

COMPTES-RENDUS DE SÉANCES

Séance de la SPE : Thérapeutique des leishmanioses, Institut Pasteur, Paris, 19 novembre 2008.

Sous la présidence de P. Ambroise-Thomas

Président de la Société de pathologie exotique. Président élu de la Fédération internationale de médecine tropicale. Membre de l'Académie nationale de médecine

Les leishmanioses : introduction à la prise en charge.

J.-P. Dedet

Université Montpellier-I et CHU de Montpellier. Centre national de référence des *Leishmania*. 163, rue Auguste-Broussonet, 34090 Montpellier, France.

Les leishmanioses sont des parasitoses dues à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*. Parasites principalement zoonotiques, les leishmanies affectent de très nombreuses espèces de mammifères, dont l'homme, et sont transmises par la piqûre infectante d'un insecte vecteur, le phlébotome. Sévissant sur quatre continents, les leishmanioses affectent la santé des populations de 88 pays du monde, dont 72 parmi les plus faiblement développés. Leur aire géographique circumterrestre est globalement intertropicale, mais avec un fort débord sur les zones tempérées du sud de l'Europe, d'Afrique du Nord, d'Asie ou d'Amérique. L'incidence annuelle moyenne des leishmanioses est estimée entre 1,5 et 2 millions de cas.

Les leishmanioses posent un problème complexe dont la compréhension nécessite la conjonction de plusieurs approches et l'abord sous différents angles d'étude.

Pour le parasitologue, le genre *Leishmania* est constitué d'un grand nombre d'espèces, impossibles à distinguer par la morphologie et dont le cycle naturel se résume au passage alternatif d'un hôte mammifère à un phlébotome. Le spectre d'espèces de mammifères et de phlébotomes varie suivant l'espèce de *Leishmania*, avec toutefois une certaine spécificité d'hôte selon l'espèce. De même, les leishmanies présentent une grande diversité génétique, explorée par les différentes méthodes d'identification isoenzymatique et moléculaires. Elles possèdent également, chez l'homme, des tropismes distincts pour les organes profonds, la peau ou les muqueuses de la face.

Pour l'épidémiologiste, les leishmanioses évoluant dans la nature se distinguent en grandes unités noso-épidémiologiques, correspondant à l'association d'une espèce particulière de parasite, évoluant chez des hôtes naturels spécifiques et dans un écosystème donné, le foyer naturel d'infection. L'association biologique de l'espèce de *Leishmania*, avec ses hôtes vertébrés et son phlébotome vecteur, constitue le complexe pathogène, au sens de Max SORRE (1933).

Pour le clinicien, les leishmanioses correspondent à un groupe de maladies humaines comprenant différentes formes clini-

ques : la leishmaniose viscérale, les leishmanioses cutanées, localisées ou diffuses, et la leishmaniose cutanéomuqueuse. Cette variabilité dans l'expression clinique résulte à la fois de la grande diversité d'espèces de *Leishmania*, mais aussi des modalités de la réponse immunitaire de l'hôte.

Le traitement des leishmanioses reste difficile, en 2008, en raison, d'une part de la multiplicité des espèces de *Leishmania* de sensibilité variable aux produits utilisés et, d'autre part, du nombre restreint de produits disponibles qui sont de surcroît anciens, toxiques et coûteux. Le traitement des leishmanioses est dominé depuis les années 1920 par les dérivés stibiés qui demeurent encore souvent des médicaments de première intention. Mais depuis l'accroissement des cas de co-infection LV/sida et l'apparition des résistances aux antimoniés, l'amphotéricine B, surtout sous sa forme liposomale, a tendance à leur disputer cette place. La miltefosine, premier antileishmanien oral disponible, s'est révélée très efficace dans le traitement de la LV en Inde, où elle est devenue une alternative efficace. La pentamidine n'est plus utilisée que dans certaines formes de LC.

Longtemps d'utilisation empirique, ces produits ont des propriétés et des effets mieux connus depuis une vingtaine d'années, mais ils n'en demeurent pas moins, pour la plupart, d'utilisation délicate compte tenu de leur voie d'administration parentérale et de leur toxicité. C'est pourquoi diverses molécules font l'objet d'essais thérapeutiques : des formulations particulières ou des associations nouvelles sont en cours d'expérimentation clinique, mais il n'existe pas de produit réellement nouveau en développement. Des produits comme l'aminosidine ou les imidazolés pourraient trouver à l'avenir des applications dans les leishmanioses.

Enfin, l'existence de produits dont l'efficacité n'est pas prouvée complique le problème et jette le trouble chez le praticien prescripteur. De nombreux produits sont réputés efficaces dans les leishmanioses cutanées au vu d'expérimentations *in vitro* ou d'essais cliniques portant sur des formes cutanées spontanément curables, menés sur des effectifs réduits et sans groupe contrôle.

C'est dire qu'une mise au point sur le sujet s'avérerait nécessaire. L'objectif de la journée que la Société de pathologie exotique a accepté de consacrer au thème de la prise en charge thérapeutique des leishmanioses est de faire le point sur les avancées et les usages courants de la thérapeutique des leishmanioses.

Quelle procédure diagnostique pour quelle leishmaniose ?

P. Marty

Service de parasitologie-mycologie, Centre hospitalier universitaire, Faculté de médecine et Unité Inserm 895, Hôpital de l'Archet, BP 3079, 06202 Nicedex 3.
E-mail : marty.p@chu-nice.fr

En fonction de la forme clinique suspectée, la procédure diagnostique sera différente.

Dans les leishmanioses tégumentaires, la sérologie effectuée avec les techniques classiques est très souvent négative. Par contre, le Western blot est, dans notre expérience, très utile. Il met en évidence, quasi systématiquement dans les cas avérés, des anticorps spécifiques dirigés surtout contre les fractions antigéniques de 14, 16, 18 kDa. En cas de suspicion de leishmaniose cutanée, le Western blot, peut être utilisé comme test d'orientation. En cas de négativité de ce test, devant une lésion cutanée ou cutanéomuqueuse évocatrice, on peut quasiment exclure le diagnostic.

