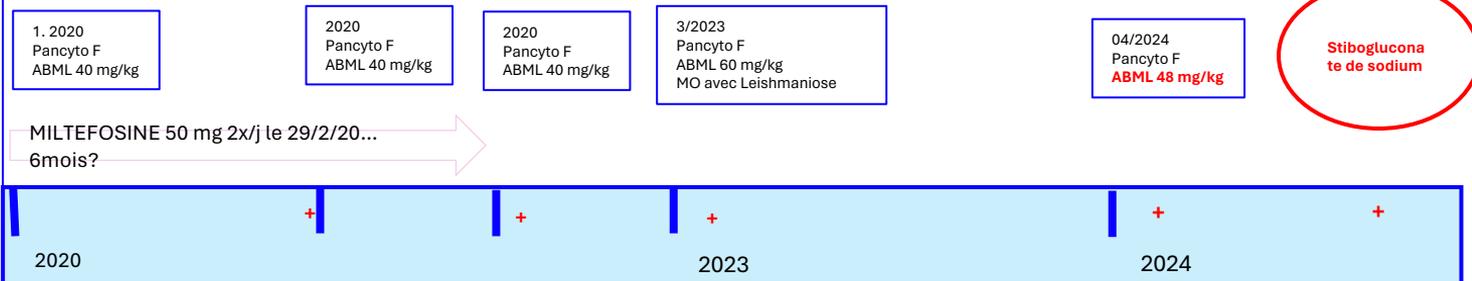


Insuffisance rénale multifactorielle:
fibrose interstitielle, calcification
intra tubulaire, souffrance
épithéliales tubulaire et lésions
vasculaires chroniques discrètes

Rejet pulmonaire chronique
Alemtuzumab et CTC
Aspergillose pulmonaire invasive

Rejet pulmonaire chronique
Hépatopathie biliaire chronique attribuée
à la mucoviscidose et probablement à la leishmaniose

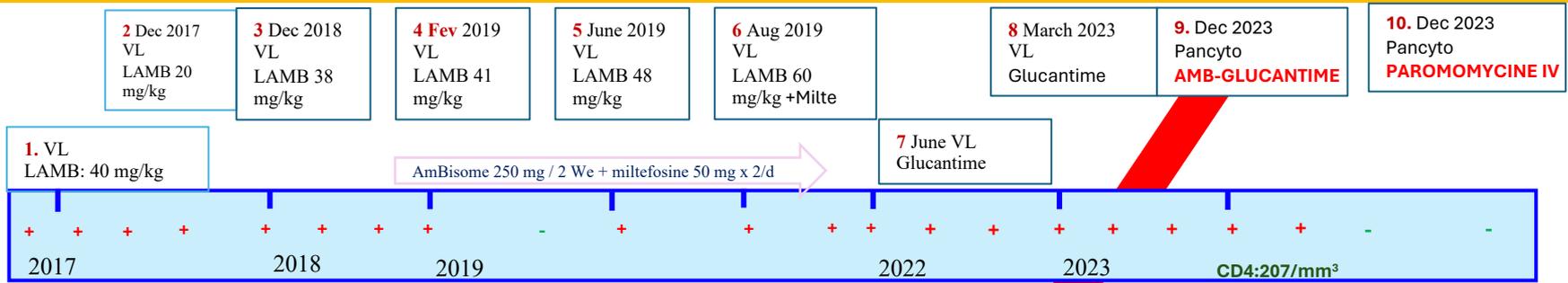
H/63 ans
transplanté
pulmonaire en
octobre 2018
Insuffisant rénal
chronique



