

4 : TRAITEMENT DE LA LV ET EFFETS SECONDAIRES

4.1 Quels sont, en fonction des ressources disponibles, les critères pour démarrer un traitement

Il faut d'abord exclure les autres causes possibles des manifestations cliniques, comme le paludisme (voir chapitre 2).

L'idéal serait de confirmer tous les cas de LV par l'examen parasitologique. Sur le terrain cependant, les manifestations cliniques, une épreuve sérologique positive (agglutination directe : voir chapitre 3) ou, dans une moindre mesure, une formoleucogélification positive (voir chapitre 3) et, si elle est disponible, une réaction négative à la leishmanine justifient la mise en route du traitement (Dia 35)(l'intradermoréaction à la leishmanine est négative pendant la phase active de la LV).

Dans les zones éloignées où ne sont possibles ni les analyses sérologiques, ni les examens parasitologiques, il arrive d'avoir recours au traitement d'essai, si le paludisme ou d'autres causes ont été exclus. La réaction à l'antimoine, avec diminution de la fièvre, sentiment de se sentir mieux et amélioration de l'appétit, doit survenir dans les 7 à 10 jours.

Lorsqu'une LV clinique (symptomatique) survient (voir paragraphes 2.1 et 2.2 ci-dessus), elle n'est pas une maladie bénigne et ne guérit pas spontanément ; il faut donc la traiter car elle est en général mortelle si l'on ne donne pas le traitement approprié.

4.2 Comment administrer le traitement par l'antimoine ? Quels en sont les effets secondaires et les contre-indications ? Combien coûte-t-il ?

Traitement

L'Organisation mondiale de la Santé recommande un traitement par de l'antimoine pentavalent à la posologie quotidienne de 20 mg/kg pendant 30 jours. Auparavant on conseillait de ne pas dépasser 850 mg/jour d'antimoine pentavalent, mais cette assertion a été revue et, pour la posologie indiquée, on ne considère plus qu'il y ait de dose limite. Le traitement peut être administré sous la forme d'une injection intramusculaire quotidienne (préférable pour les enfants) ; pour les adultes, il arrive que le plus grand volume de principe actif à administrer nécessite d'avoir recours à l'injection intraveineuse, en 5 à 10 minutes, ou à la perfusion, avec dilution de l'antimoine dans 50 à 100 ml d'une solution de dextrose à 5 %. Pour les enfants très cachectiques il est possible d'injecter la dose par voie intramusculaire en plusieurs fois et en plusieurs endroits. Voici la présentation de trois préparations d'antimoine actuellement

disponibles:

- 1) Pentostam (stibogluconate de sodium) produit par Wellcome (Royaume Uni) : dosé à 100 mg d'antimoine pentavalent par ml.
- 2) Glucantime (antimoniote de méglumine) produit par Rhône-Poulenc, Rorer/Specia (France) et Rhodia Farma (Brésil) : dosé à 85 mg d'antimoine pentavalent par ml.
- 3) Gluconate d'antimoine sodique (identique au stibogluconate de sodium). Cette substance est disponible en Inde chez Albert David Limited, de la Stibanate Company Limited à Calcutta et chez Anoco Pharmaceuticals, Patna. Le dosage en antimoine pentavalent est de 100 mg/ml.

Effets secondaires du traitement par l'antimoine

L'expérience clinique montre que les effets secondaires sont courants s'ils sont mineurs, peu fréquents s'ils sont modérés et très rares s'ils sont graves. Les plus courants sont des douleurs au point d'injection, des douleurs musculaires (myalgies), des douleurs des articulations (arthralgies), de l'anorexie et des nausées. Ces symptômes sont relativement modérés et le paracétamol soulage les myalgies et les arthralgies. Il peut y avoir modification du segment QT sur l'ECG ; l'idéal est donc de contrôler l'ECG avant le traitement puis toutes les semaines même si les arythmies cliniques graves ou les insuffisances cardiaques sont exceptionnelles. Dans des circonstances optimales, il convient également de surveiller toutes les semaines les fonctions hépatique et rénale ainsi que le dosage de l'amylase, bien qu'il y ait rarement de troubles symptomatiques dans ce domaine.

Il n'existe aucune contre-indication absolue au traitement par l'antimoine pentavalent, auquel même des sujets gravement atteints réagissent. La grossesse n'est pas une **contre-indication**. S'il y a une pathologie cardiaque, rénale ou hépatique sous-jacente, il faut surveiller autant que possible le patient en cours de traitement et envisager d'autres **médicaments**.

coût

Le coût du traitement est très élevé : pour un sujet de 60 kg, le pentostam revient environ à US \$ 150, le glucantime à US \$ 120 et le gluconate d'antimoine sodique à US \$ 16 approximativement.