La mise en évidence du parasite se fait, après anesthésie locale, de préférence par biopsie au punch en cas de lésion ulcérée (comme avec *Leishmania major*), en prélevant, parfois après avoir retiré la croûte, sur le bord externe du cratère. S'il s'agit d'une lésion maculopapuleuse de petite taille (comme souvent avec *Leishmania infantum*) on préfère pratiquer une ponction-aspiration avec du sérum physiologique. On privilégie ce dernier type de prélèvement si la lésion siège au niveau du visage.

À partir de l'échantillon biologique récolté, on pratique des appositions ou des dépôts sur lames qui sont colorées au May-Grünwald Giemsa pour un examen au microscope à la recherche de formes amastigotes. Dans le même temps, une partie de l'échantillon est mise en culture sur des milieux spéciaux (NNN, Schneider), avec antibiotiques, en espérant la croissance de formes promastigotes qui permet la caractérisation isoenzymatique de la souche (afin de déterminer un zymodème) au Centre national de référence des *Leishmania* de Montpellier. Enfin, une partie de l'échantillon est conservée en vue d'une PCR, technique plus sensible, mais plus coûteuse, qui est pratiquée en cas de négativité de la microscopie. Un typage de la souche est aussi possible par une technique de biologie moléculaire, mais son résultat n'a pas le caractère officiel reconnu de la caractérisation isoenzymatique.

Dans les leishmanioses viscérales, les tests sérologiques classiques, comme l'immunofluorescence indirecte sur formes promastigotes, sont très rarement mis en défaut, sauf chez les patients très immunodéprimés. La positivité des tests classiques, associée aux signes cliniques de leishmaniose viscérale nous conduira à rechercher le parasite.

Pour cela, un prélèvement de sang périphérique peut suffire. À partir d'un tube de sang contenant du Citrate de Na, on réalise une leucocytocentrifugation qui est colorée au May-Grünwald Giemsa pour une recherche au microscope de formes amastigotes. D'autre part, une mise en culture est effectuée sur milieux spéciaux (NNN, Schneider) pour espérer la croissance de formes promastigotes en vue d'une caractérisation isoenzymatique. Un tube de sang contenant de l'EDTA, prélevé de façon concomitante, permet de pratiquer une PCR en cas de négativité de l'examen microscopique.

La recherche de leishmanies dans la moelle osseuse est parfois effectuée d'emblée, non précédée d'un prélèvement sanguin, parce que le clinicien veut écarter le diagnostic d'une hémopathie. Dans ce cas, la mise en évidence de formes amastigotes au microscope sur les frottis colorés au May-Grünwald Giemsa permettra d'affirmer le diagnostic de leishmaniose viscérale. La moelle osseuse reste le tissu le plus riche en leishmanies et

en cas de négativité de la microscopie, la négativité de la PCR permet d'exclure ce diagnostic.

Afin de permettre une culture et éventuellement une PCR, il est préférable de récupérer la moelle osseuse dans un tube contenant du citrate de Na, plutôt que de réaliser les frottis au lit du malade. Enfin, la PCR quantitative sur sang périphérique est utile pour suivre l'évolution thérapeutique du patient.

Les drogues anti-leishmaniennes dans la leishmaniose viscérale.

J.-P. Gangneux

Laboratoire de parasitologie-mycologie, Faculté de médecine, 2 avenue du Professeur Léon-Bernard, CS 34317, 35043 Rennes Cedex, France. Tél. : (33) 2 23 23 44 90, fax : (33) 2 23 23 46 29, e-mail : jean-pierre.gangneux@univ-rennes1.fr

En dépit du nombre important de molécules ayant démontré une activité anti-leishmanienne *in vitro*, peu sont parvenues au stade de développement clinique pour le traitement de la leishmaniose viscérale (LV). Outre les dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA) introduits en 1937 et qui constituent toujours une première ligne de traitement, seules l'amphotéricine B (désoxycholate ou liposomale), la miltéfosine, et l'aminosidine, représentent de véritables armes contre la LV.

Toutefois, des difficultés thérapeutiques persistent et leurs origines sont multifactorielles, à la fois liées au parasite, à l'hôte et aux drogues :

- les DPA (antimoniates de méglumine et stibogluconate de sodium), connus pour leur toxicité (stibio-intolérance et stibio-intoxication) ont désormais une efficacité franchement diminuée dans les foyers indien (région de Bihar notamment) et méditerranéen. Leur administration parentérale pendant 28 jours et la surveillance des effets secondaires imposent une hospitalisation coûteuse ;
- l'amphotéricine B désoxycholate est une alternative très efficace en cas de stibio-résistance, mais la toxicité rénale de la molécule limite l'adaptation de la posologie et sa tolérance ;
- plus récemment, l'arrivée de l'amphotéricine B liposomale a prouvé une excellente efficacité, associée à une excellente tolérance, grâce à la vectorisation de la molécule. Des posologies élevées de 3 à 10 mg/kg/injection sont possibles, permettant des protocoles d'administration de courte durée. Cette option thérapeutique largement utilisée sur le bassin méditerranéen chez l'adulte comme chez l'enfant, reste conditionnée par la nécessité d'une administration parentérale et par son coût ;
- la miltéfosine représente une avancée thérapeutique récente dans la LV, car elle est la seule drogue anti-leishmanienne disponible par voie orale. Elle s'administre pendant 28 jours, ce qui peut limiter son observance, et environ un quart des adultes et enfants traités rapportent des diarrhées et/ou vomissements ;
- la paramomycine injectable, validée pour son efficacité et sa tolérance dans plusieurs essais, constitue une alternative dont le développement est soutenu par plusieurs organisations non gouvernementales. Non disponible en Europe, cette drogue pourrait à terme représenter un traitement peu coûteux pour de nombreux pays en voie de développement.

Afin d'envisager l'optimisation de la prise en charge thérapeutique des LV, nous détaillerons pour l'ensemble de ces drogues, les données récentes sur les cibles d'action, les mécanismes de résistance et les profils de tolérance, permettant d'envisager l'intérêt des associations. La complémentarité de l'action anti-parasitaire et la possibilité de diminuer les effets secondaires, via une diminution des posologies, laissent

envisager de nouveaux protocoles prometteurs. En parallèle, le rôle d'un éventuel effet immunomodulateur des molécules, en plus de l'action leishmanicide directe, sera également analysé. Nous les comparerons et évaluerons leur bénéfice direct dans le traitement de la LV du patient immunodéprimé, notamment au cours de la co-infection VIH-*Leishmania*.