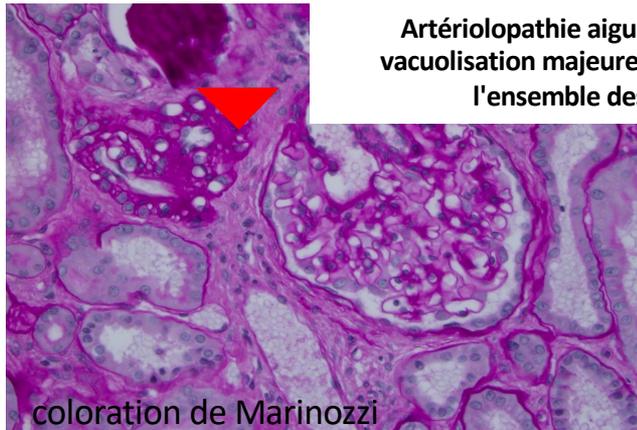
Stibogluconate de sodium

Situations particulières

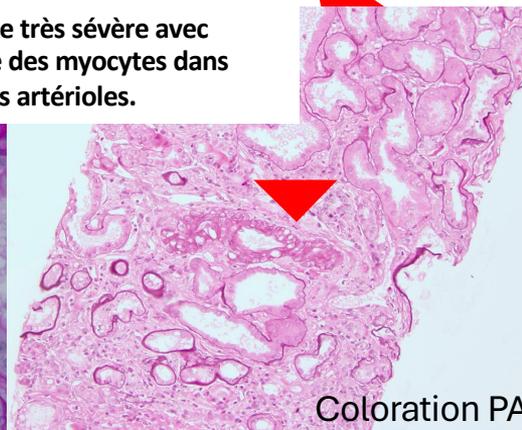
F/42,
TR



Insuffisance rénale aigüe sur chronique



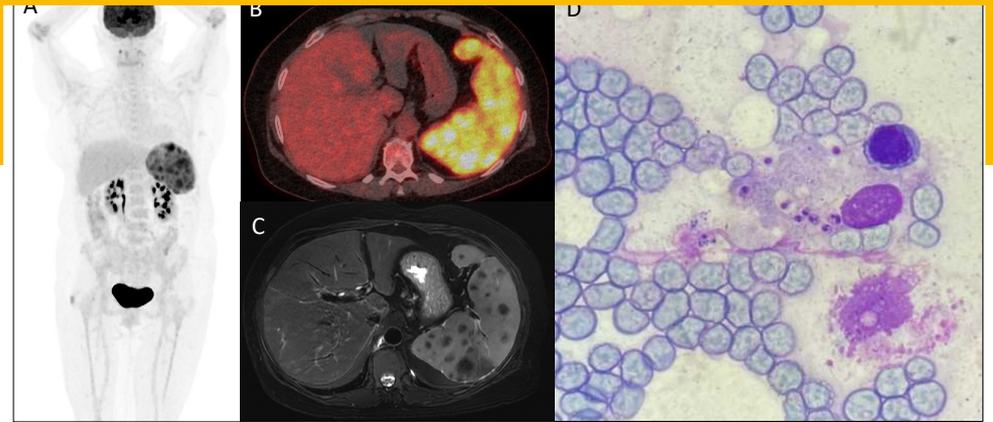
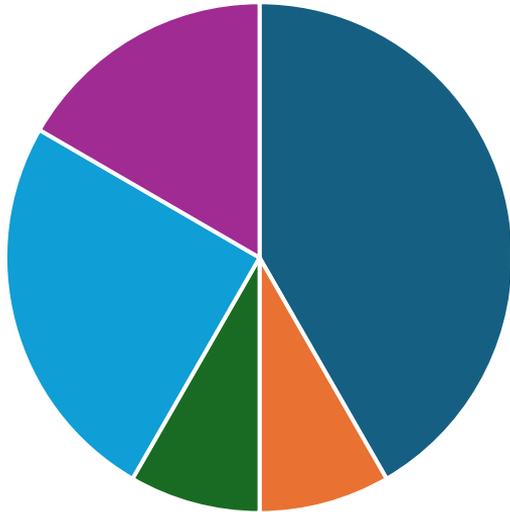
Artériolopathie aigüe très sévère avec vacuolisation majeure des myocytes dans l'ensemble des artérioles.