Autres aspects du traitement

Le **traitement** de la LV peut entraîner des frais annexes considérables : hospitalisation, alimentation supplémentaire, transports, pertes de revenus pour les personnes s'occupant du malade. Pourtant l'idéal reste de traiter tous les patients à l'hôpital.

En pratique, la charge économique imposée par un traitement hospitalier implique que, dans les pays disposant de peu de ressources pour les soins de santé, les cas de LV simple reçoivent leurs injections quotidiennes soit au dispensaire, soit à domicile lors de la visite d'agents de santé. Seuls certains sujets sont envoyés à l'hôpital. Les critères de l'orientation-recours vers l'hôpital comprennent : l'anémie grave (taux d'hémoglobine inférieur à 5g/100 ml), une diarrhée sévère ou prolongée, une cachexie prononcée, et l'absence de réaction au traitement.

Si la réaction clinique est faible, il faut alors soupçonner une infection concomitante par le paludisme, le VIH ou la tuberculose. Les sujets présentant à la fois une tuberculose et une L V doivent être envoyés à l'hôpital pour y suivre un traitement simultané des deux affections. En cas de rechute ou d'absence de réaction, le patient doit toujours être orienté vers l'hôpital.

4.3 Comment traiter un patient qui rechute ou ne réagit pas au traitement ?

Il ne faut jamais traiter à nouveau des sujets ne réagissant pas à une cure d'antimoine pentavalent ou rechutant après le traitement sans avoir confirmation parasitologique du diagnostic. En outre, le suivi parasitologique du patient doit être assuré, ce qui demande de l'envoyer vers un centre spécialisé.

Chez un sujet présentant une rechute ou ne réagissant pas aux médicaments, on doit **rechercher** une infection tuberculeuse concomitante éventuelle (au moyen de frottis d'expectoration et, si possible, d'une radiographie du thorax), le paludisme (par la microscopie de frottis sanguins colorés au Giemsa), une dysenterie amibienne ou un abcès hépatique amibien, ou le VIH. Il arrive à l'occasion que le traitement empirique de la typhoïde soit nécessaire.

Remarques à propos de la reprise d'un traitement

- a) Dans de nombreux cas, on ne connaît ni la qualité de l'antimoine pentavalent utilisé, ni la posologie exacte, ni la durée du premier traitement, notamment s'il a eu lieu dans une zone éloignée. Il faut alors administrer sous surveillance une cure de 30 jours d'antimoine pentavalent à la posologie quotidienne de 20 mg/kg.

- b) Si, au bout de deux semaines, le sujet ne réagit toujours pas au traitement par l'antimoine pentavalent sous surveillance, ou s'il n'y a pas de réponse parasitologique à la **fin** du traitement (présence de parasites dans les ponctions de moelle osseuse ou autre après 30 jours de cure), il faudra alors avoir recours à un médicament de seconde intention ou à une association de médicaments (voir ci-dessous).
- c) ***La pratique selon laquelle on intercale dans le traitement par l'antimoine pentavalent des périodes sans médicaments est illogique et il faut la déconseiller. Elle pourrait entraîner l'apparition de résistances à ces principes actifs.***

Médicaments de seconde intention

- a) Amphotéricine B (Fungizone, Squibb). Le protocole thérapeutique recommandé consiste à injecter tous les jours ou tous les deux jours 0,5 mg/kg en perfusion jusqu'au moment où l'on a administré une dose cumulée de 20 mg/kg. On rapporte dans certaines régions qu'une dose cumulée plus faible est efficace, comme 7 mg/kg en Inde par exemple. Le principal effet secondaire de l'amphotéricine B se situe au niveau de la fonction rénale qui doit donc être contrôlée toutes les semaines pendant le traitement. Il est possible d'atténuer l'atteinte rénale en hydratant au préalable le malade au moyen d'une perfusion de soluté physiologique. Si l'on constate une augmentation de l'urée et de la créatinine, il faut alors augmenter l'intervalle entre les doses de médicament. La fièvre et l'anémie sont d'autres effets secondaires.
- b) Aminosidine (paromomycine ; Gabbromicina, Farmatalia). L'aminosidine est un aminoglycoside antileishmanien pouvant agir en synergie avec l'antimoine pentavalent. La posologie souhaitable consiste à donner quotidiennement pendant 30 jours 20 mg/kg d'antimoine pentavalent avec 15 mg/kg d'aminosidine. Les deux médicaments sont injectés séparément en deux endroits différents. L'aminosidine peut altérer la fonction rénale et, autant que possible, il faut contrôler l'urémie et la créatininémie toutes les semaines pendant le traitement. Elle pourrait également affecter le nerf auditif, provoquant alors une surdité dans les aigus.
- c) Autres médicaments utilisés pour les rechutes répétées et les sujets ne réagissant pas : l'iséthionate de pentamidine, à la posologie de 4 mg/kg tous les deux jours pendant 11 semaines, l'antimoine pentavalent avec l'allopurinol à la posologie quotidienne de 20 mg/kg en plusieurs prises, l'amphotéricine B en liposomes (**AmBisome**), dose cumulée de 20 à 30 mg/kg administrée en 10 à 20 jours, l'antimoine pentavalent avec l'**interféron** gamma. Il arrive que la pentamidine provoque de l'hypoglycémie, du diabète, des troubles rénaux et une pancréatite.