Le traitement de la leishmaniose viscérale due à *Leishmania infantum* en Europe : traitement d'attaque et prophylaxie secondaire.

É. Rosenthal

Service de médecine interne, Centre hospitalier universitaire de Nice, Groupe hospitalier Archet, BP 3079, 06202 Nice cedex 3. E-mail : rosenthal.e@chu-nice.fr

Pendant plus de 60 ans, l'antimoine pentavalent a été considéré comme le traitement de référence de la leishmaniose viscérale (LV). L'apparition de souches de *Leishmania* résistantes aux antimoine a conduit à évaluer des traitements alternatifs, tels que l'amphotéricine B (AmB) et ses formulations lipidiques. Comparée aux traitements classiques, l'AmB liposomale a un rapport efficacité/tolérance et un profil coût/efficacité qui sont tous deux favorables. Treize essais cliniques, pour la plupart des études ouvertes de recherche de dose, ont étudié l'AmB liposomale dans le traitement de la LV. Dans la forme méditerranéenne à *Leishmania infantum*, chez les patients non infectés par le VIH, une dose totale (DT) de l'ordre de 20 mg/kg permet des taux de guérison > à 95 % (1). Plusieurs schémas d'administration sont utilisés en Europe, le plus classique consistant en 6 perfusions unitaires de 3 mg/kg/jour de J₁ à J₅, puis à J₁₀. Chez l'enfant, une courte série a montré que 2 perfusions unitaires de 10 mg/kg/jour J₁ et J₂ permettaient une régression des symptômes plus rapide qu'avec la même DT répartie sur 5 jours, sans toxicité rénale notable (8). Ce schéma, adopté par de nombreux pédiatres, est également proposé chez l'adulte (5), un comité d'experts réunis sous l'égide de l'OMS recommandant sa validation chez ces derniers (1). Chez les patients infectés par le VIH, l'utilisation des traitements antirétroviraux modernes a permis une nette régression de l'incidence de la LV (2) et du risque de rechute chez les patients en succès viro-immunologique. Chez les patients dont le taux des lymphocytes CD4 reste bas, comme chez les patients présentant une autre cause d'immunodépression, une prophylaxie secondaire est souhaitable bien que le niveau de preuve en faveur de cette attitude soit faible. Les données cliniques concernant les dérivés lipidiques de l'amphotéricine B sont peu nombreuses, l'AmB liposomale constituant la prophylaxie secondaire la plus attractive compte tenu de sa diffusion tissulaire élevée et de son profil de toxicité favorable (6, 7). L'AmB liposomale constitue aujourd'hui dans plusieurs pays d'Europe le traitement de première intention de la LV, en traitement d'attaque (3, 4) et en prophylaxie secondaire chez les patients immunodéprimés. Ses modalités d'utilisations doivent être précisées.

Références

1. BERN C, ADLER-MOORE J, BERENQUER J, BOELAERT M, DEN BOER M *et al.* – Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 2006, **43**, 917-924.
2. DEL GIUDICE P, MARY-KRAUSE M, PRADIER C, GRABAR S, DELLAMONICA P *et al.* – Impact of highly active antiretroviral therapy on the incidence of visceral leishmaniasis in a French cohort of patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*, 2002, **186**, 1366-1370.
3. GRADONI L, GRAMICCIA M & SCALONE A – Visceral leishmaniasis treatment, Italy. *Emerg Infect Dis*, 2003, **9**, 1617-1620.
4. GRADONI L, SOTERIOU K, LOUZIR H, DAKKAK A, TOZ SO *et al.* – Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries. *Trop Med Int Health*, 2008, **13**, 1272-1216.
5. JEANDEL PY, MARTY P, ROGER P, FUZIBET JG, ROSENTHAL E – Amphotéricine B liposomale en cure courte dans le traitement de la leishmaniose viscérale méditerranéenne de l'adulte non immunodéprimé. *Rev Med Interne*, 2007, **28**, 44-45.
6. LÓPEZ-VÉLEZ R, VIDELA S, MÁRQUEZ M, BOIX V, JIMÉNEZ-MEJÍAS ME *et al.* – Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*, 2004, **53**, 540-543.
7. MOLINA I, FALCÓ V, CRESPO M, RIERA C, RIBERA E *et al.* – Efficacy of liposomal amphotericin B for secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*, 2007, **60**, 837-842.
8. SYRIOPOULOU V, DAIKOS GL, THEODORIDOU M, PAVLOPOULOU I, MANOLAKI AG *et al.* – Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 2003, **36**, 560-566.

Stratégies de traitement des leishmanioses cutanées du nouveau Monde dans le Service de santé des Armées.

E. Lightburne

Service de dermatologie, HIA Laveran, Marseille Armées

Les auteurs rapportent leur connaissance des leishmanioses cutanées du nouveau Monde qu'ils rencontrent chez les militaires séjournant en Guyane française.

Il s'agit de lésions cutanées localisées à *Leishmania guyanensis* le plus souvent, mais également à *L. braziliensis*, connue pour pouvoir donner à long terme une forme cutanéomuqueuse délabrante. La prévalence réelle de *L. braziliensis* sera mieux connue au décours d'une enquête prospective concernant tous les cas recensés avec recherche parasitaire systématique sur échantillon biopsique. L'obtention beaucoup plus rapide du diagnostic parasitaire par les nouvelles techniques d'identification moléculaire a des conséquences sur le choix du traitement de deuxième intention en cas d'échec du traitement initial par isethionate de pentamidine.

Les auteurs discutent les différentes options thérapeutiques à la lumière de leur expérience et des développements thérapeutiques récents.