Qui sont ces 12 patients?

Immunodépression

- VIH (n=5)
- Dermatopolymyosite juvénile (n=1)
- Polyarthrite rhumatoïde (n=1)
- TOS-rein (n=3)



8/12 (66%) étaient des hommes

L'âge moyen était de 46.2 ± 14 ans.

Nombre moyen de rechute par patient: $3,6 \pm 2,7$

Délai moyen entre la 1^{er} et la 2^e rechute: 13 ± 13 mois

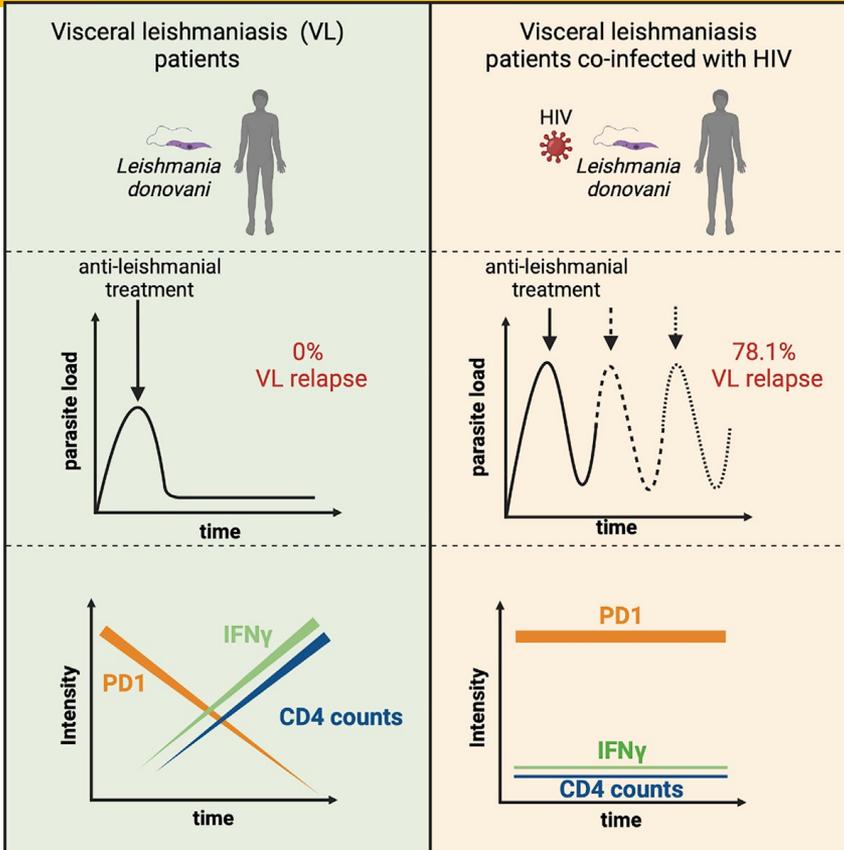
Caractéristiques cliniques des patients

Patient	Sexe/age	Co-morbidité	Nombre de rechute	Délai entre le 1 ^{er} épisode et la 1 ^{er} rechute (mois)	Clinique initiale	Clinique de la rechute
1	M/47	VIH (CD4 : 204)	2	24	LV	LV
2	M/34	VIH (CD4<100)	8	48	LV	LV
3	M/52	VIH (CD4<100)	3	4	Disséminée, P,G,C	Poumon et cutanée
4	M/46	VIH (CD4<100)	7	4		
5	M/23	VIH (CD4<100)	3	NA	LV	LV
6	M/21	Dermatopolymyosite	2	24	LV	LV
7	F/45	Transplantée rénale	2	24	LV	LV
8	F/42	Transplantée rénale (CD4<100)	10	4	LV	LV
9	M/63	Transplanté pulmonaire	4	6	LV	LV
10	F/46	Transplanté pulmonaire	4	2	LV	Asthénie
11	F/71	Transplantée rénale	2	4	LV	LV
12	M/59	Polyarthrite rhumatoïde	2	12	LCM+ articulaire	Articulaire

