

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026

N°55

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Arthur BERTIN

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE mercredi 1^{er} juillet 2026

Actualisation des connaissances sur la co-infection Plasmodium spp / Leishmania spp

JURY

Président : Mme DEBIERRE-GROCKIEGO Françoise, enseignant-chercheur et maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie à TOURS

Membres :

Mme GERMON Stéphanie, Pharmacien, enseignant chercheur et maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie à TOURS

M. VEUX Rodolphe, Pharmacien titulaire à la pharmacie VEUX à LE CONTROIS-EN-SOLOGNE

M. SEREZAT Eliott, Pharmacien adjoint à la Pharmacie Saint-Ouen à SAINT-OUEN

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseeurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

Mise à jour – octobre 2025

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	Pharmacologie
SENECHAL	Olivier	Pharmacologie

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE

Mathieu	INRAE
Marie-Noëlle	INRAE
Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 01/07/2026

L'étudiant
Arthur Bertin

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Tout d'abord à ma Maîtresse de thèse **Stéphanie Germon**, merci à vous d'avoir pris le temps pour m'accompagner tout au long de la réalisation de mon projet. Merci à vous pour tous vos conseils et vos remarques pertinentes qui m'ont permis de réaliser ce manuscrit dont je suis très fier.

A mon jury, merci à vous d'avoir pris le temps de vous intéresser à mon sujet et de représenter mon jury dans un moment aussi important, merci à **Madame Debierre** d'avoir accepté de présider mon jury.

Merci à **Monsieur Veux** de m'avoir permis de travailler avec vous et de faire partie de mon jury.

Merci à **Eliott**, ami depuis que je suis rentré en deuxième année de pharmacie avec qui on partage de nombreuses passions comme la musique...

Merci à mon amour, **Fleur** qui partage ma vie et qui m'a encouragé et soutenu dans mon quotidien. Tu me pousses à donner le meilleur de moi-même chaque jour afin de réussir dans tout ce que j'entreprends.

Merci également à **mes parents**, qui depuis toujours m'ont poussé et accompagné dans chacun de mes projets que ce soit dans la musique, le sport ou encore mes études qui touchent enfin à leur fin.

Merci à **mes sœurs** qui sans elles, l'ambiance familiale serait beaucoup plus calme. Ne changez pas et servez-vous de ce moment pour accomplir vos rêves.

Merci à mes **grands-parents**, tout d'abord **Papi** et **Mamie** avec qui tout a commencé. Les mois passés chez vous resteront gravés à tout jamais dans ma mémoire. Merci à **Papounet** qui m'a toujours soutenu dans mes projets et accompagné à mes examens de guitare. Je tiens également à remercier ma **Mamounette** qui aurait été tellement fière et heureuse d'assister à ce moment.

Merci à toute ma famille, mes oncles, **Romain** et **Benoît** ; mes tantes, **Caroline**, **Ophélie** et **Elodie** ainsi que tous mes cousins et cousines.

Merci à mes amis, **Arthur**, **Chloé**, **Louis-Marie**, **Carré**, **Maxime**, **Quentin**, **Audrey**, **Valentine**, **Cassandra**, **Laetitia**, **Noëlie**.

Merci également à tous les copains de Thésée ainsi que tous les copains des *week-ends de m*rde*.

Merci également à tous les pharmaciens avec qui j'ai pu travailler durant mes études ; **Mr Heurtin**, **Mr Sénéchal**, **Mme Gautier** ainsi que **Mr Barichard** et **Mr Estève**.

Table des matières

Remerciements	6
Liste des figures:	9
Liste des tableaux :	10
I) Introduction.....	11
1) Présentation du Paludisme	11
2) Présentation de la Leishmaniose.....	11
3) Pourquoi étudier la co-infection Paludisme/Leishmaniose ?.....	12
4) Objectifs de la thèse : Comprendre les interactions entre ces deux parasites et leur impact sur le diagnostic, la clinique et les traitements.....	12
Chapitre 1 : Présentation des agents responsables des maladies	14
I) Le paludisme.....	14
II) La leishmaniose	25
Chapitre 2 : Interactions entre protozoaires et immunologie de la co-infection paludisme-leishmaniose.....	30
I) Interaction entre <i>Plasmodium</i> et <i>Leishmania</i>	30
1) La réponse immunitaire face au paludisme	30
2) La réponse immunitaire face à la leishmaniose	35
3) Effet de la co-infection sur les réponses immunitaires	39
Chapitre 3 : Facteurs environnementaux et socio-économiques favorisant la co-infection	53
Le chien : principal réservoir de <i>Leishmania infantum</i> dans les foyers zoonotiques	58
Chapitre 4 :Influence des facteurs génétiques humains sur la résistance de la co-infection	60
I) Résistances génétiques associées à la co-infection paludisme-leishmaniose	60
1) Le gène Lsh/NRAMP1 (Natural Resistance-Associated Macrophage Protein)	60
2) Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA)	62
3) Les gènes codant pour les récepteurs Toll-like	63
Chapitre 5 : Rôle des comorbidités dans la co-infection.....	66
I) Influence des comorbidités sur l'évolution des co-infections <i>Plasmodium-Leishmania</i>	66
II) Le VIH.....	67
A) Impact sur la sévérité des infections.....	67
B) Implications cliniques et thérapeutiques	68
III) La malnutrition	70
1) Aspect général des sujets malnutris infectés par <i>Plasmodium</i> et <i>Leishmania</i>	70
IV) La femme enceinte	75
1) Conséquences sur la santé maternelle et fœtale.....	75
2) Séquestration des parasites du paludisme dans le placenta et évasion du système immunitaire	76

3) Gestion de la co-infection paludisme/leishmaniose chez la femme enceinte.....	77
Chapitre 6 : Impact clinique de la co-infection <i>Plasmodium/Leishmania</i>	79
I) Manifestations cliniques générales.....	79
II) Complications spécifiques	82
Chapitre 7 : Le diagnostic de la co-infection	84
Partie 1 : Diagnostic des infections séparées	84
I) Difficultés diagnostiques	84
Partie 2 : Diagnostic intégré de la co-infection par <i>Plasmodium</i> et <i>Leishmania</i>	93
A) Un diagnostic intégré nécessaire dans les zones co-endémiques	93
B) Exemple de modèles d'algorithmes diagnostiques intégrés.....	93
C) Freins et défis à l'implémentation.....	94
Partie 3 : Diagnostic différentiel de la co-infection <i>Plasmodium/Leishmania</i>	97
1) Autres infections parasitaires.....	97
2) Infections bactériennes systémiques	97
3) Autres infections virales	98
4) Pathologies hématologiques et néoplasiques.....	98
Chapitre 8 : Stratégies thérapeutiques dans le cadre de la co-infection	101
I) Traitement du paludisme	101
II) Traitement de la Leishmaniose	106
A) Principales molécules utilisées dans le traitement des infections à <i>Leishmania spp.</i>	106
B) Formes cliniques et choix du traitement.....	107
III) Prise en charge thérapeutique de la co-infection <i>Plasmodium/Leishmania</i>	109
1) Stratégies thérapeutiques : approche concomitante versus séquentielle	109
2) Interactions médicamenteuses : données actuelles et implications cliniques	110
3) Toxicité cumulative : principal déterminant de la prise en charge de la co-infection <i>Plasmodium/Leishmania</i>	111
4) Effets croisés des traitements sur la dynamique parasitaire	112
5) Adaptation au terrain, situations particulières et proposition d'approche pragmatique ..	112
Chapitre 9 : Perspectives de recherches et approches innovantes	114
1) Agents à activité duale antiplasmodiale et antileishmanienne	114
2) Nanotechnologies et vecteurs de délivrance ciblée.....	115
3) Vaccination dans le contexte de la co-infection <i>Plasmodium/Leishmania</i>	118
4) Approches « omiques »	121
Chapitre 10 : Conclusion.....	125
Bibliographie.....	127

Liste des figures:

Figure 1 : Cycle biologique de *Plasmodium spp.* montrant l'alternance entre la phase asexuée chez l'hôte humain et la phase sexuée chez le moustique *Anopheles*

Figure 2 : Cycle infectieux de *Leishmania spp.* chez le phlébotome et l'hôte mammifère

Figure 3 : Schéma détaillant la phase pré-érythrocytaire (hépatique) chez un individu infecté par *Plasmodium spp.*

Figure 4 : Schéma expliquant la phase érythrocytaire (hépatique) chez un individu infecté par *Plasmodium*

Figure 5 : Les premières étapes de l'invasion de *Leishmania*

Figure 6 : Schéma décrivant la réponse immunitaire de type Th1 chez un individu infecté par *Leishmania*

Figure 7 : Schéma décrivant la réponse immunitaire de type Th2 chez un individu infecté par *Leishmania*

Figure 8 : Cytokines provenant de sujets sains (témoins) et de patients atteints de LV et / ou de paludisme

Figure 9 : Cytokines de patients atteints de LV et/ ou de paludisme appariés selon le sexe, l'âge et la parasitémie à *P. falciparum*

Figure 10 : « Parasitémie et taux de survie des souris BALB/c infectées par la souche non létale de *P. yoelli* 17XNL au stade sanguin et co-infectées par *Leishmania spp.* et *P. yoelli* 17XNL

Figure 11 : Chevauchement géographique des cas de paludisme et de leishmaniose à l'échelle mondiale

Figure 12 : Carte du comté de West Pokot, au Kenya, indiquant le site d'étude à Kacheliba et la capitale du comté, Kapenguria

Figure 13 : Coupe d'une termitière géante associé à un schéma explicatif de l'organisation d'une termitière

Figure 14 : Défense cellulaire autonome inductible par l'IFN- γ contre les infections parasitaires protozoaires intracellulaires

Figure 15 : Evolution du taux de lymphocytes T CD4 en fonction de différents paramètres

Figure 16 : Associations bidirectionnelles entre la malnutrition et infections.

Figure 17 : Principe simplifié du fonctionnement de la PCR

Figure 18 : Principe d'un test de détection d'antigène d'après Gnahore Ange Brice Patrick

Figure 19 : Différentes étapes du Western Blot

Figure 20 : Exemple de d'approche de diagnostic de la co-infection par Plasmodium et Leishmania.

Figure 21: Mécanisme lysosomotropique-parasitotropique proposé pour l'administration de médicaments encapsulés dans des liposomes pour *Leishmania spp.*

Liste des tableaux :

Tableau 1: Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte, « Paludisme-Prévention » Institut Pasteur de Lille, Extrait des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique – 2022

Tableau 2: Concentrations recommandées des principaux répulsifs cutanés à utiliser contre le moustique *Anopheles* selon l'âge

Tableau 3: Tableau comparatif de l'aspect cliniques de la leishmaniose viscérale et du paludisme ainsi que de leur co-infection

Tableau 4 : Tableau non exhaustif de différents diagnostics différentiels de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*

Tableau 5: Tableau récapitulant la prise en charge thérapeutique d'un paludisme à *Plasmodium falciparum*

Tableau 6: Tableau récapitulant la prise en charge médicamenteuse d'une infection à Plasmodium

Tableau 7: Tableau pragmatique de prise en charge thérapeutique de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*

Tableau 8: Tableau récapitulant l'état actuel des choses en termes de vaccination antipaludique en zone endémique.

I) Introduction

Malgré les avancées majeures en infectiologie, les maladies parasitaires demeurent un enjeu majeur de santé publique mondiale, en particulier dans les régions tropicales et subtropicales où elles contribuent de manière significative à la morbidité et à la mortalité. Parmi celles-ci, le paludisme et la leishmaniose occupent une place prépondérante en raison de leur large distribution géographique, de leur impact sanitaire et des défis qu'elles posent en termes de prévention, de diagnostic et de traitement. Malgré des efforts internationaux soutenus, leur contrôle reste incomplet et inégalement réparti à l'échelle mondiale.

1) Présentation du Paludisme

Le paludisme, causé par des protozoaires du genre *Plasmodium spp.*, est transmis à l'être humain par la piqûre de moustiques femelles du genre *Anopheles*. En 2024, cette parasitose a été responsable d'environ 282 millions de cas et de 610 000 décès à travers le monde, avec une concentration majeure en Afrique subsaharienne, qui représente à elle seule plus de 90% de la charge mondiale. Les populations les plus vulnérables incluent les enfants de moins de cinq ans, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées. Malgré les progrès réalisés au cours des dernières décennies, notamment en matière de prévention et d'accès aux traitements, le paludisme demeure une maladie persistante, marquée par l'émergence de résistances parasitaires et les limites des stratégies actuelles de lutte.^{1,2}

2) Présentation de la Leishmaniose

La leishmaniose, quant à elle, est une maladie parasitaire causée par des protozoaires du genre *Leishmania spp.*, transmise par la piqûre de phlébotomes femelles infectés. Elle affecte chaque année d'entre 700 000 et 1 000 000 de personnes dans le monde. Bien que seule une minorité des individus infectés développe des manifestations cliniques, la maladie peut se présenter sous différentes formes. Ces formes peuvent aller de la leishmaniose cutanée, généralement bénigne mais mutilante, à la forme viscérale, potentiellement mortelle en l'absence de traitement. La complexité de son épidémiologie, liée notamment à la diversité des réservoirs animaux et aux conditions socio-économiques défavorables des populations touchées, constitue un obstacle majeur à son contrôle.³

3) Pourquoi étudier la co-infection Paludisme/Leishmaniose ?

Au-delà de leurs spécificités respectives, le paludisme et la leishmaniose partagent des zones de distribution géographiques similaires, notamment en Afrique, en Asie et en Amérique latine. Cette co-endémicité expose certaines populations à un risque de co-infection, situation dans laquelle un même individu est simultanément infecté par les deux parasites. Pourtant, malgré cette réalité épidémiologique, la co-infection *Plasmodium/Leishmania* reste largement sous-étudiée.⁴

A ce jour, les données disponibles restent fragmentaires et parfois contradictoires, soulignant la nécessité d'une synthèse critique approfondie. Dans ce contexte, plusieurs questions scientifiques se posent. D'une part, les interactions entre ces deux parasites au sein de l'hôte pourraient moduler la réponse immunitaire, entraînant des effets complexes, susceptibles d'aggraver ou, au contraire, d'atténuer l'évolution clinique de chaque infection. D'autre part, les similitudes cliniques entre ces deux pathologies peuvent compliquer le diagnostic et retarder la prise en charge adaptée. Enfin, la coexistence de ces infections soulève des enjeux thérapeutiques importants, notamment en termes d'interactions médicamenteuses, de toxicité cumulative et d'efficacité des traitements.

Ainsi, la co-infection *Plasmodium/Leishmania* constitue un modèle particulièrement pertinent pour l'étude des interactions entre parasites et de leurs conséquences cliniques et immunologiques. Malgré son importance potentielle, ce domaine demeure marqué par une insuffisance de données expérimentales et cliniques, limitant la compréhension des mécanismes sous-jacents et l'élaboration de stratégies de prise en charge adaptées. Dès lors, une question centrale émerge : dans quelle mesure la co-infection par *Plasmodium* et *Leishmania* modifie-t-elle l'évolution clinique, la réponse immunitaire et la prise en charge thérapeutique des patients ?

4) Objectifs de la thèse : Comprendre les interactions entre ces deux parasites et leur impact sur le diagnostic, la clinique et les traitements.

Dans ce contexte, il apparaît essentiel d'adopter une approche intégrée. L'objectif de cette thèse est de caractériser les interactions entre *Plasmodium spp.* et *Leishmania spp.* chez l'être humain, ainsi que leurs conséquences sur le plan immunologique, clinique et thérapeutique. Plus spécifiquement, ce travail vise à :

- Décrire les mécanismes d'infection et les caractéristiques biologiques de ces deux parasitoses.
- Analyser les interactions immunologiques en situation de co-infection.
- Etudier l'impact de certaines comorbidités avec cette co-infection.

- Evaluer l'impact clinique et diagnostic de cette co-infection.
- Examiner les implications thérapeutiques, notamment en termes d'efficacité et d'interactions médicamenteuses.
- Explorer les perspectives de recherche et les approches innovantes dans ce domaine.

Pour répondre à ces objectifs, une revue approfondie de la littérature scientifique sera réalisée, en s'appuyant sur les données issues de publications internationales et d'organismes de santé publique.

En définitive, une meilleure compréhension des interactions entre *Plasmodium* et *Leishmania* pourrait permettre d'optimiser la prise en charge des patients co-infectés et de contribuer au développement de stratégies intégrées de lutte contre ces maladies parasitaires. Cette problématique s'inscrit dans une approche globale visant à dépasser une vision cloisonnée des maladies infectieuses pour mieux appréhender la complexité des co-infections en santé mondiale.

Chapitre 1 : Présentation des agents responsables des maladies

Pour introduire le sujet, il est important de préciser que *Leishmania spp.* et *Plasmodium spp.* appartiennent tous deux au groupe des protozoaires, mais relèvent de groupes phylogénétiques distincts : *Plasmodium spp.* appartient aux *Apicomplexa*, tandis que *Leishmania spp.* appartient aux *Kinetoplastida*. Ce sont des micro-organismes unicellulaires eucaryotes, capables de se multiplier au sein de l'hôte humain. Cependant, malgré cette unité taxonomique, ils présentent des caractéristiques biologiques et morphologiques très distinctes, qui conditionnent leurs cycles de vie, leur localisation cellulaire et les réponses immunitaires de l'hôte.⁵

Plasmodium spp. sont des parasites intracellulaires qui ciblent principalement les érythrocytes. Leur cycle chez l'homme comprend une phase hépatique initiale, suivie d'une phase érythrocytaire. Chez l'être humain, les sporozoïtes et les mérozoïtes présentent une mobilité transitoire, mais aucune forme parasitaire n'est flagellée. Les microgamètes mâles flagellés n'apparaissent qu'au sein de l'intestin du moustique. En revanche, *Leishmania spp.* adopte deux formes morphologiques : une forme promastigote flagellée présente dans l'intestin de l'insecte vecteur (phlébotome) et une forme amastigote non flagellée, intracellulaire dans les macrophages de l'hôte humain. Cette spécificité fait de *Leishmania* un parasite des cellules du système macrophagique, contrairement à *Plasmodium* qui infecte des cellules non nucléées.^{6,7}

1) Le paludisme

Les organismes intracellulaires se développent et se multiplient à l'intérieur des cellules hôtes. Une fois leur cycle intracellulaire terminé, ils doivent quitter la cellule. Ce processus est connu sous le nom d'égression. Les parasites responsables du paludisme tout comme d'autres organismes apicomplexes (sporozoaires), sont enfermés dans une membrane vacuolaire parasitophore (PVM) à l'intérieur de la cellule hôte. Ces parasites doivent ensuite franchir à la fois la membrane vacuolaire parasitophore et la membrane de la cellule hôte.