Les leishmanioses tégumentaires sont des protozooses transmises par des petits moucheron, les phlébotomes, et dont les présentations cliniques extrêmement diverses ont en commun de ne pas gratter, de ne pas faire mal, d'évoluer de façon chronique avec une tendance à s'ulcérer et à disséminer. Les différentes espèces de leishmanies ont des caractéristiques extrêmement diverses en termes de répartition géographique, de cycle épidémiologique, de caractères antigéniques et moléculaires, de pathogénicité et de sensibilité aux rares traitements disponibles, toujours toxiques (3, 8).

Les enquêtes épidémiologiques, les progrès du diagnostic biologique et l'apparition de nouvelles molécules actives sont donc régulièrement à l'origine de publications et de mises au point (2, 9), et ont entraîné ces dernières années une profonde modification des prises en charge, notamment à l'occasion « d'épidémies » récentes, touchant des militaires séjournant en zone d'endémie, comme les Américains en Irak (19).

Les leishmanioses tégumentaires font l'objet d'une déclaration épidémiologique dans les armées françaises et l'implication des médecins d'unité se fait à tous les niveaux dans la prévention, le diagnostic et le traitement.

La Guyane française constitue un lieu privilégié où se rencontrent les principales préoccupations des médecins militaires français concernant les leishmanioses tégumentaires. Ils peuvent être amenés à en rencontrer sur d'autres théâtres opérationnels, en Afghanistan, à Djibouti ou au Tchad par exemple, mais les espèces de leishmanies en cause poseront moins de problèmes thérapeutiques.

En Guyane française, les espèces de leishmanies sont essentiellement représentées par *L. guyanensis* à plus de 90 %, mais aussi *L. braziliensis* avec une fréquence estimée inférieure à 5 % sur des données épidémiologiques antérieures à 1985 (5). En 15 ans de surveillance épidémiologique dans les armées, l'identification parasitaire n'a jamais dépassé 10 % des cas recensés, le plus souvent traités sur le territoire guyanais, mais le faible nombre de cas de *L. braziliensis* ne remettait pas en cause ces anciennes données (10). Plus récemment, 5 cas de *L. braziliensis* ont été reconnus chez nos militaires en 2003 pour une vingtaine de cas de *L. guyanensis* sur la même période. Il n'est pas licite de parler de recrudescence en termes statistiques sur une aussi faible représentation, mais un débat ancien est à nouveau relancé concernant la prévalence réelle de *L. braziliensis* en Guyane française (4, 6).

Comme dans d'autres pays du nouveau Monde, la problématique de la leishmaniose tégumentaire est liée à la gravité potentielle de l'affection quand *L. braziliensis* est en cause (risque de forme cutanéomuqueuse destructrice à type d'ulcération centrofaciale jusqu'à 30 ans après la guérison apparente d'une forme cutanée localisée), d'où la nécessité communément admise d'un traitement systémique quand on n'est pas certain de l'espèce (2, 3, 8, 9).

L'apparition de nouvelles techniques diagnostiques toujours en cours de validation par le centre national de référence de Montpellier du Pr DEDET a cependant déjà des conséquences sur notre prise en charge thérapeutique. L'identification moléculaire est en effet obtenue en une dizaine de jours, soit un délai diagnostique de 2 à 4 semaines en comptant le temps d'obtention de l'isolat en culture et/ou d'acheminement alors que l'identification isoenzymatique prend toujours 3 à 4 mois (15).

Notre attitude actuelle est l'obtention d'une identification parasitaire pour l'ensemble des cas militaires recensés de leishmaniose tégumentaire en Guyane grâce à la mise en place d'une stratégie d'envoi de prélèvements biopsiques au centre de référence.

Il n'est cependant pas question d'attendre le résultat de l'identification pour débiter sur place le traitement de première intention afin de ne pas augmenter le risque d'échec de la première cure d'iséthionate de pentamidine. Lors de la dernière « épidémie » en milieu militaire (326 cas traités lors de la « saison leishmanienne » 1998-1999), il est apparu évident que les meilleurs résultats thérapeutiques dans le groupe traité en Guyane française, par rapport au groupe traité en métropole, étaient la conséquence directe d'un délai de prise en charge thérapeutique plus court sur place qu'au retour de Guyane (11). Cette considération rejoint d'ailleurs la constatation d'une baisse d'efficacité quand il existe déjà des signes de dissémination intradermique autour des lésions cutanées (12). Nous ne remettons pas en cause le choix de la pentamidine comme traitement de première intention en Guyane, compte tenu de son efficacité sur l'espèce prédominante *L. guyanensis* (14), mais notre expérience nous a conduit à respecter les protocoles AMM du Pentacarinat® à 4 mg/kg/injection et à préconiser la voie IV pour des raisons de meilleure tolérance et d'une efficacité similaire. Aucun cas de rhabdomyolyse n'a été noté chez les 25 patients traités par ce nouveau protocole depuis 2000 dans les HIA Clermont-Tonnerre (Brest), Legouest (Metz), Sainte-Anne (Toulon) et Laveran (Marseille), contrairement à une série antérieure où la pentamidine était administrée à plus forte dose et par voie IM (11).

Jusqu'en 2003, l'attitude de rigueur devant l'échec d'une première cure (aggravation à 6 semaines, récurrence ou non résolution des lésions dans un délai de 3 mois) était la réalisation systématique d'une deuxième cure aux mêmes doses (11, 14). La connaissance de l'espèce parasitaire dans l'intervalle rend beaucoup plus discutable cette attitude univoque. L'identi-

cation de l'espèce va en effet avoir une incidence sur le choix du traitement de deuxième intention.

S'il s'agit de *L. braziliensis*, réputée moins sensible aux sels de pentamidine (14), les dérivés stibiés (Glucantime®) s'imposent comme la référence OMS à la dose de 20 mg SbV/kg/j/20j mais les effets indésirables obligent souvent à interrompre la cure avant son terme ou à en diminuer les doses quotidiennes (2-4). L'amphotéricine B liposomale peut constituer une alternative avec des résultats qui semblent meilleurs pour Ambisome® que pour Abelcet®, probablement pour des raisons pharmacocinétiques (16, 20). Dans notre expérience, la tolérance a été excellente avec un protocole utilisé pour la leishmaniose viscérale dose totale de 18 mg/kg en 6 perfusions (J₁₋₅ et J₁₀) et les résultats encourageants en terme d'efficacité sur *L. braziliensis* : 3 patients traités avec guérison des 2 patients infectés par *L. braziliensis* et échec pour le patient infecté par *L. guyanensis*.