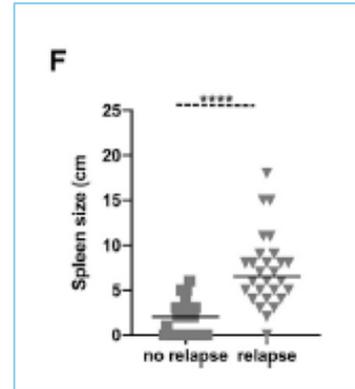
Thérapeutique

Patient	Sexe/age	Traitement 1 ^{er} ligne	Traitement Dernière ligne	Prophylaxie secondaire	Outcome
1	M/47	Glucantime	AMBL (40 mg/kg)+miltefosine	Miltefosine	Favorable
2	M/34	AMBL	Glucantime	Glucantime	Favorable
3	M/52	AMBL	Glucantime	Miltefosine puis AMBL	En cours
4	M/46	AMBL	Glucantime	Glucantime	En cours
5	M/23	Glucantime	AMBL	Miltefosine	Favorable
6	M/21	AMBL	AMBL	Miltefosine puis AMBL	Favorable
7	F/45	AMBL	Glucantime	Miltefosine	Favorable
8	F/42	AMBL	Paromomycine IV	Glucantime	Favorable
9	M/63	AMBL	AMBL	Miltefosine puis AMBL	En cours
10	F/46	AMBL	AMBL	Miltefosine	Décès
11	F/71	AMB (anaphylaxie)- PENTACARINAT	PENTACARINAT	Pentacarinat	Favorable
12	M/59	AMB	AMBL+MILTE	Non	Favorable

Facteurs prédictifs de rechute de l'hôte



Spleen size



Rechutes associées

- Taille de rate plus élevée
- Défaut de réponse INF-G
- Faible taux de CD4 et CD8
- Augmentation de l'expression PD1 à la surface des LT4 et LT8

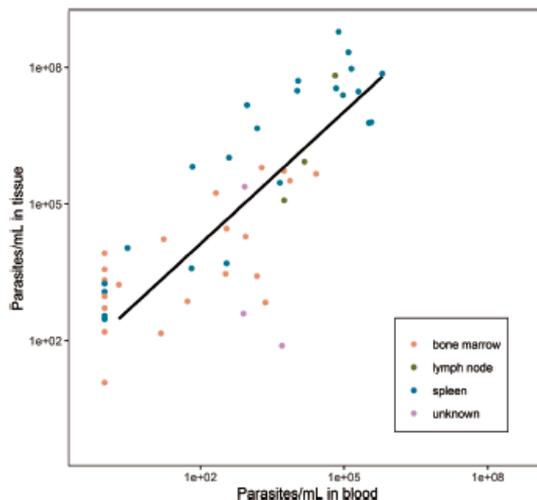
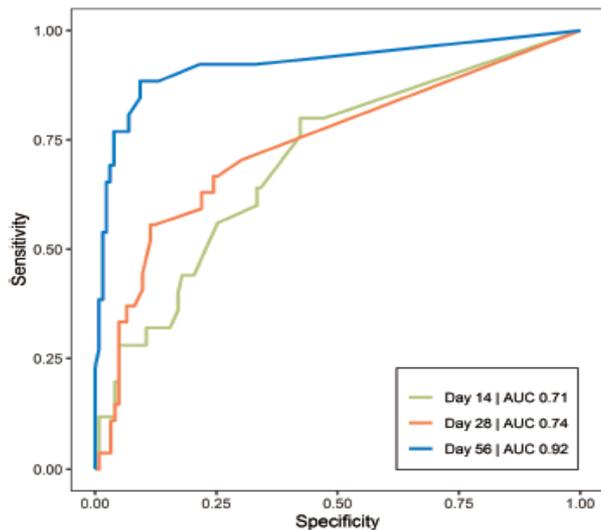
La place de la PCR dans le suivi des patients