Ce mécanisme a particulièrement été étudié chez *Plasmodium* et *Toxoplasma*. Ce sont deux apicomplexes présentant des similitudes dans ce processus cellulaire mais également des différences importantes. Par exemple, les parasites de *Toxoplasma* semblent constamment prêts à sortir de leur cellule hôte tandis qu'une sortie prématurée est fatale pour *Plasmodium*. Chez celui-ci, l'égression survient dans plusieurs contextes, lors de la libération des mérozoïtes dans le foie et des érythrocytes, chez le moustique, les gamétocytes ingérés

doivent quitter les érythrocytes dans l'intestin moyen avant de se différencier en gamètes. Enfin, au niveau des oocystes fécondés situés à l'interface entre l'intestin moyen et l'hémolymph du moustique pour libérer les sporozoïtes. La différenciation en gamétocytes constitue une étape clé de la transmission, car seules ces formes sexuées peuvent être reprises par le moustique.

Une infection paludique est transmise par des parasites à l'être humain par le biais des piqûres de moustiques anophèles femelles préalablement infectées. Parmi les cinq espèces de *Plasmodium* responsables du paludisme chez l'homme, il existe *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax*. Ce sont les espèces de *P. (Plasmodium)* les plus dangereuses. *P. falciparum* est la cause majeure de décès et prédomine en Afrique. Quant à lui, *Plasmodium vivax* est plus répandu dans les régions hors Afrique subsaharienne. Les autres espèces de *Plasmodium* existantes sont *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale (curtisi et wallikeri)* et *Plasmodium knowlesi*. Ces trois autres formes sont moins fréquentes. Même si *Plasmodium knowlesi* peut provoquer une infection mortelle.

Le cycle de *Plasmodium* est un cycle plutôt complexe. En effet, il est divisé en 2 étapes essentielles au déroulement de celui-ci. Pour commencer il y a une phase asexuée chez l'être humain puis une phase sexuée chez le moustique. D'abord, l'Anophèle femelle pique l'hôte (l'humain par exemple) et lui injecte le parasite (*Plasmodium*) sous forme de sporozoïtes. Les sporozoïtes migrent rapidement vers le foie par voie sanguine. Une fois arrivés dans cet organe, le parasite infecte les hépatocytes, se divise et se différencie en mérozoïtes. Les mérozoïtes ainsi produits envahissent ensuite les érythrocytes. Au cours de ce cycle intra-érythrocytaire, une petite fraction des parasites s'engage dans la gamétocytogénèse, un processus de différenciation qui aboutit à la formation de gamétocytes qui sont la forme sexuée du parasite.⁸ Ce sont donc les gamétocytes et non les mérozoïtes qui vont par la suite être ingérés par un moustique lors d'un nouveau repas sanguin. Une fois dans l'intestin de l'insecte, les gamétocytes mâles et femelles se différencient en gamètes, s'unissent pour former un zygote, puis un ookinète, qui donnera naissance à un oocyste. Celui-ci libère par la suite des sporozoïtes dans les glandes salivaires, qui seront transmis à un nouvel hôte et le cycle recommencera.^{8,9,10}

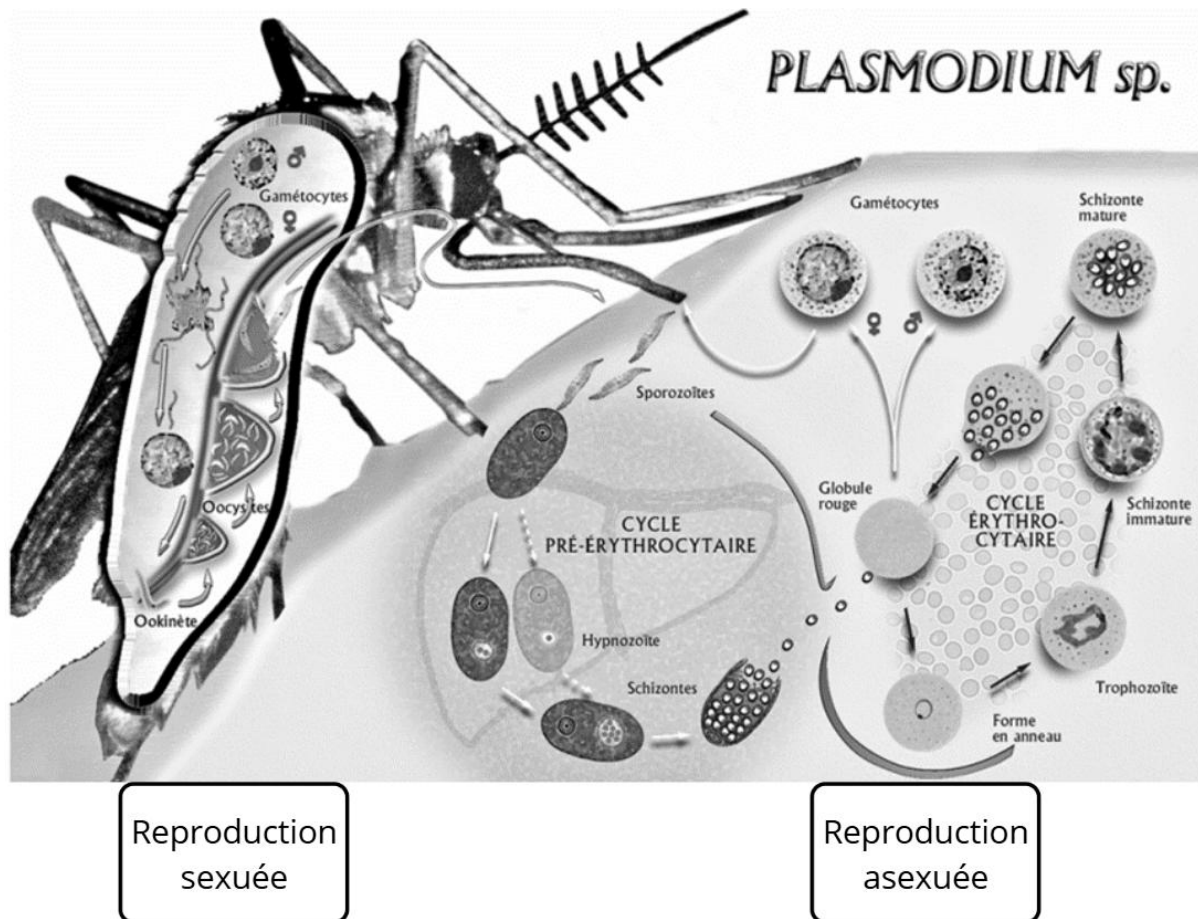


Figure 1 : Cycle biologique de *Plasmodium* spp. montrant l'alternance entre la phase asexuée chez l'hôte humain et la phase sexuée chez le moustique *Anopheles*.⁶

Cette figure illustre le cycle de vie du parasite *Plasmodium*, agent étiologique du paludisme, en mettant en évidence l'alternance entre une reproduction sexuée chez le moustique vecteur et une reproduction asexuée chez l'hôte humain.

Dans la partie gauche, correspondant à la reproduction sexuée, le cycle se déroule au sein du moustique du genre *Anopheles*. La transmission à l'homme intervient lors d'une piqûre ultérieure, au cours de laquelle les sporozoïtes sont inoculés dans la circulation sanguine. La partie droite de la figure illustre le cycle érythrocytaire, correspondant à la reproduction asexuée chez l'homme.

Ainsi, cette figure met en évidence la complexité du cycle de *Plasmodium*, caractérisée par une alternance entre deux hôtes et deux modes de reproduction, conditionnant à la fois la transmission et la pathogénicité du parasite.

1) La phase pré-érythrocytaire (hépatique)

Lors de la piqure d'un moustique infecté, les sporozoïtes sont injectés dans la circulation sanguine de l'hôte humain, puis migrent rapidement vers le foie. Une fois dans les hépatocytes, ils se développent en schizontes qui, une fois à maturité, libèrent des milliers de mérozoïtes. Dans le cas de *Plasmodium vivax* et *Plasmodium ovale*, certains sporozoïtes peuvent rester sous forme dormante (hypnozoïtes) dans le foie, ce qui peut par la suite entraîner des récives. Cette phase hépatique est asymptomatique.

2) La phase érythrocytaire (sanguine)

Les mérozoïtes libérés envahissent les érythrocytes et commencent un cycle asexué. Ce cycle débute par la formation d'un trophozoïte (qui a une forme d'anneau) qui évolue en schizonte immature puis mature. Ce dernier libère de nouveaux mérozoïtes capables d'infecter d'autres globules rouges, favorisant ainsi la parasitémie. Entre temps, une fraction des formes intra-érythrocytaires se différencie en gamétocytes mâles et femelles qui est la forme sexuée du parasite.

3) Phase sexuée (dans le moustique)

Lors d'un repas sanguin, la femelle *Anopheles* absorbe du sang humain et notamment les hématies contenant les gamétocytes. Dans l'intestin du moustique, les gamétocytes se différencient en gamètes qui fusionnent pour former un zygote. Celui-ci devient un ookinète mobile, capable de traverser la paroi intestinale et de se transformer en oocyste, après sa fixation sur l'extérieur de la paroi intestinale. A l'intérieur de l'oocyste, se développent des milliers de sporozoïtes qui, après libération, migrent vers les glandes salivaires du moustique. Les sporozoïtes présents dans les glandes salivaires pourront alors être inoculés à un nouvel hôte lors d'un prochain repas sanguin.¹¹

La transmission de *Plasmodium* d'un humain à un autre se fait donc par l'intermédiaire de l'espèce de moustique appelée anophèle. Au-delà de ce moyen de contamination, elle peut également se faire de manière interhumaine :

- Transmission de la mère à l'enfant : Une femme enceinte infectée peut transmettre le parasite à son enfant par voie transplacentaire.
- Transmission par transfusion sanguine : Le parasite peut être transmis lors d'une transfusion de sang contaminé. C'est pourquoi les personnes revenant d'une zone où circule le paludisme sont temporairement exclues du don du sang.

Seules les femelles anophèles cherchent des repas sanguins pour assurer le développement de leurs œufs. Lors de ces repas, elles peuvent piquer un individu infecté par le paludisme et

ingérer le sang contenant le parasite. Lors de la piqûre d'un autre individu, elles transmettront le parasite à celui-ci.⁹

Les symptômes du paludisme apparaissent généralement entre 10 et 15 jours après la transmission du parasite. Ils débutent souvent par de la fièvre, des frissons et des maux de tête. Chez certaines personnes, notamment celles ayant déjà été exposées à la maladie, les symptômes peuvent être réduits. Cependant, en l'absence de traitement, le paludisme, en particulier celui causé par *Plasmodium falciparum*, peut évoluer rapidement vers des formes graves, mettant en jeu le pronostic vital en seulement 24 heures. Les formes graves incluent une fatigue extrême, des troubles de la conscience, des convulsions, des difficultés respiratoires, des urines foncées ou sanglantes, un ictère (coloration jaune des yeux et de la peau) et des saignements anormaux. Les cas graves nécessitent évidemment une prise en charge médicale immédiate.¹²

La chimioprophylaxie est un élément essentiel de la prévention du paludisme, en complément des mesures de protection contre les piqûres de moustique. C'est une méthode très efficace (90 à 95%) pour prévenir les épisodes de paludisme, à condition que la médication prescrite soit appropriée et soit prise dans le respect des posologies. Les antipaludiques utilisés en chimioprophylaxie ont des modes d'action différents. Aucun d'eux n'empêche l'introduction du parasite dans le sang. La méfloquine et la doxycycline inhibent le développement du parasite dans les globules rouges durant la phase érythrocytaire (après la phase hépatique), supprimant les symptômes cliniques.

L'atovaquone-proguanil atteint le parasite quand il est situé dans le foie en plus d'agir sur la phase érythrocytaire. La primaquine, utilisée plus rarement, possède également une activité sur les formes hépatiques. Cette action hépatique explique qu'une poursuite de la chimioprophylaxie pendant 7 jours après le retour soit suffisante. Du fait qu'aucune chimioprophylaxie ne protège à 100% contre le paludisme, il est important que tout symptôme faisant penser à une infection palustre fasse l'objet d'un diagnostic précis et ce même chez le voyageur ayant bénéficié d'une chimioprophylaxie.¹³

Les principaux médicaments utilisés en chimioprophylaxie sont les suivants :

Molécule	Présentations	Posologies enfant et adulte	Durée, indications, précautions d'emploi et contre-indications
Atovaquone-Proguanil	Comprimé pédiatrique (cp) à 62,5 mg/25 mg Comprimé adulte (cp) à 250 mg/100 mg	Enfant : 5-7 kg : dose équivalente à ½ cp/j (hors autorisation de mise sur le marché (AMM), préparation magistrale nécessaire) 8-11kg : dose équivalente à ¾ cp/j (Hors AMM, préparation magistrale nécessaire) 11-21kg : 1 cp/j 21-31kg : 2 cp/j 31-40 kg : 3 cp/j >40kg : 1 cp/j Adulte : 1 cp/j	À prendre au cours d'un repas ou avec une boisson lactée, à heure fixe. Début du traitement : 24 à 48 h avant le jour d'entrée dans la zone à risque ou le jour d'entrée selon les indications du fabricant À prendre pendant le séjour et 1 semaine après le départ de la zone de transmission du paludisme La restriction de son utilisation au-delà de 3 mois a été levée Peut être envisagé, si nécessaire, chez la femme enceinte Effets indésirables : Augmentation de l'INR* pour les patients sous AVK** Contre-indications : Insuffisance rénale sévère
Chloroquine			N'est plus recommandée
Doxycycline	Comprimé à 50 mg Comprimé à 100 mg Comprimé sécable à 100 mg	Enfant : > 8ans et <40 kg : 50 mg/j >8 ans et >40kg : 100 mg/j Adulte : 100 mg/j	À prendre pendant le repas du soir au moins 1 heure avant le coucher, la veille du départ, pendant le séjour et 4 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme Contre-indications : grossesse, allaitement, âge inférieur à 8 ans
Méfloquine	Comprimé sécable à 250 mg	Enfant : 5mg/kg/semaine 5-14 kg :5 mg/kg/semaine, (environ 1/8 cp/semaine), (dosage hors AMM)	À prendre 10 jours avant le départ pendant le séjour et jusqu'à 3 semaines après le départ de la zone de transmission du paludisme pour les sujets n'ayant jamais pris de méfloquine, afin de vérifier l'absence d'effets secondaires lors de la deuxième prise, soit 3 jours avant l'entrée dans la zone à risque.

		15-19kg : ¼ cp/semaine 19-30kg : ½ cp/semaine 30-45kg : ¾ cp/semaine >45 kg : 1 cp/semaine Adulte : 1 cp/semaine	Contre-indications : antécédent de convulsions, de troubles neuropsychiques, insuffisance hépatique sévère, traitement concomitant par l'acide valproïque La fréquence des EIG (Effets Indésirables Graves) justifie de n'envisager la primo-prescription qu'en dernière intention Déconseillé en cas de pratique de la plongée Pas de contre-indication liée à la grossesse
--	--	---	--

*Avant l'âge de 6 ans pour des raisons pratiques, il peut être nécessaire d'écraser les comprimés.

**L'INR est un examen utilisé pour contrôler l'efficacité des médicaments Anti Vitamine K (AVK)

Tableau 1: Médicaments utilisables pour la chimioprophylaxie du paludisme chez l'enfant et l'adulte, « Paludisme-Prévention » Institut Pasteur de Lille, Extrait des recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique – 2022.¹⁴

Ce tableau synthétise les principales options de chimioprophylaxie du paludisme, en précisant les formes disponibles, les posologies selon le poids et l'âge, ainsi que les modalités d'administration et les principales contre-indications.

L'atovaquone-proguanil est largement utilisée en raison de sa bonne tolérance et de sa simplicité de prise quotidienne, avec un schéma court après le retour de voyage. La doxycycline constitue une alternative efficace, mais son utilisation est limitée par ses contre-indications, notamment chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans. La méfloquine, administrée de façon hebdomadaire, présente l'avantage d'une prise espacée mais son utilisation est restreinte par le risque d'effets indésirables neuropsychiques. Enfin, la chloroquine n'est plus recommandée en raison des résistances parasitaires. Le choix du traitement prophylactique doit être individualisé en fonction des caractéristiques du patient et du contexte d'exposition.

Lorsqu'elle est correctement prescrite et suivie, la chimioprophylaxie réduit fortement le risque de paludisme, sans toutefois garantir une protection complète.

Le choix d'une CPAP (Chimio prophylaxie antipaludique) doit tenir compte de plusieurs facteurs :

- L'âge et le poids du voyageur : Certaines CPAP sont contre-indiquées en fonction de l'âge et aucun médicament n'est autorisé en dessous de 10 kg ; sauf avec une prescription hors AMM (autorisation de mise sur le marché).
- L'état de santé : Des conditions comme la grossesse, l'épilepsie, la dépression, les troubles psychologiques ou l'insuffisance rénale peuvent empêcher l'utilisation de certaines CPAP.
- Les interactions médicamenteuses : Avant toute prescription, il est essentiel de vérifier la compatibilité avec d'autres traitements comme les cardiotropes, les anticoagulants, les antibiotiques, les antirétroviraux et les hormones thyroïdiennes.
- Une intolérance passée : Si le voyageur a déjà eu des effets indésirables avec une CPAP lors d'un précédent séjour, cela doit être pris en compte.
- L'observance du traitement : La régularité de la prise peut être un défi, notamment chez les jeunes enfants pour qui la forme galénique n'est pas toujours adaptée.
- Les contraintes financières : Le coût du traitement peut constituer un frein majeur à une bonne observance.
- L'épidémiologie des résistances : Il est crucial de considérer la résistance aux antipaludiques dans la zone concernée.

A noter que la présence d'un déficit en déshydrogénase glucose-6-phosphate (G6PD) ne constitue pas une contre-indication aux chimio prophylaxies actuellement prescrites en France.