S'il s'agit de *L. guyanensis*, le choix se portera sur une deuxième cure de pentamidine, puisque les dérivés pentavalents de l'antimoine semblent moins efficaces sur cette espèce (17), mais il est possible d'avoir dans un futur proche d'autres alternatives dans cette situation : un imidazole comme le kétoconazole par exemple ayant jusque-là montré son efficacité dans le nouveau Monde sur *L. (V) panamensis* et *L. (L) mexicana* (13); un agent antitumoral, la miltefosine, utilisé avec succès dans la leishmaniose viscérale et qui montre son efficacité sur certaines espèces (*L. panamensis* en Colombie – mais pas sur *L. braziliensis*) et une tolérance acceptable avec une élévation minimale de la créatinine, des nausées et en moyenne 1 à 2 vomissements par cure à la dose de 2,5 mg/kg/j/28j (18). Enfin, il ne nous paraît pas illicite de s'abstenir d'un traitement systémique avec *L. (V) guyanensis* devant une ou deux lésions isolées persistantes accessibles à des injections locales de Glucantime®, voire à un traitement topique par paromomycine si l'on en dispose (1). Nous mettons à ce propos en place en coopération avec les forces armées américaines (WRAIR) un essai de phase III contrôlé et randomisé d'un topique à base de gentamycine et paromomycine (WR279396), pour évaluer son efficacité dans les leishmanioses cutanées contractées en Guyane par nos militaires vs. traitement de référence (pentamidine IV 4 mg/kg/j injectée à J₁, J₃, J₅). En accord avec d'autres auteurs, nous pensons que les traitements locaux peuvent retrouver une place dans les leishmanioses cutanées du nouveau Monde non liées à *L. braziliensis*, en l'absence de signes de dissémination (2, 3).

Références

1. ARANA BA, MENDOZA CE, RIZZO NR & KROEGER A – Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, **65**, 466-470.
2. BERMAN J – Recent developments in leishmaniasis : epidemiology, diagnosis and treatment. *Curr Infect Dis Rep*, 2005, **7**, 33-38.
3. BUFFET P, CAUMES É & GENTILINI M – Traitement des leishmanioses cutanées localisées. *Ann Dermatol Vénéréol*, 1994, **121**, 503-511.
4. COURTOIS D, COURRIER P-L, THIERRY J, PELLETIER J & BOUTET B – Isolement de *Leishmania braziliensis braziliensis* chez des militaires français opérant en Guyane. *Médecine et armées*, 1988, **16**, 331-333.
5. DEDET JP – Cutaneous leishmaniasis in French Guiana: a review. *Am J Trop Med Hyg*, 1990, **43**, 25-28.
6. DEDET JP, PRATLONG F, MARTINI A, LEFEBVRE M & DEREURE O – *Leishmania (Viannia) braziliensis* en Guyane française : une réalité à prendre en considération. *Nouv Dermatol*, 1994, **13**, 188-189.
7. DIMIER-DAVID L, VALDA L, INOFUENTES A, MALLEA F, DAVID C, DEDET JP – Traitement de la lésion cutanée primaire de la leishmaniose à *Leishmania braziliensis braziliensis* : échec de l'iséthionate de pentamidine. *Med Mal Infect*, 1992, **22**, 1183-1189.
8. GREVELINK SA & LERNER EA – Leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol*, 1996, **34**, 257-272.
9. HEPBURN NC – Cutaneous leishmaniasis: current and future

- management. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2003, **1**, 563-570.
10. LIGHTBURN E, MEYNARD JB, MORAND JJ, GARNOTEL E, KRAEMER P *et al.* – Surveillance épidémiologique des leishmanioses tégumentaires en Guyane. Synthèse de données civiles et militaires sur 10 ans. *Méd Trop*, 2002, **62**, 545-553.
 11. LIGHTBURN E, MORAND J-J, MEYNARD J-B, KRAEMER P, CHAUDIER B *et al.* – Thérapeutique des leishmanioses tégumentaires du Nouveau Monde. Expérience à propos de 326 cas traités par iséthionate de pentamidine à fortes doses – *Méd Trop*, 2003, **63**, 35-44.
 12. NACHER M, CARME B, SAINTE MARIE D, COUPPIÉ P, CLYTI E *et al.* – Influence of clinical presentation on the efficacy of a short course pentamidine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol*, 2001, **95**, 331-336.
 13. NAVIN TR, ARANA BA, ARANA FE, BERMAN JD, CHAJÓN JF – Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis*, 1992, **165**, 528-534.
 15. PRADINAUD R – Le traitement de la leishmaniose tégumentaire par la pentamidine en Guyane Française. *Méd Trop*, 1994, **54**, 418-422.
 16. PRATLONG F, MARTINI A, LAMBERT M, LEFEBVRE M, DEDET JP & RIOUX JA – Intérêt de la culture et de l'identification isoenzymatique des leishmanies dans le diagnostic et l'épidémiologie des leishmanioses. *Médecine et armées* 1994, **22**, 61-65.
 17. RAPP C, IMBERT P, DARIE H, SIMON F, GROS P *et al.* – Traitement par amphotéricine B liposomale d'une leishmaniose cutanée contractée à Djibouti et résistant à l'antimoniate de meglumine. *Bull Soc Pathol Exot*, 2003, **96**, 209-211. [<http://www.pathexo.fr/pages/articles/2003/2003-T96-3/DK67.html>]
 18. ROMERO GA, GUERRA MV, PAES MG & MACEDO VO – Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: therapeutic response to meglumine antimoniate. *Am J Trop Med Hyg*, 2001, **65**, 456-465.
 14. SOTO J, ARANA BA, TOLEDO J, RIZZO N, VEGA JC *et al.* – Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 2004, **38**, 1266-1272.
 19. WEINA PJ, NEAFIE RC, WORTMANN G, POLHEMUS M & ARONSON NE – Old World leishmaniasis: an emerging infection among deployed US military and civilian workers. *Clin Infect Dis*, 2004, **39**, 1674-1680.
 20. YARDLEY V & CROFT SL – A comparison of the activities of three amphotericin B lipid formulations against experimental visceral and cutaneous leishmaniasis. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, **13**, 243-248.