Blood Parasite Load as an Early Marker to Predict Treatment Response in Visceral Leishmaniasis in East Africa

Depuis 3 essais cliniques sur la LV en Afrique de l'Est

177 patients, 302 échantillons sanguins, 71 échantillons tissulaires

La PCR sanguine, un marqueur prédictif de rechutes à J14, J28 et J56



Corrélation entre PCR sanguine et PCR tissulaire

+2log dans la MO, les ganglions et la rate

La PCR sanguine est le reflet de la charge tissulaire

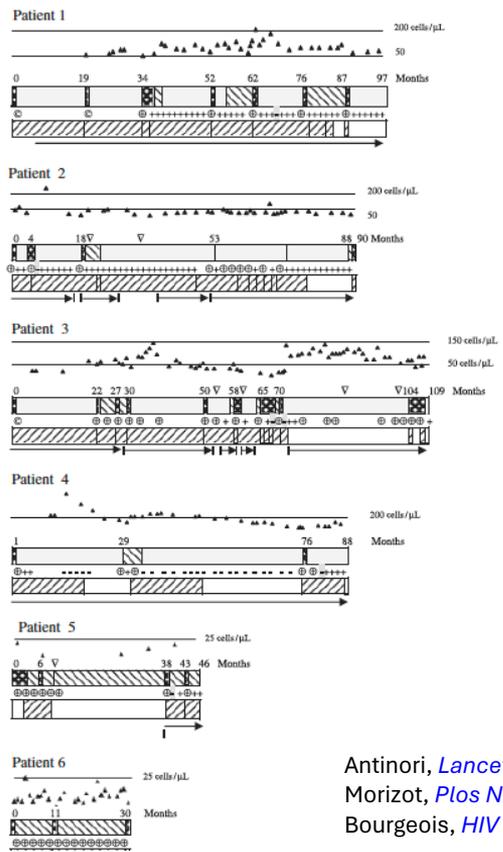
Verrest, *Clin Infect Dis*, 2021

Arsenal thérapeutique, toxicité médicamenteuse

	Miltefosine	Glucantime	Paromomycine	Amphotéricine B liposomale
Chez nos patients	3/7 EI et arrêt de la miltefosine	2/4 EIs F, rash, cyanose Pancéatite réversible	Non	Insuffisance rénale (monitoring a vue)
Littérature	Intolérance digestive Nephro- et hépato-toxicité Kératites Tératogénéicité	Toxicités cardiaque, hématologique, hépatique et rénale, Asthénie, anorexie, céphalées, nausées, vomissements, myalgies, arthralgies, DRESS Pancréatite Nécrose tubulaire aigue	Hépatite Douleurs au point d'injection	Insuffisance rénale Fièvre Hypokaliémie Lombalgies Thrombocytémie
Resistance	Documentée	Documentée	Documentée	Non documentée
Références	Dorlo, <i>J Antimicrob Chemother</i> , 2012 Saurabh, <i>Trop Doct</i> , 2020 ; Kusumesh, <i>Br J Ophthalmol</i> , 2021 Cojean, <i>Emerg Infect Dis</i> , 2023 Hendrickx, <i>JAC</i> , 2016 Van Bockstal, <i>Int J Parasitol</i>	Silveira, <i>Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo</i> , 2015 Gasser, <i>Clin Infect Dis</i> , 1994 Rodrigues, <i>Rev Inst Med Trop Sao Paulo</i> , 1999 Farault Gambarelli, <i>JAC</i> , 1997	Sundar, <i>NEJM</i> , 2007 S. Hendrickx, <i>J Antimicrob Chemother</i> 2016	Lachaud, <i>Clin Infect Dis</i> , 2016

Cas de rechute chez l'immunodéprimé

10 cas chez les patients VIH
Tous les patients ont reçu plusieurs lignes d'AMB



Antinori, *Lancet*, 2008
Morizot, *Plos NTD*, 2015
Bourgeois, *HIV Medicine*, 2010



**Pas de résistance conventionnelle à l'amphotéricine B liposomale
IC50 restent les même au cours des épisodes de rechutes**

Table 1. Characterization of *Leishmania infantum* strains isolated from HIV-1-infected patients with multiple episodes of visceral leishmaniasis.