14

La chimio prophylaxie vise majoritairement à prévenir le risque de paludisme à *Plasmodium falciparum* en Afrique, en Amérique et dans les forêts d'Asie. La chloroquine n'est plus recommandée en France pour la chimio prophylaxie antipalustre. Les antipaludiques ne sont délivrés que sur ordonnance. Il est important de consulter un médecin ou un spécialiste en médecine des voyages pour obtenir la chimio prophylaxie la plus adaptée à la situation personnelle et à la destination géographique. En effet, les recommandations sont susceptibles d'évoluer dans le temps en fonction des résistances.

Il est également crucial de se protéger contre les piqûres de moustiques, non seulement pour éviter les effets indésirables liés aux piqûres, mais aussi pour prévenir dans le cas présent les infections transmises par ces insectes (comme la dengue ou le paludisme). Ces maladies sont particulièrement présentes dans les zones tropicales et subtropicales, où les conditions sont idéales pour le développement des moustiques vecteurs. En particulier, dans le cas du

paludisme, les *anophèles* femelles piquent principalement entre le coucher et le lever du soleil, rendant la protection contre ces insectes encore plus essentielle pendant les heures de la soirée et de la nuit.

Pour assurer une protection optimale, voici les principales recommandations :

1) Application de répulsifs sur la peau

Une des méthodes les plus efficaces pour éviter les piqûres de moustiques est l'application de manière régulière de produits répulsifs sur les parties du corps exposées. Ces répulsifs aussi appelés « insectifuges » ou « *repellents* », contiennent des substances actives comme le DEET (N,N-diéthyl-m-toluamide), qui repoussent les moustiques et autres insectes. Leur utilisation doit être faite dès le coucher du soleil car c'est à ce moment que l'activité des moustiques à activité nocturne augmente. Il est donc essentiel d'en appliquer sur toutes les zones découvertes du corps, y compris le visage et sur les zones qui pourraient être exposées lors des mouvements (chevilles, bras...). La durée d'efficacité varie entre 2 à 5 heures selon la concentration du produit en DEET et la température ambiante. En effet, en milieu chaud et humide, il peut être nécessaire de réappliquer le répulsif fréquemment, en particulier après avoir transpiré ou pris une douche. Ces produits peuvent être dangereux s'ils sont ingérés ou entrent en contact avec les muqueuses buccales ou oculaires. Il est donc important de les appliquer avec précaution. L'imprégnation artisanale des vêtements ou des textiles n'est plus recommandée par la haute autorité de santé (HAS) pour des problèmes de toxicité environnementale et un mauvais rapport bénéfice/risque. Cependant les moustiquaires pré-imprégnées industriellement restent recommandées.

Age	Max applications per day	DEET* ¹	Picaridin	PMDRBO	IR3535 ²
6 months-walking age	1	10-30%	-	20-30%	20%
Walking age-24 months	2	10-30%	-	20-30%	20%
24 months-12 years	2	20-30%	20-30%	20-30%	20-35%
> 12 years	3	20-50%	20-30%	20-30%	20-35%

* In case of exposure to anopheles vectors of *Plasmodium*, agents of malaria, the minimum efficient concentration of DEET is 30%.

Tableau 2 : Concentrations recommandées des principaux répulsifs cutanés à utiliser contre le moustique *Anopheles* selon l'âge.¹⁵

La figure présente les concentrations recommandées des principaux répulsifs cutanés selon l'âge, ainsi que le nombre maximal d'applications quotidiennes. Chez les nourrissons âgés de

6 mois à l'âge de la marche, une seule application par jour est autorisée, avec des concentrations de 10 à 30% pour le DEET et de 20 % pour l'IR3535 (butylacétylaminopropanoate d'éthyle). La picardipine n'est pas recommandée dans cette tranche d'âge. Entre l'âge de la marche et 24 mois, deux applications quotidiennes peuvent être réalisées, avec les mêmes concentrations. A partir de 24 mois et jusqu'à 12 ans, la picardipine peut être utilisée à une concentration de 20 à 30%, tandis que les concentrations de DEET, de PMDRBO (P-Menthane-3,8-diol) et d'IR3535 restent comprises respectivement entre 20 et 30%, 20 et 30% et 20 et 35%. Chez les sujets de plus de 12 ans, jusqu'à trois applications quotidiennes sont possibles, et la concentration maximale de DEET peut être augmentée jusqu'à 50%.

La note associée à la figure souligne qu'en cas d'exposition aux *anophèles*, la concentration minimale efficace de DEET doit être de 30 %. Cette recommandation reflète la nécessité d'une protection renforcée dans les zones d'endémie palustre, où des concentrations plus faibles pourraient être insuffisantes pour prévenir les piqûres de moustiques infectés.¹⁵

2) Utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide

Une autre mesure de protection jugée primordiale est l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides. En effet, dormir sous une moustiquaire imprégnée de perméthrine est l'un des moyens les plus sûrs pour se protéger contre les piqûres de moustiques pendant la nuit. Cela permet de réduire considérablement les risques de piqûres. Bien sûr, pour garantir une protection optimale, il est essentiel de vérifier l'état de la moustiquaire pour s'assurer qu'elle n'est pas déchirée. De plus, il faut faire attention à bien l'installer correctement, c'est-à-dire en bordant les bords sous le matelas ou en s'assurant qu'ils touchent le sol pour empêcher l'insecte de pénétrer à l'intérieur. Ces moustiquaires imprégnées peuvent être achetées en pharmacie ou dans des magasins spécialisés en article de voyage. Il est également possible de les imprégner soi-même à l'aide de kits d'imprégnation disponibles dans le commerce. L'efficacité de l'imprégnation peut durer entre 6 à 8 mois, mais il est recommandé de vérifier régulièrement l'état de la moustiquaire et de la réimprégner ou de la changer au moindre doute.

3) Utilisation d'insecticides dans l'environnement

Pour renforcer la protection à l'intérieur de la maison, même dans des pièces climatisées, il est conseillé d'utiliser un diffuseur électrique d'insecticide. Même si la climatisation reste, en abaissant la température de l'air, un moyen de diminution de l'activité des moustiques car cela abaisse la température de l'air, elle ne les empêche pas de piquer. Le diffuseur libère des substances répulsives dans l'air, créant ainsi une barrière invisible contre ces insectes. Il est

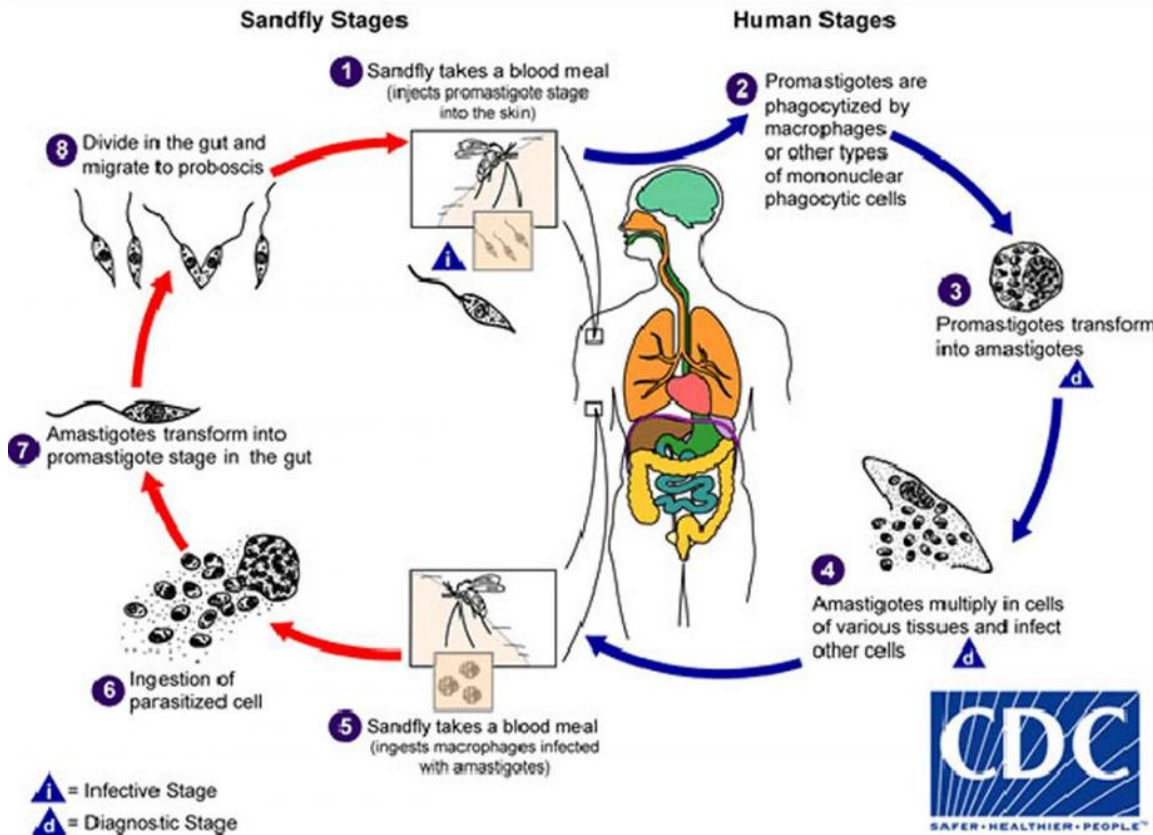
donc important de choisir des produits compatibles avec les prises électriques locales ou d'apporter un adaptateur de prise électrique. A l'extérieur, une autre option est l'utilisation de tortillons de pyrèthre, il s'agit d'un insecticide d'origine végétale qui peut être brûlé pour éloigner les moustiques. Ce produit est majoritairement utilisé dans les zones publiques extérieures ou lors de rassemblements en plein air.

4) Mesures complémentaires pour limiter les foyers de moustiques

Au-delà des précédentes mesures vues, il est important de réduire les foyers de reproduction des moustiques. Cela se traduit par les endroits où l'eau stagne comme des récipients vides, des vieux pneus ou des pots de fleurs non drainés. La gestion de l'environnement est cruciale pour limiter la propagation des maladies vectorielles.¹⁶

II) La leishmaniose

Les Leishmanies, responsables des différentes formes de la leishmaniose sont transmises à l'humain par le biais de la piqûre d'un phlébotome femelle infecté cherchant à réaliser un repas sanguin. Ces parasites, sous leur forme flagellée appelée « promastigote » sont injectés dans le derme de l'hôte mammifère (incluant l'humain). Une fois dans l'organisme, ils sont rapidement capturés par les macrophages où ils se transforment en « amastigote », une forme non flagellée et qui se développe exclusivement à l'intérieur des cellules. Ces macrophages infectés peuvent migrer vers divers tissus et organes. En fonction des caractéristiques propres de l'hôte et l'espèce de leishmanie, cette infection peut entraîner une gamme variée de symptômes spécifiques à la maladie.¹⁷



Cycle de vie de *Leishmania*



1. La leishmaniose est transmise par la morsure de phlébotomes femelles infectées. Lors d'un repas de sang, les phlébotomes injectent des promastigotes métacycliques (stade infectieux) par leur trompe.
2. Les promastigotes sont phagocytés par les macrophages et d'autres cellules phagocytaires mononucléées.
3. Dans ces cellules, les promastigotes se transforment en amastigotes (stade tissulaire).
4. Les amastigotes se multiplient par simple division et infectent d'autres cellules phagocytaires mononucléées.
- 5-6. Lors d'un repas de sang sur un hôte infecté, les phlébotomes s'infectent en ingérant des macrophages infectés par des amastigotes.
7. Dans l'intestin moyen des phlébotomes, les amastigotes se transforment en promastigotes.
8. Là, ils se multiplient, se développent et migrent vers la trompe.

Image from the Centers for Disease Control and Prevention, Global Health, Division of Parasitic Diseases and Malaria.

Figure 2: Cycle infectieux de Leishmania spp. chez le phlébotome et l'hôte mammifère, Image des Centers for Disease Control and Prevention, Global Health, Division of Parasitic Diseases and Malaria (Centres américains pour le contrôle et la prévention des maladies, Santé mondiale, Division des maladies parasitaires et Paludisme).¹⁸

Les Leishmanioses se manifestent sous différentes formes cliniques regroupées principalement en trois catégories :

- La leishmaniose cutanée : Cette forme est généralement bénigne mais est la plus répandue. Elle se manifeste par des lésions ulcérées ou recouvertes de croûtes qui sont parfois en grand nombre. Ces lésions apparaissent sur les zones exposées du corps et guérissent généralement de manière spontanée mais laissent, par contre, des cicatrices permanentes.
- La leishmaniose cutanéomuqueuse : Chez certaines espèces, la leishmaniose cutanée peut évoluer vers une forme cutanéomuqueuse. Cette forme est caractérisée par la destruction des muqueuses ORL, plus spécifiquement celles de la bouche, du nez et de la gorge. Une autre présentation, plus rare, est la leishmaniose cutanée diffuse, associée à de multiples lésions disséminées.
- La leishmaniose viscérale : C'est la forme la plus grave de cette infection. Elle se traduit par une fièvre importante et persistante, une anémie, une perte de poids marquée, une hypertrophie du foie ainsi que de la rate et des ganglions lymphatiques. Sans traitement, cette forme de leishmaniose est généralement mortelle.¹⁷

Concernant la chimioprophylaxie primaire, aucune molécule n'est actuellement recommandée contre la leishmaniose, y compris pour les patients immunodéprimés. En effet, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) déconseille explicitement toute prophylaxie primaire, suggérant uniquement une surveillance clinique rapprochée pour dépister toute évolution vers une infection active.¹⁹ La chimioprophylaxie anti-leishmaniose est principalement utilisée chez les patients immunodéprimés, en particulier ceux atteints par le VIH, afin de prévenir les rechutes de leishmaniose viscérale. La prophylaxie secondaire est recommandée chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/ μ L.^{3,20}

Elle est généralement maintenue jusqu'à ce que l'immunité du patient soit restaurée pendant au moins 6 mois. Plusieurs options médicamenteuses sont disponibles pour la prophylaxie secondaire. En effet, il est possible d'utiliser de l'amphotéricine B liposomale, de la pentamidine ou de l'antimoniote de méglumine.²¹

Le choix du médicament dépend de divers facteurs tels que la tolérance du patient et la disponibilité du produit. Même si les modalités et la durée exactes de la prophylaxie secondaire ne sont pas parfaitement codifiées, cette dernière s'est avérée efficace pour prévenir les rechutes chez les patients immunodéprimés. La prophylaxie est généralement poursuivie jusqu'à ce que le taux de lymphocyte CD4 du patient reste supérieur à 200/ μ l pendant plus de 6 mois.²⁰

Il est donc important de noter que la chimioprophylaxie n'est pas la même pour le paludisme que pour la leishmaniose. A ce jour, il n'existe aucune chimioprophylaxie ni vaccin pour la leishmaniose. En l'absence de solution médicale préventive, la protection repose sur la mise en place de mesures visant à éviter les piqûres du vecteur faisant partie de la famille des phlébotomes. Ces moucheron sont de très petite taille et principalement actifs à la tombée du jour et durant la nuit (comme les *anophèles*). Il est intéressant aussi de noter qu'en Amérique du Sud, leur comportement peut différer : le cycle de piqûre peut également se dérouler en journée, ce qui augmente ainsi les fenêtres d'exposition pour les populations locales et les voyageurs.

Parmi les méthodes de protection les plus efficaces, il y a l'application d'insecticides contenant du DEET de la même manière que pour prévenir le paludisme. De la même manière, on peut également porter des vêtements longs et couvrants pour compléter cette protection. Cela agit comme une barrière physique contre les piqûres. Idéalement, ces vêtements devraient être confectionnés dans des tissus épais et également traités avec des insecticides comme la perméthrine pour renforcer l'efficacité de cette barrière.

Par ailleurs, l'usage de moustiquaires constitue une autre mesure incontournable. En effet, les phlébotomes sont plus petits que les moustiques classiques (comme les *anophèles*). Les moustiquaires conventionnelles utilisées pour la prévention du paludisme ne sont pas adaptées. Pour pallier cette faiblesse, il est recommandé d'utiliser des moustiquaires imprégnées de perméthrine. Des modèles dotés de mailles extra-fines, spécialement conçus pour empêcher le passage des phlébotomes, sont également disponibles et offrent une protection optimale.

Malgré leur appartenance commune aux protozoaires, *Plasmodium spp.* et *Leishmania spp.* diffèrent profondément par leur tropisme cellulaire, leur cycle biologique, leur mode de transmission et les mécanismes immunitaires qu'ils induisent. *Plasmodium spp.* infecte principalement les hépatocytes puis les érythrocytes, tandis que *Leishmania spp.* se développe au sein des macrophages. Ces différences conditionnent non seulement la

physiopathologie propre à chaque infection, mais également les modalités potentielles d'interaction lors d'une co-infection.

Enfin, comme pour le paludisme, il est conseillé d'agir sur l'environnement afin de réduire la densité des vecteurs autour des habitations. Cela passe par l'application régulière d'insecticides appropriés aux abords du logement, conformément aux protocoles établis par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Des mesures complémentaires peuvent être prises telles que l'élimination des gîtes potentiels des insectes (amas de végétation, débris organiques humides), et contribuent à limiter leur prolifération.²²

Chapitre 2 : Interactions entre protozoaires et immunologie de la co-infection paludisme-leishmaniose

I) Interaction entre *Plasmodium* et *Leishmania*

Le paludisme et la leishmaniose sont deux parasitoses qui coexistent dans de nombreuses régions tropicales. Cette co-infection peut modifier la manière dont l'hôte interagit avec chaque parasite et donc influencer sur l'évolution des deux maladies. Cette étude a pour objectif de comprendre si et comment cette co-infection peut affecter les résultats cliniques, les profils de cytokines (Th1/Th2) et les populations de lymphocytes B et T CD4/CD8 observés lors d'une infection unique.

L'infection simultanée des deux parasitoses est un phénomène complexe. En effet, elle engendre des interactions immunologiques qui peuvent modifier le cours de ces 2 maladies. Cette influence peut être expliquée par la manière dont le système immunitaire répond aux infections, en particulier par l'équilibre entre les réponses Th1 et Th2, ainsi que par la dynamique du recrutement et de l'activation des lymphocytes T (CD4+ et CD8+) et la production des différentes cytokines. Il est donc crucial de mieux appréhender l'impact de cette co-infection. Dans un premier temps, il est important de comprendre les réponses immunitaires induites par chaque parasite avant d'explorer la réponse immunitaire de la co-infection.