Diagnostic biologique et surveillance des leishmanioses à Cayenne (Guyane française).

B. Carme

Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie-mycologie (LHUPM), Centre hospitalier de Cayenne, Équipe UPRES EA 3593, Faculté de médecine des Antilles et de la Guyane.

Pour le diagnostic et la surveillance des leishmanioses, le laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie-mycologie (LHUPM) du centre hospitalier de Cayenne a mis en place depuis 2006 un dispositif (qui nous paraît) performant : large recours à la culture, diagnostic par PCR temps réel et détermination des espèces parasitaires par technique PCR-RFLP.

Pour les leishmanioses cutanées

Outre l'examen par microscopie directe sur des étalements colorés au MGG de produits de lésions, une culture sur milieu RPMI (suivi de 28 jours) est réalisée systématiquement lorsque nous pouvons obtenir un prélèvement biopsique effectué avec une pince emporte-pièce pour biopsie dermique de 3 mm (« *biopsy punch* »). Les cultures ont 3 objectifs :

- améliorer la sensibilité du dépistage par l'obtention de confirmation diagnostique, alors que l'examen direct s'est avéré négatif ou non interprétable. Les étalements insuffisamment riches en cellules sont relativement fréquents. En effet, les prélèvements sont habituellement réalisés dans des services non spécialisés, souvent dans des centres de santé en région enclavée où les possibilités de contrôles sont difficiles. Pour

- la période janvier à septembre 2008, la culture a permis de « récupérer » 28 cas sur 78 confirmés à l'examen direct pour un total d'examen associant les 2 techniques de 135 (1);
- déterminer avec 100 % de réussite l'espèce en cause en ayant recours à une technique PCR-RFLP avec extraction de l'ADN parasitaire à partir du milieu de culture (5);
- recueillir des souches de leishmanies et les conserver dans l'azote liquide en vue d'expertises complémentaires.

La technique PCR-RFLP utilisée a une rentabilité légèrement inférieure lorsque l'on utilise un fragment biopsique ou le raclage d'un étalement sur lame pour la réalisation de la technique PCR-RFLP (6). Mais le recours à ces prélèvements est utile en l'absence de culture afin de pouvoir déterminer l'espèce de leishmanie en cause pour le maximum de cas dépistés. En effet, préciser l'espèce même en cas de présentation clinique bénigne est primordial en Guyane, tant à titre de diagnostic individuel que dans le cadre de la surveillance des leishmanioses cutanées. En effet, la présence de *Leishmania brasiliensis* paraît se renforcer avec le risque de formes cutanées et muqueuses sévères, ces atteintes pouvant être retardées après une infection cutanée initiale banale. En présence de cette espèce, les modalités thérapeutiques diffèrent du schéma préconisé pour les atteintes dues à *L. guyanensis* ou *L. amazonensis*, et la surveillance après traitement doit être prolongée en prévenant le patient du risque de récurrence tardive.

Ce protocole a permis de préciser les proportions respectives des différentes espèces de leishmanies impliquées en Guyane dans les atteintes cutanées et/ou muqueuses et permettra de suivre leur évolution dans le temps. Les données classiques, habituellement rapportées, font état de la présence de *L. guyanensis*, espèce « bénigne », dans plus de 95 % des cas, laissant peu de place aux autres espèces (3).

Nos résultats plus récents sont différents. Pour 158 déterminations concluantes au cours de la période janvier 2007-juin 2008, les pourcentages d'infection étaient respectivement de 84,8 % pour *L. guyanensis*, 8,2 % pour *L. brasiliensis* (ce qui correspondait à 13 cas), 5,1 % pour *L. amazonensis* et 1,9 % pour *L. lansoni*. Au LHUPM, les travaux concernant les cultures de leishmanies et la manipulation des souches se font désormais dans un secteur de sécurité de type NSB3 répondant ainsi aux normes officielles dans la mesure où *L. brasiliensis* est un germe classé en catégorie 3.

Pour les leishmanioses viscérales

Rappelons que cette forme de leishmaniose n'est pas considérée comme endémique en Guyane. Toutefois sa présence dans les pays voisins, en particulier au Brésil est préoccupante compte tenu de la circulation des hommes et des animaux dans la région. De plus, un cas humain (*a priori* importé) chez un sujet VIH+ (2) et deux cas chez des chiens (4), dont un était importé d'Espagne (une chienne) et le second, plus jeune, né à Cayenne, mais en contact étroit avec le premier, ont été diagnostiqués au LHUPM 2006 et 2007. Pour ces 3 cas, il s'agissait de *L. infantum*.

Une surveillance est par conséquent nécessaire. Depuis cette année (2008), la recherche de leishmanies par PCR en temps réel est devenue systématique au centre hospitalier de Cayenne pour tous les patients VIH+ présentant un tableau infectieux avec localisation viscérale. De plus, nous effectuons à titre d'expertise une recherche par PCR chez les chiens suspects d'être atteints de leishmaniose par nos correspondants vétérinaires.

Références

1. CARME B, SIMON S & COUPPIÉ P – Apport de la culture au diagnostic des leishmanioses cutanées en Guyane. V^e réunion du comité local de la SPE Antilles-Guyane, 30-31 octobre 2008, Cayenne. *Bull Soc Pathol Exot*, 2009, in press.