L'**AmBisome** est efficace à très faible dose mais elle est très coûteuse. L'expérience prouve qu'on peut l'administrer en 5 doses ou plus de 3 à 4 mg/kg sur une période de 10 jours avec d'excellents résultats.

4.4 Quelles sont les mesures thérapeutiques de soutien ?

Les malades doivent être alimentés correctement. On peut ajouter à l'alimentation des compléments vitaminiques et du fer.

Traiter la dysenterie au moyen d'antibiotiques et en réhydratant le sujet.

Traiter les pneumopathies avec des antibiotiques.

Maintenir l'hygiène buccale pour prévenir les infections à ce niveau (stomatites) et les traiter rapidement avec le métronidazole et la pénicilline si elles se déclarent.

Maintenir l'hygiène cutanée et traiter les infections à ce niveau.

Traiter le paludisme **et/ou** la tuberculose le cas échéant.

Il arrive très rarement qu'une transfusion sanguine soit nécessaire en cas d'anémie grave ou d'hémorragies à cause d'une thrombopénie.

Il est avantageux de donner de la vitamine **K** en cas d'épistaxis importants.

4.5 Comment évaluer la guérison ?

A la fin du traitement (au 30^e jour) l'examen clinique doit montrer un gain de poids, une rate diminuant de volume, et le sujet ne doit pas avoir eu de fièvre depuis au moins 2 à 3 semaines. Le taux d'hémoglobine et la numération leucocytaire doivent être en **augmentation**.

La confirmation parasitologique de la guérison n'est pas systématiquement nécessaire et on peut la réserver aux cas douteux.

En revanche, elle est indispensable après le traitement des rechutes.

Les patients sont réexaminés après 1, 3, 6 et 12 mois. On doit leur dire de revenir consulter s'ils développent les symptômes de la LV ou une éruption cutanée (LDPKA).

L'évolution favorable du tableau clinique comprend : l'absence de fièvre récurrente, la poursuite de la prise de poids et de la diminution de la rate. En outre le taux d'hémoglobine doit continuer d'augmenter.

L'intradermoréaction à la leishmanine se positive chez 80 % des sujets dans les 12 mois qui suivent le succès thérapeutique.

Une splénomégalie persistante ne donne pas lieu à inquiétude tant que les autres signes sont en amélioration ; il arrive qu'une splénomégalie résiduelle persiste pendant des mois voire des années après la guérison.

Il arrive que l'adénopathie, courante dans certains endroits, par exemple au Soudan ou en Inde persiste également pendant des mois, voire des années, après le succès thérapeutique.

Rechute

Moins de 5 % des patients dotés d'une immunité normale rechutent après l'achèvement du traitement complet.

La fièvre, la perte de poids, la splénomégalie constituent les manifestations cliniques de la rechute.

Les rechutes ont la plus forte probabilité de se déclarer dans les 3 premiers mois suivant le traitement et deviennent très improbables après 12 mois.

4.6 Comment traiter la leishmaniose dermique post-kala-azar (LDPKA) ?

La LDPKA se traite comme la LV : par l'antimoine pentavalent à la même posologie et par les mêmes voies d'administration. Pour la LDPKA indienne, on a recours à une dose quotidienne de 20 mg/kg pendant 4 mois ou plus. En Afrique (Ethiopie, Kenya et Soudan) 2 ou 3 mois de traitement peuvent suffire. Il est possible d'arrêter le traitement dès que l'on note l'amélioration clinique des lésions, dans la mesure où il y a très rarement des rechutes de LDPKA.

4.7 Quel est le minimum de matériel et de services requis pour le traitement ?

Un stock suffisant d'antimoine pentavalent, des seringues et des aiguilles stériles sont nécessaires pour le traitement d'une LV sans complications au dispensaire ou à domicile par un agent de santé.

Il est nécessaire de disposer de services hospitaliers ayant la possibilité de pratiquer des analyses parasitologiques et sérologiques (et si possible l'intradermoréaction à la leishmanine) pour traiter les cas ne réagissant pas à la thérapie ou faisant une rechute (voir chapitre 3 et les appendices s'y rapportant). Des services hospitaliers complémentaires sont nécessaires pour les patients atteints de co-infections par le VIH ou autres (voir paragraphe 4.3 ci-dessus).