1) La réponse immunitaire face au paludisme

Lorsqu'un individu est infecté par le paludisme, le système immunitaire développe deux phases principales de réaction :

A) La phase pré-érythrocytaire

Lorsque des sporozoïtes de *Plasmodium* sont injectés par un anophèle femelle lors d'un repas sanguin (1), ils rencontrent immédiatement la réponse immunitaire innée, la première ligne de défense du système immunitaire. Des macrophages dermiques et des cellules dendritiques détectent les motifs moléculaires du parasite via des récepteurs de reconnaissance de forme (PRR) tel que TLR2 (Récepteur de type Toll 2) déclenchant un remodelage rapide du microenvironnement local (2). Cette activation induit de nombreuses cytokines pro-inflammatoires notamment IL-6 (Interleukine-6), TNF- α (Facteur de Nécrose Tumorale alpha) et IFN- γ (Interféron gamma) qui vont éliminer au mieux les sporozoïtes de *Plasmodium*. (3) L'IL-12 apparaît également comme un acteur clé, particulièrement dans le recrutement et l'activation des lymphocytes NK (Natural Killer) et les lymphocytes T CD8+. ²³ En effet, chez la

souris immunisée et exposée à des sporozoïtes, les macrophages hépatiques induisent significativement la synthèse d'IL-12 par les cellules dendritiques, ce qui limite la charge parasitaire hépatique ultérieure.²⁴

Les sporozoïtes qui échappent à cette première phase de contrôle immunitaire (4) parviennent à infecter les hépatocytes. Une fois les hépatocytes infectés (5), la réponse immunitaire adaptative est déclenchée. Les lymphocytes T CD8⁺ sont activés par la présentation d'antigènes parasitaires via le CMH-I (Complexe majeur d'histocompatibilité de type I) à la surface des hépatocytes infectés (grâce aux épitopes de *Plasmodium*). Ce qui déclenche leur différenciation en cellules effectrices cytolytiques. (6) En parallèle, les lymphocytes B produisent des anticorps contre la protéine circumsporozoïte (CSP) de *Plasmodium* (7). Cela permet d'empêcher l'infection de nouvelles cellules hépatiques. Cette phase, bien que rapide (2 à 10 jours en moyenne selon l'espèce de *Plasmodium*), est souvent insuffisante pour éliminer complètement le parasite. En effet, celui-ci réussit à échapper à la défense immunitaire.

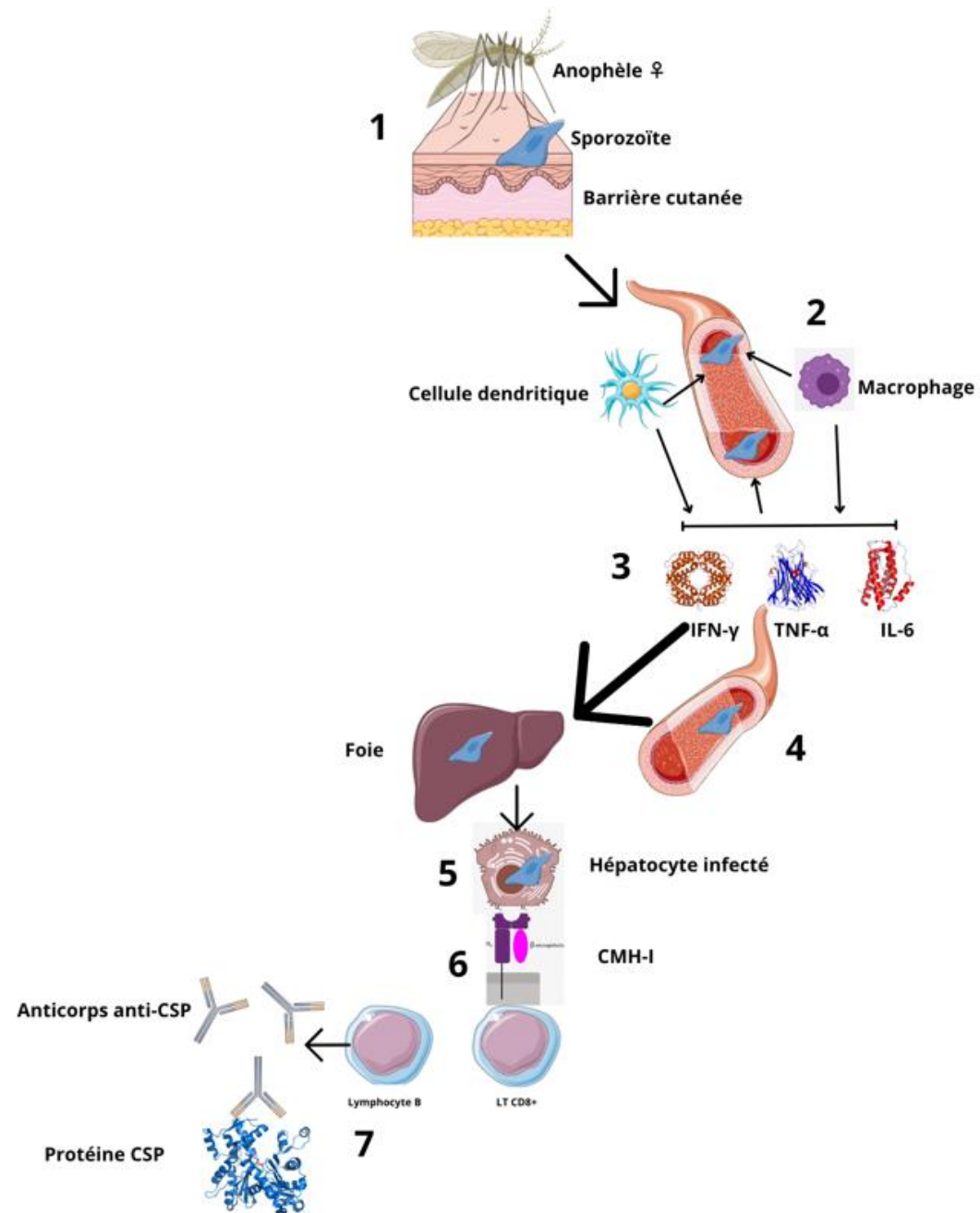


Figure 3 : Schéma détaillant la phase pré-érythrocytaire (hépatique) chez un individu infecté par *Plasmodium spp.*

Les sporozoïtes de *Plasmodium* sont détectés par les cellules dendritiques et les macrophages, déclenchant une réponse inflammatoire locale (IL-6, TNF- α et IFN- γ). Les hépatocytes infectés échappant à cette réponse inflammatoire déclenchent la production d'anticorps anti-CSP par les lymphocytes B et sont éliminés par les lymphocytes T CD8+.

B) La phase érythrocytaire

Lors de cette phase, les globules rouges sont infectés puisque les mérozoïtes, résultant de la phase hépatique, sont libérés dans la circulation sanguine (1). Les macrophages de la rate et du foie (cellules de Kupffer) phagocytent certains globules rouges infectés mais ce n'est pas suffisant (2). Par conséquent, les cellules NK produisent de l'IFN- γ pour activer les macrophages et limiter la multiplication du parasite dans l'organisme (3). La réponse immunitaire adaptative s'intensifie par la suite grâce à l'activation des lymphocytes T CD4+ qui favorisent la réponse humorale et renforcent l'action des macrophages (4). Les lymphocytes B sécrètent des anticorps spécifiques qui ciblent les protéines de surface des mérozoïtes et des globules rouges infectés ce qui facilite leur destruction (5). De plus, les lymphocytes T CD8+ jouent surtout un rôle au cours de la phase hépatique en détruisant les hépatocytes infectés. Lors de la phase érythrocytaire, la protection repose principalement sur les macrophages, les cellules NK, les lymphocytes T CD4+ et les anticorps dirigés contre les mérozoïtes et les érythrocytes infectés (6).²⁵

Toutefois, *Plasmodium* utilise une stratégie d'évasion redoutable. La variation génétique des protéines *PfEMP1* (Protéines membranaires érythrocytaires 1 de *Plasmodium falciparum*) présentes en surface des globules rouges infectés lui permet d'échapper à la détection du système immunitaire (7).²⁶

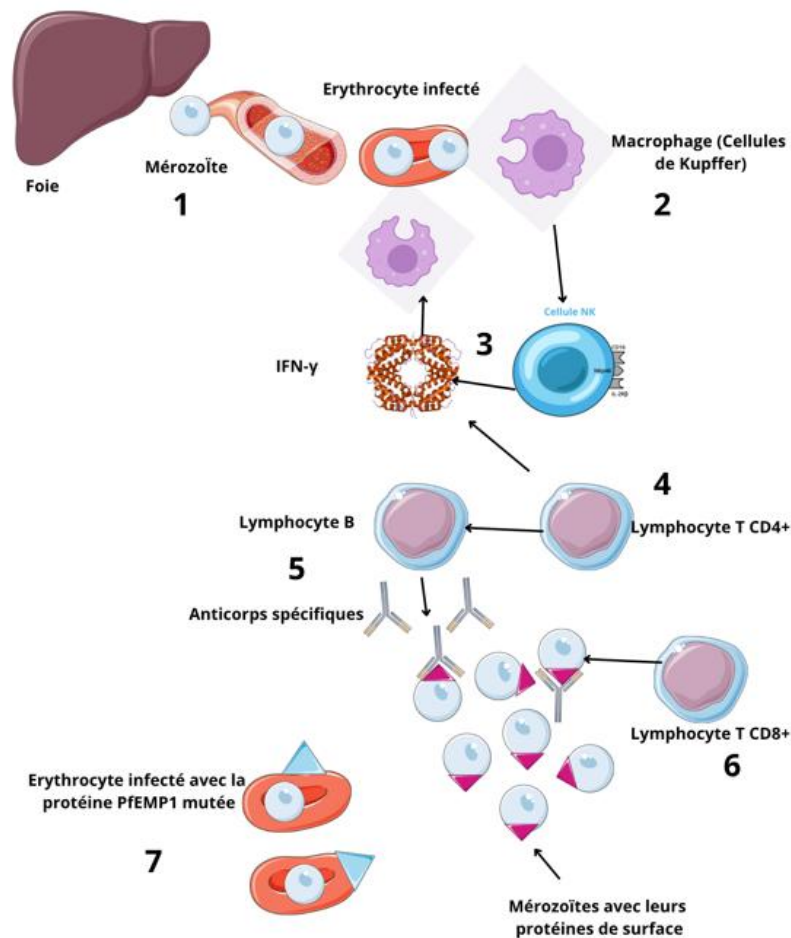


Figure 4 : Schéma expliquant la phase érythrocytaire (hépatique) chez un individu infecté par *Plasmodium*.

Cette figure montre que les mérozoïtes infectent les érythrocytes, activant les cellules NK et les lymphocytes T CD4 + et CD8+. Ces lymphocytes tentent d'éliminer les mérozoïtes soit grâce à des anticorps spécifiques (pour les lymphocytes B), soit par cytotoxicité (pour les lymphocytes T CD8+). Les érythrocytes infectés avec une mutation sur la protéine *PfEMP1* échappent à ce mécanisme d'élimination.

La réponse immunitaire face à *Plasmodium* débute généralement par une polarisation de type Th1. Elle se caractérise par la production d'IL-12, de TNF-α et d'IFN-γ. Toutefois, au cours de l'infection, une réponse régulatrice impliquant notamment l'IL-10 et parfois des cytokines de type Th2 se met en place afin de limiter les lésions inflammatoires. Bien que la réponse immunitaire contre le paludisme soit sophistiquée et puissante, elle est incomplète. Le parasite utilise des stratégies pour contourner les défenses immunitaires de l'hôte, ce qui explique pourquoi il est difficile de développer un vaccin efficace contre cette maladie.

2) La réponse immunitaire face à la leishmaniose

Lorsqu'un phlébotome porteur du parasite *Leishmania* pique un être humain, il transmet les promastigotes qui sont la forme mobile extracellulaire du parasite. Dès l'entrée des promastigotes dans l'organisme, ces derniers sont rapidement détectés par plusieurs acteurs clés de l'immunité innée comme les cellules dendritiques, les macrophages, les polynucléaires neutrophiles. Une fois détectés, une réponse inflammatoire locale est mise en place.

Les polynucléaires neutrophiles sont parmi les premières cellules à phagocyter les promastigotes. Cependant, au lieu d'éliminer efficacement les parasites *Leishmania*, ces cellules peuvent entrer en apoptose prématurée. Les promastigotes de *Leishmania* retardent transitoirement la fusion phagolysosomale, puis se différencient en amastigotes capables de survivre dans la vacuole acide du macrophage. Les macrophages possèdent des récepteurs de type *Toll* (principalement TLR-2 et TLR-4), qui permettent de reconnaître des motifs moléculaires du parasite. Cette interaction stimule la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine 12 (IL-12) et TNF- α qui participent à l'activation de la réponse immunitaire initiale. A l'intérieur des macrophages, les promastigotes entament une transformation en amastigote, une forme non mobile adaptée à la vie intracellulaire. Cette forme est capable de se reproduire au sein des phagocytes. La forme amastigote de *Leishmania* étant acidophile, elle résiste et s'adapte à l'environnement acide de la vacuole parasitophore. Ce qui lui permet donc d'échapper aux processus de dégradation à l'intérieur des vacuoles parasitophores dans le macrophage.

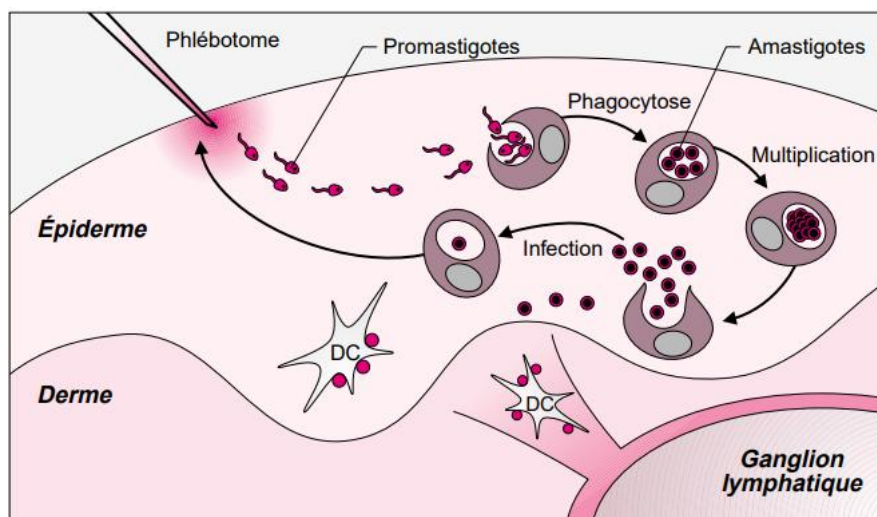


Figure 5 : Les premières étapes de l'invasion de *Leishmania*.²⁷

« Cette figure représente l'invasion des macrophages par les promastigotes, leur métamorphose en amastigotes, et la capture des leishmanies ou de leurs antigènes par les cellules dendritiques (DC). La capture des leishmanies par les cellules dendritiques induit leur

maturation et leur migration vers le ganglion lymphatique drainant le site de l'infection. »
D'après Immunity against Leishmania écrit par Christophe Felippi, Laurent Malherbe, Valérie Julia et Nicolas Glaichenhaus. ²⁷

Le parasite a développé des stratégies sophistiquées pour échapper à la destruction au sein du macrophage :

- **Inhibition du burst oxydatif** : *Leishmania* est capable de bloquer la production de radicaux libres, notamment l'oxyde nitrique (NO) et les espèces réactives de l'oxygène (ROS), ce qui empêche le macrophage d'exercer ses mécanismes de défense.
- **Perturbation du phagolysosome** : Le parasite empêche la fusion entre le phagosome (là où est le parasite) et le lysosome (où sont les enzymes digestives), ce qui lui permet de survivre et de proliférer à l'intérieur du macrophage sans être digéré.

²⁷

L'évolution de la leishmaniose dépend amplement du type de réponse immunitaire adaptative mise en place par l'hôte infecté. Deux profils antagonistes s'opposent :

a) Réponse de type Th1

Cette réponse est dite protectrice contre *Leishmania* car lors de celle-ci, les cellules dendritiques présentent les antigènes du parasite aux lymphocytes T CD4⁺ via les molécules du CMH II (1). Les lymphocytes TCD4⁺, en adoptant un profil Th1, sécrètent des cytokines telles que l'IFN- γ et le TNF- α (2). Ces médiateurs activent fortement les macrophages qui sont alors capables d'éliminer les amastigotes en produisant un burst oxydatif puissant grâce à la libération de dérivés nitrés toxiques pour le parasite (3). De plus, les LT CD8⁺ empêchent le parasite de se disséminer dans l'organisme en détruisant les macrophages infectés (4). On qualifie cette phase immunitaire de guérison.²⁷

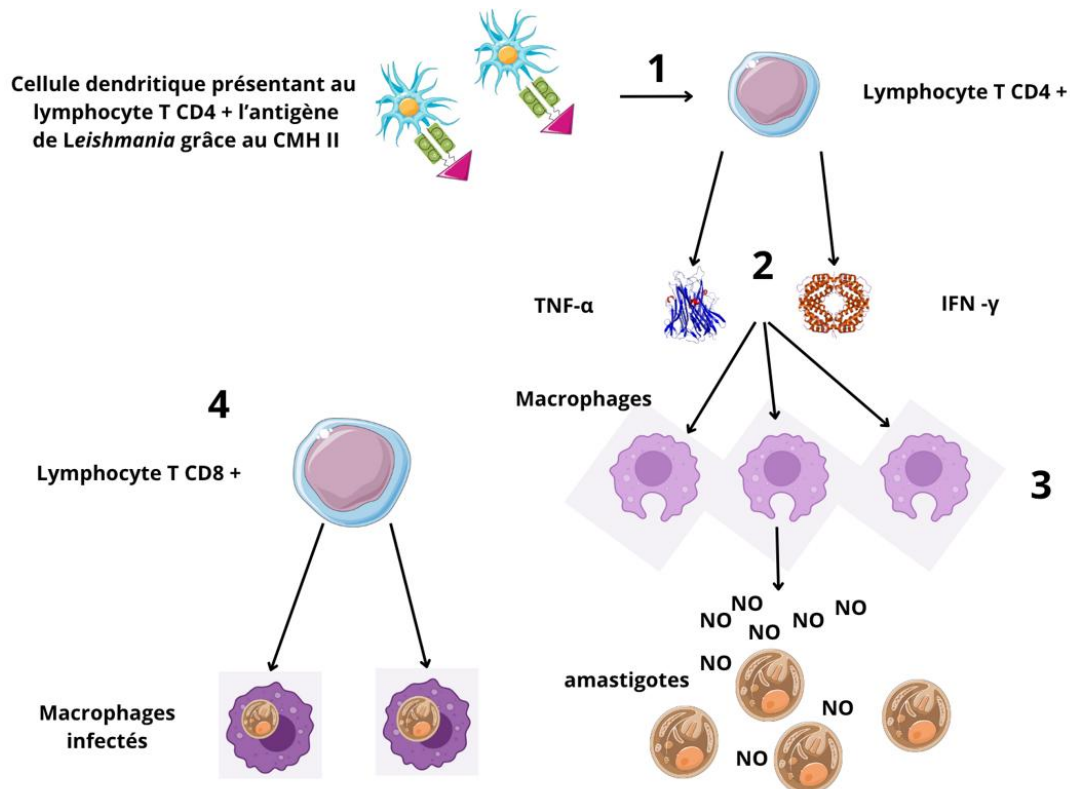


Figure 6: Schéma décrivant la réponse immunitaire de type Th1 chez un individu infecté par *Leishmania*.