2. DEMAR-PIERRE M, EPELBOIN L, CHESNAIS C, BLANCHET D, HAMICHE K, AZNAR C, CARME B, DJOSSOU F – Premier cas humain de leishmaniose viscérale à *L. infantum* diagnostiqué en Guyane. Communication affichée lors du Centenaire de la SPE, 20 juin 2008, Paris. *Bull Soc Pathol Exot*, 2008, 101, 267-268.
3. ROTUREAU B, COUPPIÉ P, NACHER M, DEDET JP & CARME B – Les leishmanioses cutanées en Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot* 2007, 100, 251-260. [http://www.pathexo.fr/pages/articles/2007/2007-T100-4/2989.html]
4. ROTUREAU B, RAVEL C, AZNAR C, CARME B & DEDET JP – First report of *Leishmania infantum* in French Guiana: canine visceral leishmaniasis imported from the Old World. *J Clin Microbiol*, 2006, 44, 1120-1122.
5. SIMON S & CARME B – Diagnostic et surveillance des espèces de leishmanies en Guyane par une technique de PCR-RFLP. (non publié)
6. SIMON S & CARME B – Leishmaniose cutanée : diagnostic et détermination de l'espèce parasitaire à partir de prélèvements anciens réalisés pour un diagnostic de routine. (non publié)
3. MORIZOT G, DELGIUDICE P, CAUMES E, LAFFITTE E, MARTY P et al. – Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 76, 48-52.
4. TUON FF, AMATO VS, GRAF ME, SIQUEIRA AM, NICODEMO AC & AMATO NETO V – Treatment of New World cutaneous leishmaniasis—a systematic review with a meta-analysis. *Int J Dermatol*, 2008, 47, 109-124.

Traitement de la leishmaniose cutanée due à *L. guyanensis* par la pentamidine.

P. Couppié

Université des Antilles et de la Guyane et CHG de Cayenne, Guyane, France.

Nos connaissances concernant la leishmaniose cutanée (LC) à *L. guyanensis* sont les suivantes : le risque de leishmaniose cutanéomuqueuse est faible, mais non nul ; l'atteinte cliniquement décelable d'un ganglion et/ou d'un vaisseau lymphatique est constatée chez environ 40 % des patients ; la durée moyenne de guérison spontanée n'a jamais été étudiée, mais dépasse probablement les 6 mois, voire un an. En conséquence, un traitement par voie générale est actuellement classiquement recommandé.

En pratique, le choix dans l'utilisation d'un des traitements disponibles doit tenir compte des éléments suivants : épidémiologie parasitaire locale ; caractéristiques des populations humaines infectées ; niveau de performance du laboratoire concernant le diagnostic de genre, voire d'espèce ; efficacité du traitement vis à vis de *L. guyanensis* ; simplicité d'administration du traitement ; simplicité de la surveillance sous traitement ; fréquence et sévérité potentielle des effets secondaires ; coût de la prise en charge thérapeutique.

L'évaluation de thérapeutiques de la LC due à *L. guyanensis* concerne essentiellement 2 familles de molécules : l'antimoniote de méglumine-Glucantime® et les pentamidines ; mésylate de pentamidine-Lomidine® et iséthionate (ou diiséthionate) de pentamidine-Pentacarinat®. Les essais thérapeutiques sont cependant très peu nombreux et de niveau de preuve moyen. Un essai relativement récent concerne le Glucantime® ; les résultats sont décevants (de l'ordre de 26 % de guérison après une cure de 20 j à 20 mg SbV/kg/j IM ou IV dans l'état d'Amazonas au Brésil). Quatre essais concernent la pentamidine seule avec des modalités de traitement variables. Le taux de guérison après une cure varie de 67 % à 95 %.

En pratique, le Pentacarinat® est actuellement privilégié comme traitement de première intention en Guyane par les équipes médicales locales, car *L. guyanensis* y est largement majoritaire. Les effets secondaires sont moins graves qu'avec le Glucantime® et l'efficacité sur cette espèce semble supérieure. Le traitement minute par voie IM (7 mg/kg) est également privilégié, car il semble aussi efficace que d'autres schémas thérapeutiques plus longs. Le système de santé devant couvrir une faible population (200 000 habitants), répartie sur un territoire vaste comme le Portugal, il paraît important de privilégier un traitement simple et rapide qui ne nécessite que peu ou pas d'examen complémentaires, les populations concernées étant par ailleurs particulièrement mobiles (orpailleurs, populations des fleuves, immigrants). Le même type d'approche thérapeutique a été privilégié au Surinam et dans l'état d'Amazonas au Brésil.

Cependant un traitement moins agressif et non injectable reste à trouver pour améliorer la prise en charge de nos patients car les effets secondaires de la pentamidine peuvent être relativement importants.

Traitement topique de la leishmaniose cutanée due à *Leishmania major* par crèmes à base d'aminosides.

P. Buffet

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière & Institut Pasteur, Paris, France.

La majorité des patients pris en charge pour une leishmaniose cutanée en France métropolitaine ont été contaminés en Afrique (Maghreb, Sahel), où *L. major* prédomine. L'administration intra-lésionnelle de dérivés pentavalents de l'antimoine (associée ou non à une cryothérapie superficielle) est contraignante chez l'adulte, souvent difficile à réaliser chez l'enfant. De nombreuses modalités thérapeutiques ont été évaluées ou sont en cours d'évaluation dans le traitement de la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde, mais seuls le fluconazole oral, la photothérapie dynamique et les formulations d'aminosides topiques ont été considérés comme d'efficacité validée dans une revue systématique récente (2). Le fluconazole a donné des résultats moins convaincants en France qu'en Arabie saoudite (3) et la photothérapie dynamique requiert un équipement qui n'est pas encore largement disponible. Depuis la première utilisation clinique de la paromomycine topique dans la leishmaniose cutanée (1) plus de 20 essais comparatifs comportant au moins un bras paromomycine topique ont été publiés (4). Ces données peuvent être résumées en 3 points :

- les formulations contenant du chlorure de méthylbenzéthonium (formulations de 1^{re} génération) sont en général efficaces, contrairement à la plupart des formulations n'en contenant pas (2^e génération) ;
- les réactions cutanées locales sont généralement plus fréquentes et plus intenses avec les formulations de 1^{re} génération ;
- la paromomycine systémique est inefficace. Une formulation de 3^e génération ne contenant pas de chlorure de méthylbenzéthonium (WR279396) est en cours de développement.

L'efficacité a été supérieure au placebo dans une étude de phase 2 (essentiellement pédiatrique) franco-tunisienne. Une étude de phase 3 est en cours en Tunisie. L'objectif est une mise sur le marché, dans un avenir raisonnablement proche, ce qui simplifierait la prise en charge thérapeutique de la leishmaniose cutanée à *L. major*, tant chez les patients vivant en zone d'endémie que chez les voyageurs.