Patient, strain	Date of isolation	PFGE profil	IC ₅₀ , mean μg/mL ± SD	
			Promastigotes	Amastigotes ^a
Patient 1				
3049	May 1995	A	0.39 ± 0.01	0.46 ± 0.05
3110	Nov 1995	A	0.48 ± 0.01	...
4054	Sep 2000	A	0.40 ± 0.03	...
5159	Dec 2005	A	0.42 ± 0.01	0.34 ± 0.14
Patient 2				
3476	Sep 1997	B	0.39 ± 0.01	0.56 ± 0.12
4147	Feb 2001	B	0.40 ± 0.03	0.69 ± 0.08
Patient 3				
3320	Jan 1997	C	0.39 ± 0.02	...
3842	Jul 1999	C	0.40 ± 0.02	...
Patient 4				
3135	Dec 1995	D	0.62 ± 0.06	...
3256	Jun 1996	D	0.29 ± 0.02	...
Patient 5				
4038	Jun 2000	E	0.40 ± 0.03	...
4340	Jan 2002	E	0.60 ± 0.02	...
Patient 6				
3323	Dec 1996	F
3416	Apr 1997	G
3831	Jun 1999	H	0.42 ± 0.02	...
4237	Aug 2001	I	0.40 ± 0.01	...
Patient 7 ^b				
4155	Mar 2001	J	0.35 ± 0.05	...
4866	Sep 2004	K	0.40 ± 0.01	...
Patient 8 ^b				
4023	Jun 2000	L	0.39 ± 0.01	...
4253	Sep 2001	M	0.60 ± 0.05	...
4473	Aug 2002	N	0.44 ± 0.05	...
4885	Oct 2004	O	0.60 ± 0.01	...
Patient 9 ^b				
2990	Jan 1997	P	0.50 ± 0.05	...
3239	Jul 1999	P'	0.40 ± 0.02	...
Patient 10 ^b				
3800	May 1999	Q	0.26 ± 0.04	...
3851	Aug 1999	Q	0.20 ± 0.02	...

^a For intracellular parasites expressing luciferase in U937 cell lines.
^b Patient is an injection drug user.

Prophylaxie secondaire

	Glucantime	Pentamidine	Amphotéricine B liposomale	Miltfosine
VIH	20 mg/kg IV or IM every 4 weeks	6 mg/kg IV every 2 to 4 weeks	3 mg/kg every 21 day	50 mg 3x/j 28j
TOS	NA	NA	NA	Limited data
Références	Pintado V, <i>Medicine</i> , 2001	Patel, <i>Trop Med Int Health</i> , 2009 Diro, <i>Plos NTD</i> , 2015	Lopez-Velez R, <i>JAC</i> , 2001	Marques, <i>Scand J Infect Dis</i> , 2008 Asin, <i>Transpl Infect Dis</i> , 2017

Chez les patients VIH jusqu'à un taux de CD4 >250-300/mm³

A suivre

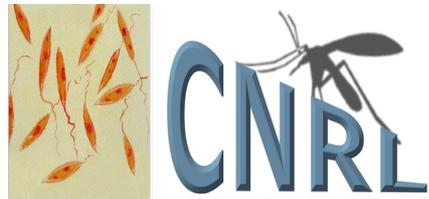
->Etude de recueil de cas au niveau national et européen-> CE

Un grand merci !

Equipes de myco-parasitologie
Cochin



CNR des Leishmanioses



Réseau LeishMan