Les cellules dendritiques présentent aux lymphocytes T CD4 + l'antigène de *Leishmania* grâce au CMH II. Ces lymphocytes vont alors produire des cytokines (IFN-γ et TNF-α) permettant d'activer les macrophages qui élimineront les amastigotes de *Leishmania* grâce à la production de monoxyde d'azote (NO) et d'espèces réactives de l'oxygène. En parallèle, les lymphocytes T CD8+ élimineront les macrophages infectés par les amastigotes infectés par le parasite.

b) Réponse Th2

Si la réponse immunitaire tend vers un profil Th2, on dit qu'elle est non protectrice. En effet les LT CD4 + produisent des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4, l'IL-10 et le TGF-β (1). Ces cytokines sont responsables d'une baisse de l'activité des macrophages, bloquant ainsi leur capacité à détruire le parasite (2). Cette orientation vers un profil Th2 permet au parasite de survivre et de se multiplier. La grande production d'anticorps s'avère inefficace car le parasite se situe essentiellement à l'intérieur des macrophages et non en extracellulaire. Une réponse Th2 dominée par l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13 inhibe l'activation macrophagique et favorise la persistance intracellulaire de *Leishmania*.²⁷

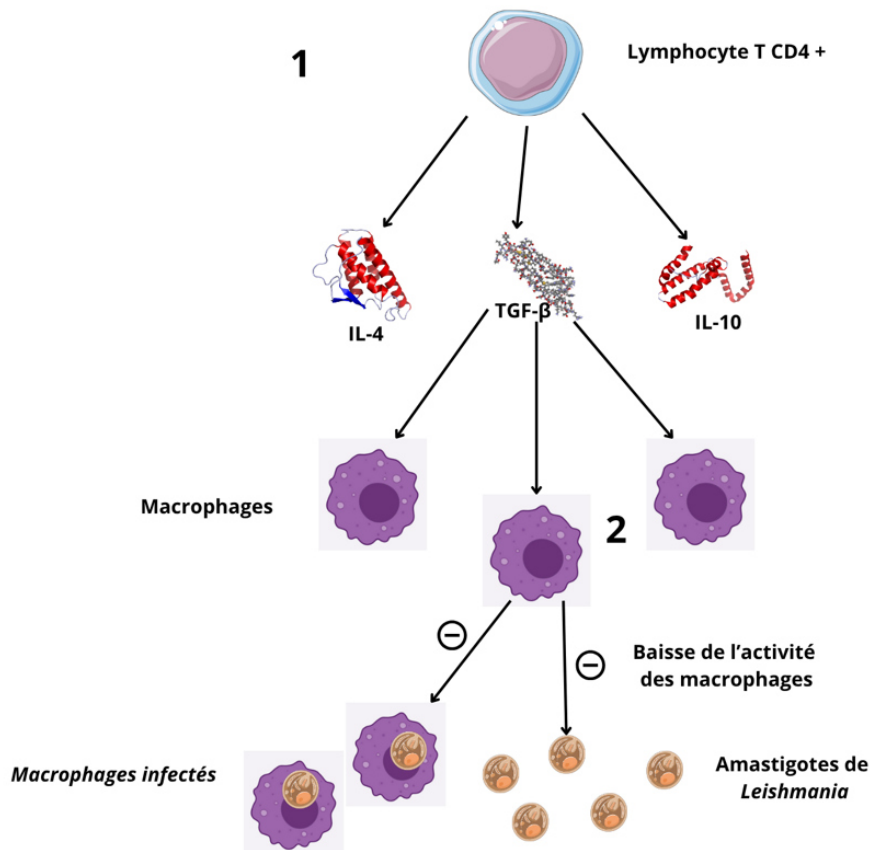


Figure 7 : Schéma décrivant la réponse immunitaire de type Th2 chez un individu infecté par *Leishmania*.

Les lymphocytes T CD4⁺ produisent des cytokines anti-inflammatoires (l'IL 4, l'IL 10 et le TGF- β = facteur de croissance transformant- β). Ces médiateurs de l'inflammation réduisent l'activité des macrophages, limitant l'élimination du parasite. Cela permet donc au parasite (sous sa forme amastigote) de survivre et d'échapper aux anticorps car ils se cachent à l'intérieur des macrophages inactivés.

La polarisation de la réponse immunitaire vers un profil Th1 ou Th2 face à *Leishmania* dépend de plusieurs facteurs interagissant entre eux :

- **L'espèce de *Leishmania*** : Certaines espèces induisent plus fréquemment une réponse Th1 (par exemple *Leishmania major* dans les infections contrôlées) D'autres, comme *Leishmania donovani* ou *Leishmania infantum*, responsables de la leishmaniose viscérale, peuvent inhiber la réponse Th1 et favoriser une réponse Th2 ou même provoquer une immunosuppression globale.^{28,29}
- **Le patrimoine génétique de l'hôte infecté** : Certaines souches de souris (exemple :BALB/c) ont une prédisposition génétique à développer une réponse Th2,

ce qui les rend d'avantage sensibles à *Leishmania major*. D'autres souches (exemple : C57BL/6) développent une réponse Th1 efficace et sont donc plus résistantes à *Leishmania*.³⁰ Chez l'humain, des polymorphismes dans certains gènes (IL-12 et IFN- γ) influencent aussi cette orientation.³¹

Un polymorphisme du gène IFN- γ , situé à la position +874 A/T, a été associé à une plus grande susceptibilité à la leishmaniose cutanée à *Leishmania major*. Le variant « T » favorise une production élevée d'IFN- γ , tandis que le variant « A » est lié à une production plus faible et à un risque plus élevé d'aggravation de la maladie.³¹ Des polymorphismes du gène IFN- γ , comme le variant +874 A/T, ont également été associés à une susceptibilité accrue au paludisme sévère, en modulant la production de cette cytokine clé.³²

D'autres paramètres influencent également la réponse immunitaire :

- **Le microenvironnement immunitaire initial :** Les premières cellules présentatrices d'antigènes (macrophages et cellules dendritiques) et les signaux qu'elles produisent (IL-12, IL-10, IL-4...) jouent un rôle clé. En effet, IL-12 oriente vers une réponse Th1 (production d'IFN- γ). A l'inverse IL-4 et IL-13 favorisent une réponse Th2, inhibent l'activation macrophagique et favorisent la persistance du parasite, surtout dans les modèles BALB/c.³⁰
- **La charge parasitaire et la voie d'infection :** Une charge parasitaire élevée ou une infection systémique peut déséquilibrer la réponse immunitaire Th1 et la faire varier vers une réponse Th2 voire mener à une anergie immunitaire. La manière dont le parasite va pénétrer dans l'organisme de l'hôte (piqûre naturelle par un phlébotome ou une injection expérimentale) peut aussi influencer le profil immunitaire, notamment l'effet du microenvironnement de signalisation initial des cellules présentatrices d'antigène.³³

3) Effet de la co-infection sur les réponses immunitaires

La réponse immunitaire de l'hôte face aux infections par *Plasmodium* et *Leishmania* repose sur l'activation coordonnée de l'immunité innée et adaptative. Ces mécanismes peuvent être altérés et perturbés par le fait que chaque parasite module différemment les défenses immunitaires de l'hôte infecté.

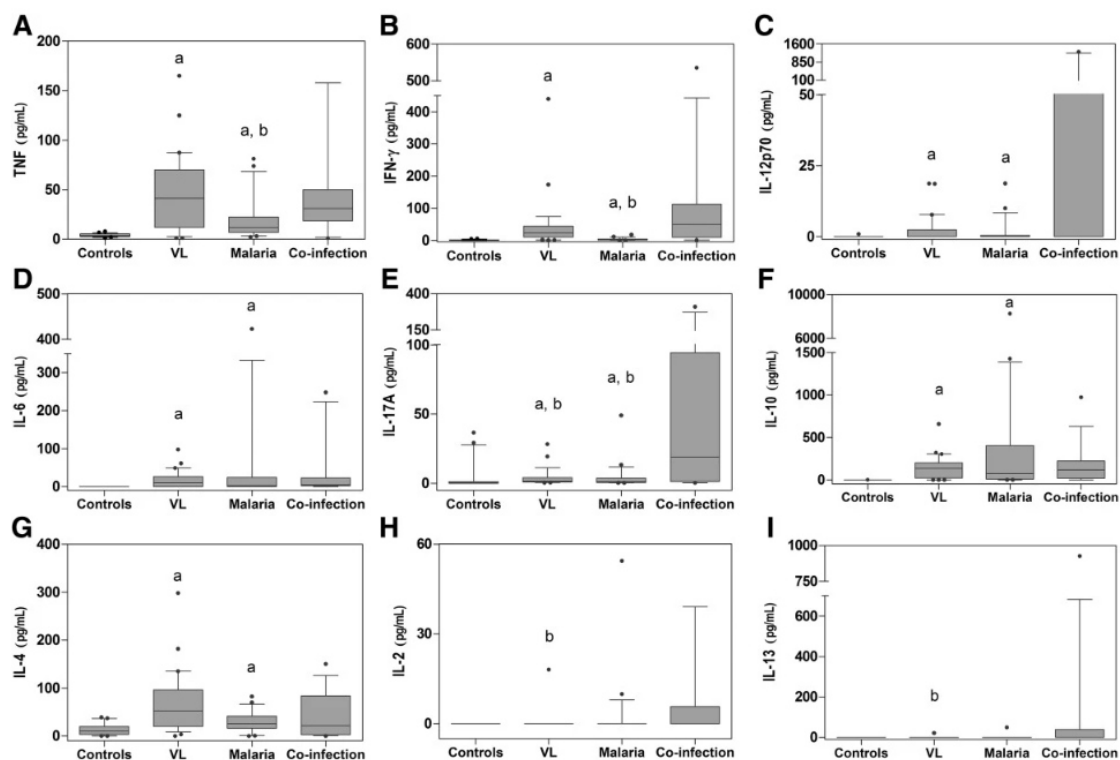
L'effet de la co-infection chez le même hôte sur la réponse immunitaire provoquée a été évalué par Pinna et al.. Des souris BALB/c ont été infectées par *L. amazonensis* et *P. yoelii* ou *L.*

braziliensis et *P. yoelii*, ce qui a réduit les taux sériques des cytokines IFN- γ , TNF- α , IL-6 et IL-10 induites par *Plasmodium*.³⁴

Chez l'homme, des données issues de patients soudanais co-infectés indiquent une réponse Th1/pro-inflammatoire exacerbée, ce qui pourrait être protecteur vis-à-vis de l'infection à *Leishmania*, mais potentiellement délétère pour le paludisme. Une réponse immunitaire pro-inflammatoire de type 1 aide au contrôle parasitaire pour lutter contre une infection à *Plasmodium*, mais son intensité et sa durée doivent être finement régulées : une production excessive de cytokines pro-inflammatoires, associée à une diminution des cytokines régulatrices comme l'IL-10, est un acteur reconnu de formes sévères de paludisme, en contribuant à l'inflammation systémique et à la dysfonction tissulaire. Concernant l'impact clinique de la co-infection, les résultats expérimentaux suggèrent que l'influence sur la gravité du paludisme dépend de l'espèce de *Leishmania* impliquée. Par exemple : la co-infection avec *L. amazonensis* peut augmenter la parasitémie, la durée d'infection ainsi que la mortalité dans ce modèle murin. Ce qui indique une aggravation potentielle du paludisme dans certaines circonstances de co-infection.³⁴

Parallèlement, dans certains cas de co-infections, l'aggravation des lésions de *Leishmania* est atténuée chez les animaux co-infectés, suggérant que le profil immunitaire induit pourrait réduire la gravité locale de la leishmaniose tout en influençant négativement le contrôle de *Plasmodium*. Ainsi, le déséquilibre de l'immunité pro-inflammatoire et régulatrice observé en présence de deux parasites peut conduire à une évolution plus sévère du paludisme en perturbant les mécanismes qui équilibrent efficacité antiparasitaire et limitation des dommages à l'hôte.^{4,34}

Une étude menée sur des patients naturellement co-infectés par *Leishmania donovani* et *Plasmodium falciparum* a révélé une polarisation immunitaire pro-inflammatoire marquée par des concentrations élevées d'IFN- γ , de TNF- α et d'IL-2, comparativement aux mono-infections.³⁵



(A-I) Cytokines d'individus sains (Contrôles) et de patients atteints de VL et/ou de paludisme. Les taux de cytokines dans chaque groupe (voir le fichier supplémentaire 1 pour des données détaillées) sont indiqués sous forme d'écart médian et interquartile (encadré), avec 10^{ème} et 90^{ème} percentiles (moustaches). Les lettres (a) et (b) au-dessus de la boîte à moustaches indiquent des différences statistiquement significatives ($P < 0,05$) par rapport aux témoins sains et aux patients co-infectés, respectivement.

Figure 8 : Cytokines provenant de sujets sains (témoins) et de patients atteints de LV et / ou de paludisme. « Les taux de cytokines dans chaque groupe sont présentés sous forme de médiane et d'écart interquartile (encadré), avec les 10^{ème} et 90^{ème} percentiles (moustaches). Les lettres (a) et (b) au-dessus du diagramme en boîte indiquent des différences statistiquement significatives ($p < 0,05$) par rapport aux témoins sains et aux patients co-infectés, respectivement. » d'après Erika van den Bogaart, Al-Badawi A Talha, Masja Straetemans, Pètra F Mens, Emily R Adams, Martin P Grobusch, Bakri Y M Nour et Henk DFH Schallig.³⁵

Cette figure présente les concentrations plasmatiques de différentes cytokines mesurées chez quatre groupes d'individus : des témoins sains (contrôles), des patients atteints de leishmaniose viscérale, des patients atteints de paludisme, et des patients co-infectés par ces deux pathologies. Les données sont représentées sous forme de boîte à moustaches, indiquant la médiane, les quartiles et les valeurs extrêmes, tandis que les lettres (a) et (b) signalent des différences statistiquement significatives ($P < 0,05$) par rapport aux contrôles et aux patients co-infectés, respectivement.

Les panneaux de A à I illustrent respectivement les niveaux de différentes cytokines impliquées dans la réponse immunitaire. Les cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α (A) et l'IFN-

γ (B) montrent une augmentation notable chez les patients atteints de leishmaniose viscérale, avec des valeurs également élevées mais plus variables chez les patients co-infectés. Les patients atteints de paludisme présentent globalement des niveaux intermédiaires.

L'IL-12p70, cytokine clé dans l'activation de la réponse de type Th1, apparaît fortement augmentée chez les patients co-infectés, suggérant une stimulation immunitaire accrue dans ce contexte. En parallèle, l'IL-6 (D), autre cytokine pro-inflammatoire, est significativement élevée chez les patients atteints de leishmaniose viscérale, avec une variabilité importante dans les autres groupes.

Les cytokines associées aux réponses adaptatives montrent également des profils distincts. L'IL-17A est particulièrement augmentée chez les patients co-infectés, ce qui pourrait refléter une activation de la réponse de type Th17 dans les situations de co-infection. L'IL-10 (F), cytokine anti-inflammatoire, est élevée chez les patients atteints de paludisme et de leishmaniose viscérale, traduisant un mécanisme de régulation de l'inflammation.

L'IL-4 (G), typiquement associée à une réponse Th2, est augmentée chez les patients atteints de leishmaniose viscérale et de paludisme, tandis que l'IL-2 (H) montre une élévation plus modérée, principalement chez les patients atteints de leishmaniose viscérale. Enfin, l'IL-13 (I) est globalement faible dans tous les groupes, bien qu'une légère augmentation soit observée chez les patients co-infectés.

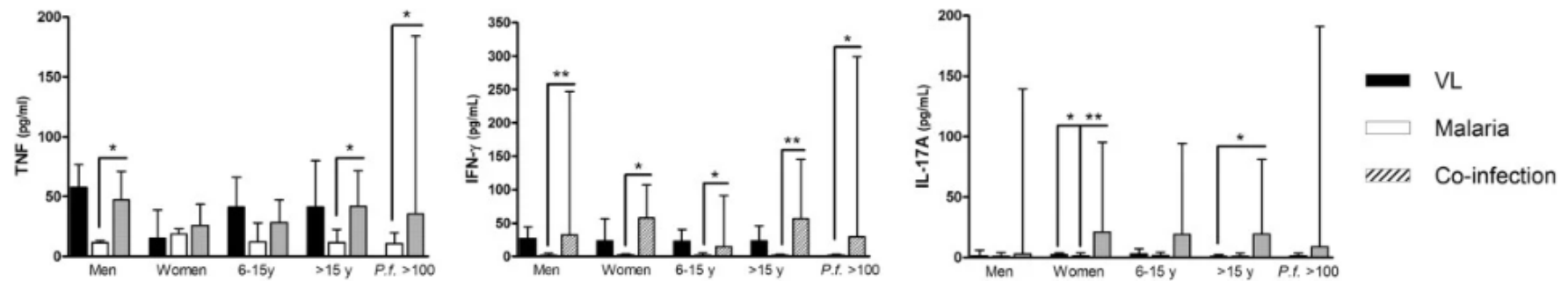
Dans l'ensemble, cette figure met en évidence des profils immunitaires distincts selon les conditions pathologiques, avec une activation marquée des réponses pro-inflammatoires et régulatrices chez les patients atteints de leishmaniose viscérale et de paludisme, et une modulation spécifique de ces réponses en situation de co-infection.