Références

1. AKOVBYAN AA & MUKHAMEDOV SM – Treatment of cutaneous leishmaniasis of the acute necrotizing type (Borovsky disease) with monomycin. *Vestn Dermatol Venerol*, 1968, 42, 74-76.
2. GONZÁLEZ U, PINART M, REVEIZ L & ALVAR J – Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, CD005067.

Traitement de la leishmaniose cutané-muqueuse due à *Leishmania braziliensis*.

J.-P. Dedet

Université Montpellier-I et CHU de Montpellier. Centre national de référence des *Leishmania*. 163, rue Auguste-Broussonet, 34090 Montpellier, France.

La leishmaniose cutané-muqueuse (LCM) ou « *espundia* » est une entité nosologique particulière du nouveau Monde. Due principalement à l'espèce *Leishmania braziliensis*, elle est largement répandue du sud du Mexique au nord de l'Argentine.

Cette affection évolue en deux temps : une primo invasion cutanée pouvant être ultérieurement suivie par une atteinte muqueuse secondaire. L'atteinte cutanée initiale n'est pas différente des lésions de leishmaniose cutanée localisée et son évolution se fait en général vers la guérison spontanée. La guérison de la (ou des) lésion(s) cutanée(s) une fois acquise, l'infection leishmanienne reste quiescente pendant une durée variable, pouvant être très longue (de 1 à plus de 40 ans), voire durer toute la vie du sujet.

L'atteinte muqueuse, lorsqu'elle se produit, débute à la muqueuse nasale. La muqueuse buccale peut ensuite être atteinte. L'extension au pharynx et au larynx s'accompagne de dysphonie et de toux métallique. La dysphagie et la gêne à l'alimentation retentissent gravement sur l'état général du patient. Une obstruction aiguë peut se produire. Les nécroses et les mutilations qui apparaissent dans les stades avancés sont particulièrement graves. Elles se traduisent par d'importantes pertes de substance, avec des mutilations faciales au fort retentissement socio-psychologique.

Le traitement de la lésion cutanée primaire s'impose pour éviter si possible la diffusion des parasites vers les muqueuses faciales. Toutefois, il a été montré qu'un traitement bien conduit n'empêchait pas la survenue d'une atteinte muqueuse secondaire. Le traitement recommandé est encore l'antimoniote de méglumine, à la dose de 20 mg SbV/kg/jour pendant 20 jours.

Le traitement des atteintes muqueuses doit être aussi précoce que possible afin d'éviter l'apparition des mutilations. Les antimoniés s'utilisent à la même dose, en cure de 28 jours. Le taux de guérison obtenu varie de 51 % pour le stibogluconate de sodium à 88 % avec l'antimoniote de méglumine. L'amphotéricine B déoxycholate est couramment employée dans les cas avancés ou chez les non répondeurs au traitement antimonié. Elle est parfois même employée en première intention lors de campagnes de masse. La guérison peut être obtenue à partir de 1 g, mais une dose plus élevée (2 à 3 g) est en général nécessaire. Des observations préliminaires montrent l'efficacité de l'amphotéricine B liposomale et de la miltéfosine dans les atteintes muqueuses secondaires de la LCM. Des études complémentaires sont nécessaires pour valider ces résultats. Les cas de résistance à l'amphotéricine B semblent exister, bien que peu d'observations documentées n'existent sur ce sujet.

Vision stratégique pour le contrôle des leishmanioses.

J. Alvar & J. Jannin

OMS (Neglected Tropical Diseases, Innovative and Intensified Disease Management, Leishmaniasis Control Programme), Genève, Suisse.

À l'instar d'autres maladies tropicales négligées (NTD), la leishmaniose n'est pas perçue comme une menace pour la sécurité internationale. Cependant le contrôle de la maladie pourrait contribuer à accomplir les objectifs du millénaire, puisqu'elle est associée au maintien de la pauvreté, la marginalisation et l'iniquité. Plus que d'autres NTDs, la leishmaniose manque d'attention.

En ce qui concerne la construction d'un cadre politique, l'Assemblée générale de la santé a approuvé la résolution WHA/2007/60/13 concernant l'élaboration des plans stratégiques pour le développement et l'implémentation des mesures de prévention, dans le but d'atteindre l'élimination des certaines formes de leishmanioses. Ce cadre politique devrait entraîner une prise de conscience de la part des gouvernements, donateurs et organisations.

Cependant en plaidoyer, il faudrait remplacer les anciennes estimations par des systèmes de surveillance fiables qui serviront à déterminer la charge de la maladie en termes de mortalité et morbidité. Afin d'améliorer la qualité de l'information, de déterminer l'ampleur du problème, et d'entreprendre des activités de sensibilisation, le programme de contrôle de la leishmaniose mène des réunions à des niveaux régionaux, qui seront complétées par la formulation des stratégies régionales. L'information par pays mise à jour et les programmes régionaux contribueront à élaborer un profil de la maladie qui servira comme document de base pour les activités de sensibilisation.

Le panel d'experts se réunira en 2009 pour réviser la série de rapports techniques de l'OMS sur le contrôle, afin de mettre à jour les stratégies globales de contrôle, une série de méta-analyses réalisées sur les outils de contrôle et l'information épidémiologique. De plus, la création d'une « force de frappe globale », responsable de promouvoir le Programme global, parmi les politiciens et donateurs sera visée.

À l'heure actuelle, presque 2 millions des patients souffrent de la maladie chaque année. Des épidémies de leishmaniose cutanée et viscérale surviennent régulièrement, en particulier sur la Corne de l'Afrique et en Asie. Le nombre de cas de co-infection HIV-*Leishmania* augmente chaque année et beaucoup des patients n'ont pas accès aux traitements à cause de problèmes de stocks, prix ou de réglementation d'importation au niveau national. D'importantes réductions dans les coûts des médicaments sont en cours de négociations avec les entreprises et les donateurs pour des médicaments comme le Glucantime®, AmBisome® and Miltefosine®. Pour une meilleure prise en charge, des essais cliniques avec de nouveaux régimes sont aussi en cours de réalisation par des agences de recherche et des institutions académiques. Les premiers résultats sont très encourageants.