Il est important de noter que sur ce diagramme (Figure 10), IL-17A est significativement surreprésentée chez les sujets co-infectés, suggérant une synergie immunitaire entre les deux infections. Cette cytokine, produite notamment par les cellules Th17, est associée à une immunité protectrice dans les infections viscérales (LV) chez l'homme et dans les modèles murins. IL-12p70, IL-2 sont également des cytokines élevées dans une situation de co-infections.³⁵

Les polynucléaires neutrophiles constituent les premières cellules recrutées au site d'inoculation de *Leishmania*. En plus de la phagocytose, ils peuvent éliminer les pathogènes par un mécanisme appelé NETose, caractérisé par la libération de Neutrophil Extracellular Traps (NETs). Ces structures, constituées d'ADN décondensé associé à des histones et à des

protéines antimicrobiennes telles que l'élastase neutrophile et la myéloperoxydase, permettent de piéger les parasites et de limiter leur dissémination.

Toutefois, *Leishmania* a développé plusieurs stratégies d'échappement à cette réponse immunitaire. Certaines espèces sont capables de résister à l'action des NETs ou de les dégrader grâce à des nucléases, favorisant ainsi leur survie. Par ailleurs, le parasite interfère avec le système du complément. Le métalloprotéase de surface GP63 clive notamment le composant C3b en iC3b, limitant la formation du complexe d'attaque membranaire tout en facilitant l'opsonisation du parasite et son internalisation par les macrophages via les récepteurs du complément (CR3). Ce mécanisme permet à *Leishmania* d'utiliser le système du complément à son avantage en favorisant une entrée discrète dans sa cellule hôte, tout en limitant une réponse inflammatoire excessive.^{169, 170}



Cytokines de patients atteints de LV et/ou de paludisme appariées selon le sexe, l'âge et la parasitémie à *P. falciparum*. Les taux de cytokines dans chaque groupe sont indiqués sous forme d'écart médian et interquartile. $P < 0,05^*$; $P < 0,01^{**}$. 6-15 ans = 6-15 ans ; >15 ans = âge >15 ans ; *P.f.* >100 = parasitémie de *P. falciparum* >100 parasites/ μ L.

Figure 9 : Cytokines de patients atteints de LV et/ ou de paludisme appariés selon le sexe, l'âge et la parasitémie à *P. falciparum* . « Les taux de cytokines dans chaque groupe sont présentés sous forme de médiane et d'écart interquartile. $P < 0,05^*$; $P < 0,01^{**}$. 6-15 ans = âge 6-15 ans ; > 15 ans = âge > 15 ans ; $Pf > 100$ = parasitémie à *P. falciparum* > 100 parasites/ μ L. » d'après Erika van den Bogaart, Al-Badawi A Talha, Masja Straetemans, Pètra F Mens, Emily R Adams, martin P Grobusch, Bakri Y M Nour et Henk DFH Schallig.³⁵

Cette figure illustre les concentrations de cytokines plasmatiques chez les patients atteints de leishmaniose viscérale, de paludisme ou présentant une co-infection, en fonction du sexe, de l'âge et du niveau de parasitémie à *Plasmodium falciparum*. Les résultats sont exprimés sous forme de moyennes accompagnées de l'écart médian et de l'intervalle interquartile, et les différences statistiquement significatives sont indiqués par des astérisques ($*P < 0,05$; $** < 0,01$).

Le premier graphique présente les niveaux de TNF- α . Une augmentation significative est observée chez les hommes atteints de leishmaniose viscérale par rapport aux autres groupes, suggérant une réponse pro-inflammatoire plus marquée selon le sexe. Cette tendance est moins proposée chez les femmes et varie selon les classes d'âge. Par ailleurs, les individus présentant une parasitémie élevée (> 100 parasites/ μ L) montrent une élévation importante du TNF- α , en particulier dans les cas de co-infection, indiquant une association entre charge parasitaire et intensité de la réponse inflammatoire.

Le deuxième graphique montre les concentrations d'IFN- γ . Cette cytokine, impliquée dans l'immunité cellulaire de type Th1, est significativement augmentée chez les hommes atteints de paludisme, ainsi que chez les patients présentant une parasitémie élevée. Des différences de 15 ans, ce qui pourrait refléter une modulation de la réponse immunitaire acquise avec l'âge ou l'exposition répétée au parasite.

Le troisième graphique concerne l'IL-17A, cytokine caractéristique de la réponse de type Th17. Les résultats indiquent une augmentation significative chez les femmes, en particulier dans les groupes atteints de leishmaniose viscérale de co-infection. Les variations selon l'âge sont moins marquées, bien qu'une tendance à l'augmentation soit observée chez les sujets plus âgés. En revanche, la parasitémie élevée semble associée à une augmentation modérée mais variable de cette cytokine.

Dans l'ensemble, cette figure met en évidence l'influence conjointe du sexe, de l'âge et de la charge parasitaire sur la production de cytokines au cours d'une infection par *Leishmania* et de *Plasmodium*. Ces résultats soulignent l'hétérogénéité de la réponse immunitaire en fonction

des caractéristiques individuelles et des paramètres d'infection, notamment dans le contexte de co-infection.

Les patients co-infectés de cette étude présentent une augmentation significative des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN- γ et IL-17A), particulièrement en cas de parasitémie élevée à *Plasmodium falciparum*. Ce profil traduit une amplification de la réponse immunitaire inflammatoire systémique suggérant une interaction synergique délétère entre la leishmaniose viscérale et le paludisme. Cette hyperactivation immunitaire pourrait contribuer à une aggravation clinique chez les patients soudanais co-infectés.³⁵

La co-infection par *Plasmodium* et *Leishmania* donne lieu à des interactions immunologiques complexes qui modifient la progression et la sévérité des deux maladies.

a) Modulation de la parasitémie palustre et de la charge parasitaire

Une étude a été réalisée sur des souris pour analyser la parasitémie d'un individu co-infecté. Les parasites *Plasmodium yoelii* 17XNL au stade sanguin ont provoqué une infection palustre chez l'ensemble des souris BALB/c, aussi bien dans le groupe infecté uniquement par *Plasmodium yoelii* (Py) que dans le groupe co-infecté par *Leishmania Braziliensis* (Lb+Py) ou *Leishmania amazonensis* (La+PY). Le pic de parasitémie palustre est survenu entre le 10^e et le 17^e jour post-infection (Figure 12 A et C). Dans le groupe infecté uniquement par *Plasmodium yoelii*, aucun parasite n'a été détecté dans les frottis sanguins au-delà de 23 jours post infection. L'étude a également évalué la charge parasitaire de *Leishmania* chez les souris co-infectées, mais les résultats ne montrent pas de différence significative par rapport aux souris mono-infectées.

La parasitémie palustre moyenne enregistrée chez les souris co-infectées par Lb.+ Py. était globalement inférieure à celle observée dans le groupe infecté par Py. seul. Les différences statistiquement significatives relevées à certains jours suggèrent que la co-infection par Lb. exercerait un effet protecteur contre la progression du paludisme sans qu'il y ait toutefois de modification pour la survie des animaux(Figure 11A et B).

En revanche, la co-infection par *Leishmania amazonensis* semble aggraver le paludisme aigu (Figure 11C). Dans le groupe La.+Py., la mortalité a été plus élevée que dans le groupe infecté uniquement par Py. ou par La. (Figure 11D). Ces souris présentaient une parasitémie plus importante dès le 5^{ème} jour, ainsi qu'une durée prolongée d'infection à *Plasmodium yoelii*, restant avec ce parasite 8 jours de plus que les souris infectées par Py. seul (Figure 11C). Le

niveau plus élevé de parasitémie dans ce groupe paraît être associé à une réduction de la survie.

Quatre semaines après l'infection par *Plasmodium yoelii* 17XNL, 30% des souris co-infectées par *La+Py* étaient mortes, alors que le groupe infecté uniquement par *Py.* ou *La.* montrait une survie de 100%(Figure 11B,D).³⁴

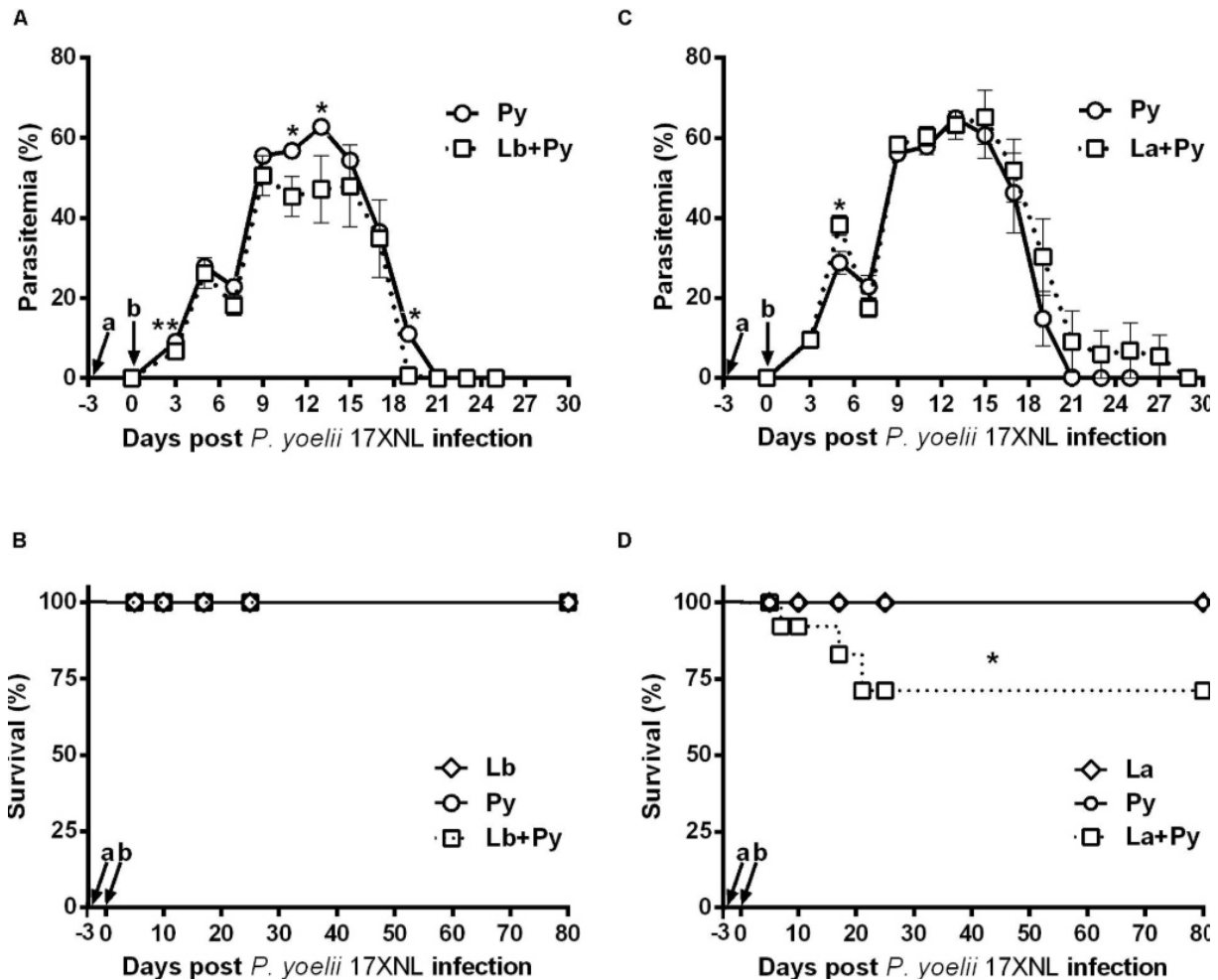


Figure 10: « Parasitémie et taux de survie des souris BALB/c infectées par la souche non létale de *P. yoelii* 17XNL au stade sanguin et co-infectées par *Leishmania* spp. et *P. yoelii* 17XNL. (A, C) Parasitémie du paludisme chez les souris infectées par *P. yoelii* (Py) et chez les souris co-infectées par *L. braziliensis*/*P. yoelii* (Lb+Py) (A) ou par *L. amazonensis*/*P. yoelii* (La+Py) (C). (B, D) Comparaison du taux de survie chez les souris infectées par Py et co-infectées par Lb+Py (B) ou La+Py (D). Les résultats de parasitémie sont exprimés par la moyenne $\pm$ SEM d'au moins 10 souris par groupe. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les groupes infectés par Py et co-infectés. Les taux de survie ont été comparés par le test de Mantel-Cox. * $p < 0,05$ et ** $p < 0,01$, respectivement. Les flèches indiquent le moment de l'infection par *Leishmania* (a) et *P. yoelii* (b). »³⁴

La figure 12 présente l'évolution de la parasitémie et de la survie chez des souris infectées par *Plasmodium yoelii* 17XNL (Py), seules ou en co-infection avec deux espèces de *Leishmania* : *L. braziliensis* (Lb) et *L. amazonensis* (La).

Dans le panneau A, la parasitémie augmente progressivement après l'infection par *Plasmodium yoelii*, atteignant un pic aux alentours des jours 12-15. Chez les souris co-infectées (Lb+Py), la parasitémie est globalement plus faible ou retardée par rapport au groupe

Py seul, notamment aux phases précoces et au pic. La décroissance de la parasitémie semble également plus rapide dans le groupe co-infecté. La présence de *Leishmania braziliensis* pourrait induire une réponse immunitaire (probablement de type Th1) limitant la multiplication du parasite palustre.

Le panneau B montre que tous les groupes présentent une survie de 100% indépendamment de l'infection ou de la co-infection. Dans ce modèle non létal de *Plasmodium yoelii* 17XNL, la co-infection avec *Leishmania braziliensis* n'altère pas la survie, malgré son effet modulateur sur la parasitémie.

Dans le panneau C, la dynamique de la parasitémie est différente. Les souris co-infectées (La+Py) présentent une parasitémie similaire voire légèrement plus élevée que les souris infectées par Py seul, en particulier au pic parasitaire. La clairance du parasite semble retardée chez les souris co-infectées. Contrairement à *Leishmania braziliensis*, *Leishmania amazonensis* pourrait moduler la réponse immunitaire vers un profil moins efficace contre le paludisme (par exemple une réponse Th2 ou immunorégulatrice), favorisant ainsi la persistance du parasite.

Le panneau D montre une différence notable. Les souris Py seules conservent une survie de 100% alors que les souris co-infectées (La+Py) présentent une diminution significative de la survie (environ 70%). La co-infection avec *L. amazonensis* aggrave l'issue clinique, suggérant une interaction délétère entre les deux parasites. Cette augmentation de la mortalité pourrait être liée à une immunodépression ou à une dérégulation de la réponse inflammatoire.

Ces résultats mettent en évidence que l'impact d'une co-infection leishmaniose/paludisme dépend fortement de l'espèce de *Leishmania* impliquée :

- *Leishmania braziliensis* exerce un effet protecteur partiel en réduisant la parasitémie sans affecter la survie.
- *Leishmania amazonensis* induit au contraire un effet délétère, avec une parasitémie prolongée et une augmentation de la mortalité

Ces observations soutiennent l'hypothèse que les interactions immunitaires lors de co-infections parasitaires sont spécifiques des espèces pouvant modifier significativement l'évolution du paludisme, ce qui est particulièrement pertinent dans les zones d'endémie où ces infections coexistent.

b) Une anémie aggravée

Les deux agents infectieux, *Plasmodium* (durant la phase sanguine de son cycle biologique) et *Leishmania* (en particulier *L. donovani* et *L. infantum* en forme viscérale) provoquent chacun des atteintes hématologiques sévères par des mécanismes partiellement distincts mais convergents. Lors d'une co-infection par ces deux parasites, ces mécanismes se potentialisent et augmentent le risque d'anémie sévère et d'autres complications.

Les mécanismes principalement responsables de l'anémie aggravée sont les suivants :

- **Hémolyse** : *Plasmodium* détruit directement les érythrocytes parasités au cours du cycle intra-érythrocytaire. Il existe aussi une clairance accrue d'érythrocytes non parasités (opsonisation, stress oxydatif) qui majorent la perte globulaire. Cette hémolyse aiguë est un moteur majeur de l'anémie paludique.³⁶
- **Hypersplénisme et séquestration** : L'activation splénique (hypertrophie/hypersplénisme) entraînée par l'infection palustre provoque un accroissement de la destruction et de la séquestration des globules rouges et plaquettes, aggravant la baisse de l'hémoglobine.³⁷ La Leishmaniose viscérale contribue aussi à l'anémie par hypersplénisme (séquestration des globules rouges dans la rate hypertrophiée) et par suppression médullaire directe, en infectant les précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse.³⁸
- **Dysérythropoïèse et suppression médullaire** : Outre la perte érythrocytaire, le paludisme induit une altération de l'érythropoïèse, réponse insuffisante de la moelle osseuse face à l'anémie. La leishmaniose viscérale peut directement toucher la moelle, perturber l'hématopoïèse et conduire à une suppression médullaire entraînant une baisse de la production des lignées sanguines. Lors d'une co-infection par ces deux parasites, la combinaison d'une perte accrue de globules rouges (hémolyse, hypersplénisme) et d'une production diminuée (dysérythropoïèse, suppression médullaire) aggrave fortement l'anémie.³⁹
- **Inflammation systémique et perturbation du métabolisme du fer** : Les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IFN- γ) induisent l'expression d'hépcidine, hormone régulatrice du fer, qui séquestre le fer dans les macrophages et réduit sa disponibilité

sérique pour l'érythropoïèse. En cas de co-infection, l'activation inflammatoire conjointe favorise la surexpression d'hépcidine et l'aggravation de l'anémie.⁴⁰

4) Immunité post exposition

Lors d'une infection par *Plasmodium*, les anticorps produits post-exposition peuvent neutraliser les parasites sanguins libres. Les formes intracellulaires (merozoïtes ou sporozoïtes infectant les hépatocytes) échappent à la plupart des anticorps, nécessitant une immunité cellulaire coordonnée pour une réponse plus efficace. *Leishmania* vit à l'intérieur des macrophages, cachée de l'environnement extracellulaire où les anticorps peuvent agir efficacement.^{41,42}

La co-infection de ces deux parasites représente un défi majeur pour l'immunité de l'hôte ainsi que la gestion des patients, notamment en raison des effets complexes que ces 2 parasites exercent sur le système immunitaire. Ces infections interagissent de manière à moduler les réponses immunitaires de l'hôte de façon distincte.

Chez les patients soudanais co-infectés par *Leishmania donovani* et *Plasmodium falciparum*, plusieurs études ont mis en évidence une polarisation de la réponse immunitaire vers un profil Th1 pro-inflammatoire, caractérisé par une augmentation de cytokines telles que l'IFN- γ et le TNF- α . Cette réponse Th1 est classiquement associée au contrôle de l'infection par *Leishmania*, car elle favorise l'activation des macrophages et la destruction intracellulaire du parasite. Dans ce contexte, l'infection par *Leishmania* pourrait agir comme un stimulus immunitaire pré-activant la réponse cellulaire, ce qui pourrait contribuer à une meilleure tolérance ou à une réduction de la parasitémie palustre observée chez certains patients co-infectés. Toutefois, concernant le paludisme, une production excessive de cytokines pro-inflammatoires est également impliquée dans la physiopathologie des formes sévères, notamment par l'induction d'une inflammation systémique et de lésions tissulaires. Ainsi, bien que la réponse Th1 exacerbée puisse être bénéfique pour le contrôle de la leishmaniose, son impact exact sur la gravité du paludisme reste incertain et nécessite d'être clarifié. L'état actuel des connaissances révèle un aspect soit « protecteur », soit « non néfaste » de la co-infection de ces deux parasitoses. Les patients infectés par *Leishmania donovani* et *Plasmodium falciparum* présentent des concentrations moins importantes de *P.f.* que ceux mono-infectés par *P.f.* seul.³⁵

Les interactions immunitaires entre *Plasmodium* et *Leishmania* apparaissent particulièrement complexes et dépendent de nombreux paramètres, notamment des espèces impliquées, de la charge parasitaire et du profil immunitaire de l'hôte. La co-infection tend globalement à amplifier les réponses pro-inflammatoires de type Th1/Th17, ce qui peut améliorer le contrôle de *Leishmania* mais également majorer la sévérité du paludisme. Les conséquences cliniques les plus importantes incluent une augmentation de la parasitémie, une mortalité plus élevée dans certains modèles et une aggravation de l'anémie.

La compréhension approfondie de ces interactions immunitaires pourrait ainsi constituer un levier essentiel pour développer de nouveaux traitements plus ciblés. De telles avancées permettraient non seulement d'améliorer la prise en charge clinique de patients co-infectés, mais aussi de concevoir des stratégies de prévention plus efficaces contre ces infections multiples, réduisant ainsi les risques de complications graves et de morbidité associée.⁴

Chapitre 3 : Facteurs environnementaux et socio-économiques favorisant la co-infection

Les premières mentions de co-infections naturelles impliquant les parasites responsables du paludisme et de la leishmaniose remontent aux années 1930 et 1940, marquant les prémices d'une problématique encore méconnue à l'époque. L'une des premières études majeures ayant documenté ce phénomène fut réalisée par Henderson et ses collaborateurs entre 1933 et 1936 dans une province du Soudan, région alors fortement endémique pour ces deux maladies parasitaires. Cette enquête a révélé que près de 30% des 300 patients diagnostiqués avec la leishmaniose viscérale (LV) présentaient également une infection à *Plasmodium* spp., soulignant dès lors la possibilité d'une coexistence des deux parasites chez les mêmes individus.

Quelques années plus tard, un autre cas significatif fut rapporté par Yoeli : au cours d'une observation menée à Athènes, il identifia des parasites morphologiquement similaires à *Plasmodium vivax* dans la moelle osseuse d'un patient hospitalisé pour une LV.⁴³ Ce constat a confirmé que la présence simultanée des deux agents pathogènes ne se limitait pas à une seule région, mais pouvait survenir dans différents contextes géographiques. Depuis ces observations initiales, de nombreuses recherches ont continué à mettre en lumière des cas de co-infections naturelles à travers le monde, impliquant diverses espèces de *Plasmodium* et *Leishmania*. Par exemple, lors d'une épidémie majeure de leishmaniose viscérale survenue en 1988 au Soudan du Sud, des co-infections avec le paludisme ont été recensées dans 10,7% des cas étudiés. Ce taux est particulièrement notable dans un contexte où les conditions environnementales et sanitaires favorisent la propagation des deux parasites.⁴

Plus récemment, une étude rétrospective réalisée entre 2013 et 2014 dans l'Est du Soudan a confirmé la persistance de cette problématique. Les résultats ont montré que 9,3% des patients atteints de LV présentaient également une infection palustre. Cela illustre bien la récurrence de ces co-infections mêmes plusieurs décennies après les premières observations.⁴

L'étude de la répartition géographique du paludisme, de la LV et de la leishmaniose cutanée (LC) montre un chevauchement important de ces infections dans différentes régions du globe. La co-existence de ces deux pathologies entraîne des défis importants pour la santé publique. Les régions les plus concernées sont l'Afrique, l'Amérique centrale et du Sud ainsi que l'Asie.

En Afrique, cette co-infection entre le paludisme et la leishmaniose cutanée est fréquente notamment dans des pays tels que le Sénégal et le Burkina Faso. L'ampleur de ces pathologies amplifie les difficultés liées à la gestion des soins, en raison de la complexité des traitements et du risque accru de complications graves pour les patients. En Amérique, des pays comme le Mexique, le Costa Rica et le Panama présentent également des cas de cette co-infection. Dans le sous-continent asiatique, des pays comme le Pakistan et l'Inde ne sont pas seulement confrontés à des cas de paludisme et de LV, mais également à de la LC. Ce chevauchement géographique à travers le monde de ces 3 infections démontre clairement que de nombreux pays sont exposés à un risque élevé de co-infections. Cette situation provoque des défis importants en termes de diagnostic, de traitement et de prise en charge simultanés de ces deux maladies. Une nouvelle stratégie de santé publique est donc nécessaire afin de lutter efficacement contre ces pathologies combinées.⁴

Une méta-analyse couvrant la période de 1991 à 2020 a permis d'évaluer la prévalence des co-infections *Plasmodium/Leishmania* chez les patients souffrant de LV dans différentes régions du monde. Les résultats indiquent une prévalence variant de 7% à 18% en Afrique et en Asie, des taux influencés principalement par le degré d'endémicité du paludisme et de la leishmaniose dans chaque zone géographique.⁴

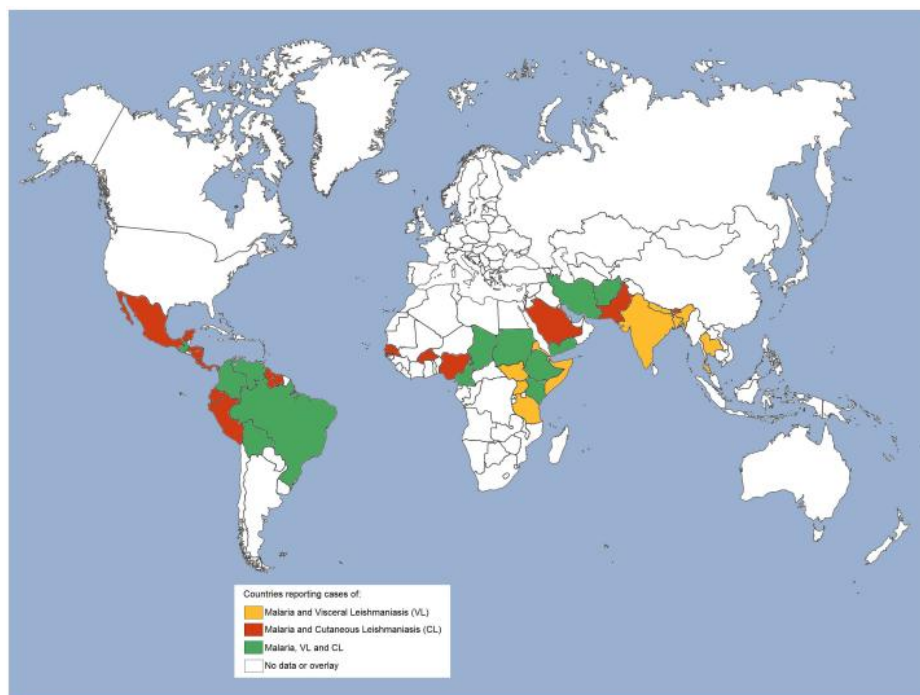


Figure 11: Chevauchement géographique des cas de paludisme et de leishmaniose à l'échelle mondiale.

Les pays co-endémiques pour le paludisme et la leishmaniose sont illustrés. Les pays signalant des cas de paludisme et de leishmaniose viscérale (LV) sont surlignés en jaune

moutarde, ceux rapportant des cas de paludisme et de leishmaniose cutanée (LC) sont en rouge, et les pays avec des cas de paludisme et de leishmaniose (LV et LC) sont en vert » d'après Uyla Ornellas-Garcia, Patricia Cuervo et Flavia Lima Ribeiro-Gomes⁴

Etude de cas sur la région du comté West Pokot situé en Afrique de l'Est⁴⁴ :

Le comté de West Pokot est une région d'Afrique de l'Est située à l'Ouest du Kenya. Elle constitue une zone particulièrement vulnérable sur le plan sanitaire car elle cumule plusieurs défis épidémiologiques majeurs. En effet, ce territoire est reconnu comme une région endémique pour la LV, mais il est également confronté à des flambées récurrentes de paludisme saisonnier. En 2020, selon des données publiées par le ministère kényan de la santé, le comté a enregistré pas moins de 40 000 cas confirmés d'infections à *Plasmodium falciparum*. Cette situation est d'autant plus préoccupante que la coexistence de ces 2 pathologies parasitaires favorise l'apparition de co-infections chez les populations locales, aggravant ainsi la morbidité.

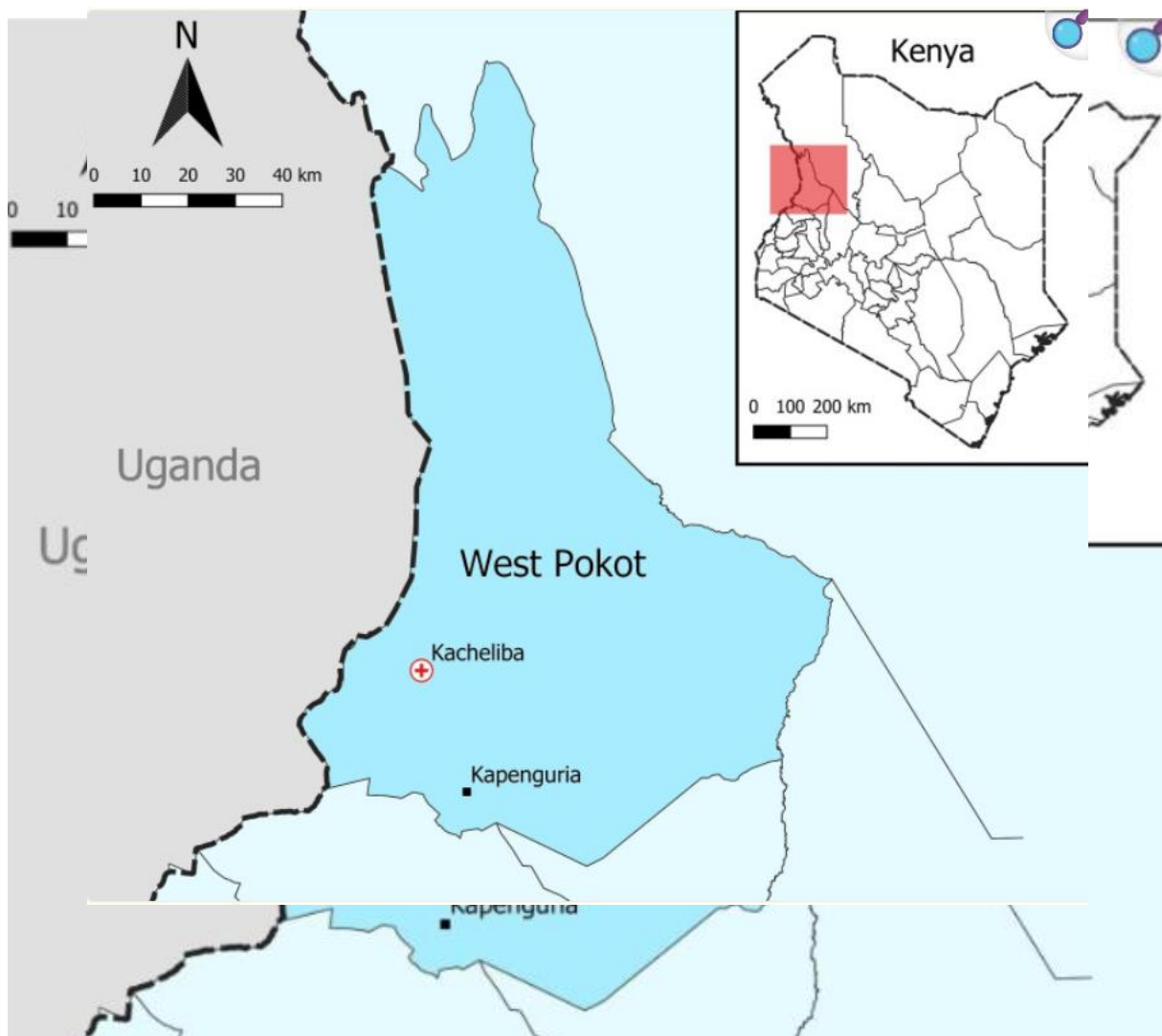


Figure 12: Carte du comté de West Pokot, au Kenya, indiquant le site d'étude à Kacheliba et la capitale du comté, Kapenguria⁴⁴

Cette figure illustre la zone d'étude située dans le comté de West Pokot, au nord-ouest du Kenya, à la frontière avec l'Uganda. La carte principale met en évidence les limites administratives du comté, représenté en bleu, ainsi que sa position transfrontalière à l'ouest. Les principales localités sont indiquées, notamment Kapenguria, chef-lieu du comté, et Kacheliba, site spécifique de l'étude, signalé par un symbole distinct. L'encart en haut à droite permet de situer le comté West Pokot à l'échelle nationale, en le localisant dans la partie nord-ouest du Kenya. Les éléments cartographiques complémentaires, tels que l'échelle graphique et la flèche du nord, facilitent l'interprétation spatiale et l'orientation géographique de la zone étudiée.

Des recherches récentes ont mis en évidence que l'association entre *Leishmania donovani*, l'agent pathogène de la LV et *Plasmodium falciparum* (PF) n'était pas rare du tout dans la région. En effet, plusieurs études menées dans des centres spécialisés dans le traitement de la LV, tels que ceux de Kacheliba au Kenya ou encore d'Amubat en Ouganda, ont révélé des taux de co-infection oscillant entre 3,8% et 34,4%. Ces chiffres démontrent une prévalence non négligeable. Pourtant, malgré l'importance du phénomène, les données sur les déterminants précis de cette co-infection restent peu nombreuses et imprécises du fait que peu d'études se soient penchées spécifiquement sur le sujet.

L'explication de cette transmission concomitante repose en grande partie sur les caractéristiques environnementales propres au comté de West Pokot qui favorisent la prolifération de ces 2 parasites. D'un côté, les moustiques du genre *Anopheles*, en particulier *Anopheles arabeinsis* et *Anopheles funestus*, sont attirés par les mares temporaires formées dans les savanes sèches, où ils pondent leurs œufs. Les flambées de paludisme coïncident ainsi généralement avec la saison des pluies ou juste après, lorsque les points d'eau sont abondants. Par ailleurs, certaines caractéristiques structurelles des habitats comme l'absence de moustiquaires ou de plafonds étanches peuvent entraîner une concentration accrue en moustiques à l'intérieur des logements et jouent ainsi un rôle non négligeable dans l'exposition au risque de paludisme. Ce phénomène a particulièrement bien été documenté dans le comté voisin de Baringo.^{44,45} Quant à la leishmaniose viscérale, son endémicité dans cette région est d'autant plus liée au climat semi-aride propre à West Pokot. Contrairement aux moustiques, le vecteur principal de la LV est *Phlebotomus spp.*, une espèce de mouche des sables possédant des exigences environnementales différentes. Ce dernier privilégie les conduits de ventilation des termitières comme site de ponte. Certaines études ont même démontré que la

proximité des habitations humaines avec ces termitières augmente significativement le risque de transmission de la maladie.⁴⁶



Figure 13: Coupe d'une termitière géante associée à un schéma explicatif de l'organisation d'une termitière⁴⁷

La figure représente une termitière avec, à gauche, sa morphologie externe et, à droite, une coupe schématique de son organisation interne. La structure est constituée de conduits (cheminées, puits d'aération) permettant la circulation de l'air, assurant ainsi la régulation des échanges gazeux et du microclimat interne.

Les zones internes sont fonctionnellement spécialisées : les alvéoles à champignons participent à la nutrition de la colonie, les nurseries assurent le développement des larves, et la chambre royale abrite les reproducteurs.

Cette organisation illustre une architecture biologique optimisée, permettant le maintien de conditions internes stables (température, humidité), indépendamment des variations environnementales externes.

Ainsi, bien que les vecteurs du paludisme et de la LV évoluent dans des écosystèmes distincts, plusieurs facteurs convergent pour accroître le risque d'exposition simultanée des populations locales. Des éléments environnementaux, des pratiques comportementales ainsi que des caractéristiques des habitations peuvent se combiner pour favoriser ces co-infections. Comprendre en profondeur ces interactions complexes apparaît dès lors comme une priorité. Cela permettrait non seulement d'améliorer la sensibilisation des communautés exposées, mais aussi d'offrir aux autorités sanitaires les outils nécessaires pour élaborer des stratégies de prévention et de lutte ciblées, adaptées aux problèmes locaux.⁴

Le chien : principal réservoir de *Leishmania infantum* dans les foyers zoonotiques

Le chien domestique constitue le principal réservoir de *Leishmania infantum*, agent responsable de la leishmaniose viscérale zoonotique dans le bassin méditerranéen, en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ainsi que dans plusieurs régions d'Amérique latine.

La leishmaniose canine représente une affection chronique dont l'expression clinique est particulièrement variable. Après une période d'incubation pouvant s'étendre sur plusieurs mois, voire plusieurs années, les chiens infectés peuvent rester asymptomatiques ou développer une maladie systémique. Les manifestations cliniques les plus fréquentes associent un amaigrissement progressif, une apathie, une lymphadénomégalie généralisée, des lésions dermatologiques (alopécie, dermatite exfoliative, ulcérations cutanées), une pousse anormale des griffes (onychogryphose), ainsi que des atteintes oculaires. Une atteinte rénale secondaire à une glomérulonéphrite à complexes immuns constitue l'une des complications les plus sévères et représente une cause majeure de mortalité chez les chiens atteints.

Sur le plan épidémiologique, les chiens asymptomatiques revêtent une importance particulière. Bien qu'ils ne présentent aucun signe clinique, ils peuvent héberger des parasites au niveau cutané et demeurer infectants pour les phlébotomes. Plusieurs études ont montré que la capacité d'un chien à transmettre *L. infantum* au vecteur est corrélée à sa charge parasitaire, sans être exclusivement liée à la sévérité des manifestations cliniques. Ainsi, la présence d'un réservoir canin silencieux contribue au maintien de la circulation du parasite au sein des populations animales et humaines.

La maîtrise de la leishmaniose canine constitue donc un élément essentiel des stratégies de lutte contre la leishmaniose zoonotique dans une approche « One Health », qui reconnaît l'interdépendance entre la santé humaine, la santé animale et l'environnement. Les mesures de prévention reposent principalement sur la protection individuelle des chiens contre les piqûres de phlébotomes grâce à l'utilisation de colliers ou de formulations topiques à effet insecticide et répulsif, particulièrement durant les périodes d'activité vectorielle. La vaccination canine, disponible dans certains pays, permet de diminuer le risque de développement de la maladie clinique sans empêcher totalement l'infection ni la transmission du parasite. Le dépistage des animaux infectés, leur prise en charge thérapeutique ainsi que les mesures de lutte antivectorielle contribuent également à réduire la circulation de *L. infantum* dans les zones endémiques.

Il convient toutefois de distinguer les différentes formes épidémiologiques de la maladie. Si le chien représente le principal réservoir de *L. infantum*, cette situation ne s'applique pas à toutes les espèces de *Leishmania*. En particulier, dans les foyers de leishmaniose viscérale dus à *Leishmania donovani*, la transmission est essentiellement anthroponotique et l'Homme constitue le principal réservoir du parasite. Cette distinction revêt une importance majeure pour l'élaboration des stratégies de surveillance et de contrôle, qui doivent être adaptées aux caractéristiques épidémiologiques propres à chaque espèce parasitaire.¹⁶⁷

Chapitre 4 :Influence des facteurs génétiques humains sur la résistance de la co-infection

I) Résistances génétiques associées à la co-infection paludisme-leishmaniose

La susceptibilité ou la résistance des individus face aux co-infections parasitaires, notamment celles impliquant le paludisme et la leishmaniose, est en grande partie modulée par des facteurs génétiques. Plusieurs gènes spécifiques ont été identifiés comme jouant un rôle clé dans la capacité de l'hôte à contrôler ou non ces infections. Parmi eux, trois groupes de gènes se distinguent particulièrement.

1) Le gène Lsh/NRAMP1 (Natural Resistance-Associated Macrophage Protein)

Ce gène est l'un des principaux acteurs de la résistance naturelle aux infections parasitaires intracellulaires, telles que celles causées par *Leishmania donovani*. Le produit du gène NRAMP1 intervient principalement au niveau des macrophages, en régulant le transport des ions métalliques essentiels (comme le fer) dans les phagosomes. Cette protéine induit une régulation cruciale car elle prive le parasite intracellulaire des éléments essentiels à sa survie et sa multiplication. Ainsi, des polymorphismes ou mutations dans le gène NRAMP1 peuvent influencer de manière significative la capacité de l'hôte à résister à l'infection par *Leishmania*. En plus de cette protéine, il existe d'autres méthodes de défense reposant également sur l'interféron γ comme la production d'oxyde nitrique (NO) via l'enzyme iNOS (Synthase d'oxyde nitrique inductible) (ou NOS2), la perturbation des vacuoles parasitophores par les GTPases (notamment IRG= *immunity-related GTPases*) et la privation en nutriments via l'enzyme

IDO(indoleamine 2,3-dioxygénase). Ces méthodes de défense concernent *Plasmodium* et *Leishmania*.

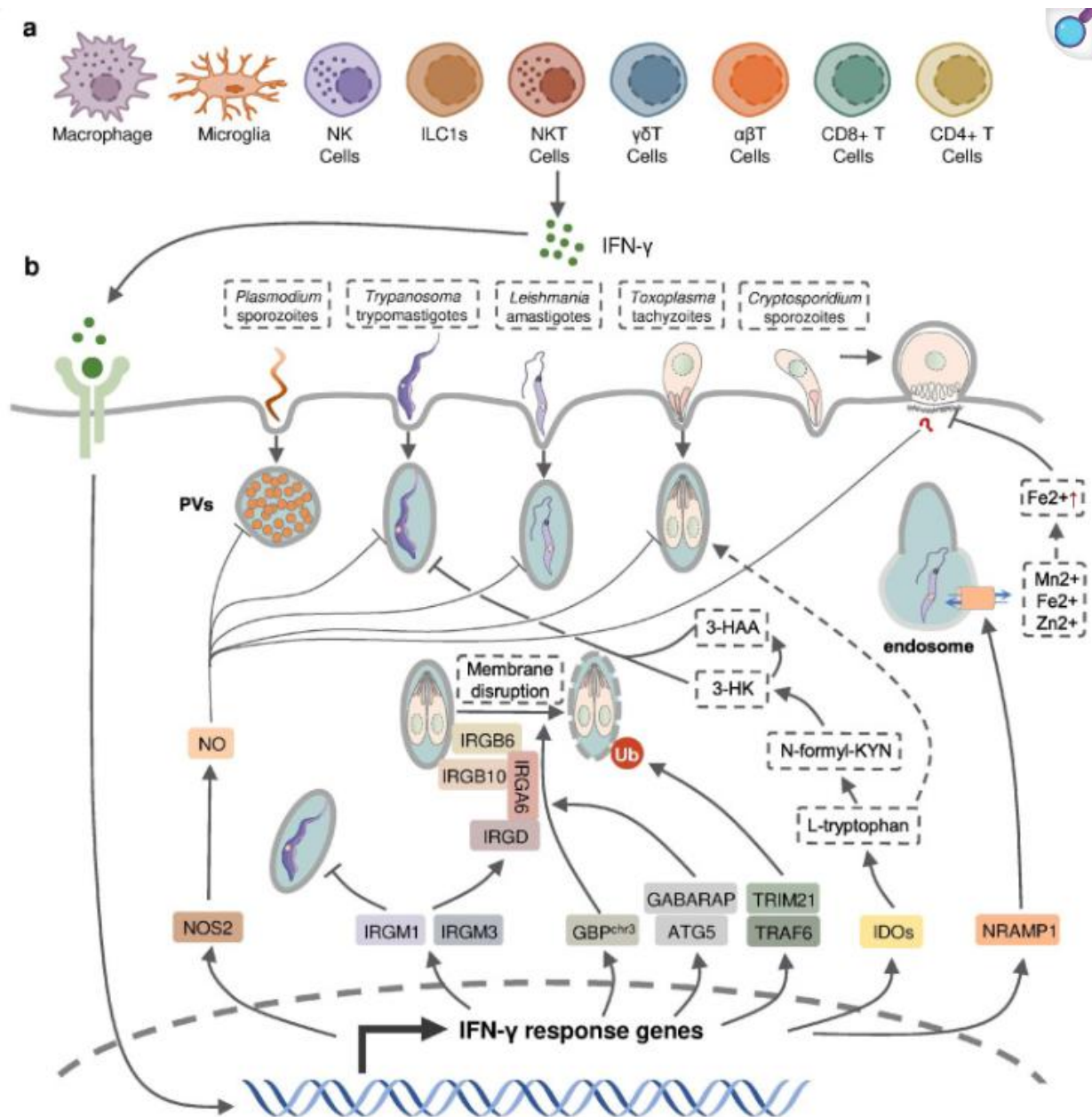


Figure 14: Défense cellulaire autonome inducible par l'IFN- γ contre les infections parasitaires protozoaires intracellulaires.

(a) « L'IFN- γ peut être produit par plusieurs types de cellules immunitaires, pendant l'infection et (b) agit sur les cellules hôtes infectées pour éliminer le parasite intracellulaire par la production d'oxyde nitrique, la perturbation des vacuoles parasitophores par la GTPase inducible par l'IFN- γ , la restriction de l'assimilation des ions par NRAMP1 et l'inhibition de

l'acquisition des nutriments par les IDO » d'après Silu Deng, Marion L. Graham et Xian-Ming Chen.⁴⁸

Le NO constitue un médiateur clé de l'activité microbicide des macrophages. Son rôle a été établi dans le contrôle de plusieurs espèces pathogènes de parasites notamment *Leishmania major* et *Plasmodium falciparum*. Toutefois, l'importance du NO varie selon la virulence de la souche parasitaire. Une variation génétique responsable de iNOS (ou NOS2) peut fortement influencer une infection par l'un des 2 parasites.⁴⁸

2) Les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA)

Le système HLA occupe un rôle essentiel dans la réponse immunitaire adaptative, assurant la présentation des antigènes parasitaires aux lymphocytes T. Des variations génétiques dans ces locis HLA peuvent moduler la qualité et l'efficacité de la réponse immunitaire. Certains allèles HLA sont associés à une protection accrue contre les infections parasitaires, tandis que d'autres peuvent rendre les individus plus vulnérables. Dans le contexte des co-infections *Plasmodium/Leishmania*, ces variations influencent non seulement la reconnaissance des antigènes spécifiques à chaque parasite, mais également la capacité du système immunitaire à coordonner une réponse efficace contre les deux agents pathogènes simultanément.⁴⁹

En effet, les allèles HLA associés à la susceptibilité ou à la résistance ne sont pas strictement les mêmes pour *Leishmania* et *Plasmodium*.

Pour *Leishmania*, les études génétiques montrent clairement que certains variants dans la région HLA de classe II, notamment *HLA-DRB1* et *HLA-DQA1/DQB1*, sont fortement associés à la susceptibilité pour la leishmaniose viscérale. Par exemple, une étude de type GWAS (étude d'association pangénomique) menée en Inde et au Brésil a identifié la région *HLA-DRB1—HLA-DQA1* comme la seule contenant des variations génétiques significativement liées à la susceptibilité à la leishmaniose viscérale. D'autres analyses montrent que certains haplotypes portant *DRB1*15*, *DRB1*16* ou *DRB1*01* sont associés à une forme protectrice de la maladie.⁵⁰

Dans le cadre du paludisme à *Plasmodium falciparum*, des associations différentes ont été observées, concernant à la fois la classe I et la classe II du HLA. L'allèle *HLA-DRB1*04* a été associé à une plus grande gravité de la maladie en Ghana.⁵¹ A l'inverse, un haplotype particulier (*DRB11302-DQB10501*) et l'allèle de la classe I *HLA-Bw53* sont chacun de manière indépendante associés à une protection contre le paludisme sévère en Afrique de l'Ouest.⁵² Une étude centrée sur des enfants à partir d'une étude prospective au Ghana a établi que

l'allèle *HLA-B*35 :01* réduisait l'incidence du paludisme léger tandis que *B*53 :01* avait un effet opposé.⁵³

Enfin, ce sont les HLA de classe II qui sont prédominants pour la susceptibilité ou la protection de la leishmaniose. Concernant le paludisme, les deux classes de HLA sont impliquées, avec une protection souvent liée à des allèles de classe I ou à certains haplotypes de classe II, selon les régions géographiques. Les allèles associés ne sont donc pas identiques entre les deux pathologies. Si certains allèles ont un impact simultané sur ces deux parasitoses, celui-ci peut être antinomique. A titre d'exemple, DRB1, allèle HLA II, représente un facteur de risque pour le paludisme mais peut être protecteur dans certaines formes de leishmaniose.²

3) Les gènes codant pour les récepteurs Toll-like

Les récepteurs *Toll-like* jouent un rôle fondamental dans l'immunité innée en détectant des motifs moléculaires caractéristiques des agents infectieux (MAMPs=*Microbial-associated-Molecular-Patterns*). Dès la phase précoce de l'infection, ils permettent à l'organisme de reconnaître rapidement la présence des parasites et d'activer les cascades immunitaires nécessaires pour limiter leur propagation. Il existe des variations génétiques notamment au niveau des TLR2, TLR4 ou TLR9 pouvant altérer la sensibilité ou l'efficacité de cette reconnaissance ce qui affectera par la suite la réponse initiale de l'hôte face à l'infection parasitaire. Cette modulation peut avoir un impact déterminant sur l'évolution de la co-infection, influençant la sévérité des symptômes ou la capacité à contrôler la charge parasitaire.⁵⁴

Les récepteurs TLR2 et TLR4 reconnaissent des pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) et participent à l'initiation de la réponse immunitaire innée. TLR2, qui forme des hétérodimères avec TLR1 ou TLR6, reconnaît principalement les lipoprotéines bactériennes, le peptidoglycane, l'acide lipoteichoïque des bactéries à Gram positif, ainsi que certains composants parasitaires tels que le lipophosphoglycane (LPG) de *Leishmania* spp. et les ancras glycosylphosphatidylinositol (GPI) de *Plasmodium falciparum*. TLR4 est le principal récepteur du lipopolysaccharide (LPS) des bactéries à Gram négatif, mais il peut également être activé par des DAMPs, notamment HMGB1 et certaines protéines de choc thermique (HSP). L'activation de ces récepteurs induit principalement la voie de signalisation MyD88, conduisant à l'activation de NF-κB et à la production de cytokines pro-inflammatoires. TLR4 possède en outre une voie de signalisation dépendante de TRIF, permettant la production d'interférons de type I et renforçant la réponse antivirale et inflammatoire.^{54, 168}

Il est aujourd'hui techniquement et conceptuellement envisageable de modifier les *Toll-like receptors* exprimés par les cellules dendritiques et les macrophages. Ces modifications peuvent être obtenues par des approches génétiques ex vivo telles que l'édition ciblée par CRISPR-Cas9 (sous forme de ribonucléoprotéines, RNP), le *base editing* ou le *prime editing* permettant l'introduction de variants ponctuels ou encore la surexpression et l'expression de formes dominantes négatives via des vecteurs viraux ou non viraux. A côté de ces approches génétiques, des stratégies non génétiques telles que l'utilisation d'anticorps bloquants, d'agonistes/antagonistes spécifiques ou d'agents macromoléculaires mimétiques permettent également de moduler la signalisation TLR de façon ciblée.⁵⁵

Des travaux récents ont montré que l'édition génétique de monocytes et de cellules dendritiques dérivées de monocytes peut désormais être réalisée avec un rendement élevé, ouvrant la voie à l'étude fonctionnelle des TLR humains dans un contexte d'infection parasitaire.⁵⁶

Dans le cadre de la co-infection paludisme-leishmaniose, l'intérêt d'une telle modulation réside dans la possibilité d'examiner le rôle différentiel de TLR2, TLR4 et TLR9. En effet, il est établi que TLR9 est impliqué dans la reconnaissance de l'ADN plasmodial associé à l'hémozoïne et favorise la production d'IL-12 et d'INF de type I⁵⁷. Tandis que TLR2 et TLR4 sont activés par des composants à la surface de *Leishmania* et peuvent induire une production accrue de TNF- α , d'IL-6 mais aussi d'IL-10, participant à la pathogénicité et à la chronicité de l'infection.⁵⁸ Des études ont montré que les polymorphismes du TLR9 influencent également la susceptibilité à la leishmaniose viscérale et cutanée. Par exemple, une étude menée dans l'état du Bihar en Inde a révélé que certains variants de TLR9 étaient associés à une susceptibilité accrue à la LV, probablement en altérant la reconnaissance de l'ADN parasitaire et la production d'IL-12 et d'INF⁵⁹. De même, des polymorphismes de TLR9 ont été liés à une susceptibilité accrue à la leishmaniose cutanée dans des populations brésiliennes.⁶⁰ Ces résultats soulignent l'importance des TLR dans la modulation de la réponse immunitaire innée face à *Leishmania*.

L'édition ciblée de ces récepteurs constitue donc un outil puissant pour décortiquer la balance cytokine pro et anti-inflammatoire lors de la costimulation par *Plasmodium* et *Leishmania*. Cependant, malgré ces avancées, plusieurs défis demeurent : l'immunogénicité des vecteurs, la redondance fonctionnelle entre les différents TLR limitent encore la transposition de ces approches vers des applications thérapeutiques.^{61 55 62} Des polymorphismes des TLR 2 et TLR4 ont également été associées à la susceptibilité au paludisme. Par exemple, une étude européenne a montré que des variants de TLR4 modulaient la réponse inflammatoire et la gravité des infections à *Plasmodium falciparum*.⁶³ Ces récepteurs jouent un rôle clé dans la reconnaissance des motifs moléculaires du parasite, influençant ainsi la production de

cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-6, qui sont essentielles pour contrôler l'infection.

Bien que l'édition génétique *in vivo* par CRISPR-Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*) soit un outil puissant pour étudier le rôle des TLR dans des modèles cellulaires ou animaux, son application directe chez l'humain reste aujourd'hui limitée à des contextes thérapeutiques stricts (thérapie génique pour des maladies monogéniques). Pour les études sur les co-infections, ces techniques sont principalement utilisées *ex vivo* (sur des cellules immunitaires en culture) ou *in vivo* chez l'animal, afin d'évaluer l'impact de variants génétiques sur la réponse immunitaire.^{62, 64, 65, 66}

En conclusion, les récepteurs Toll-like occupent une place centrale dans la détection précoce des parasites et dans l'initiation de la réponse immunitaire innée face aux infections à *Plasmodium* et *Leishmania*. Les variations génétiques affectant ces récepteurs, notamment au niveau TLR2, TLR4 et TLR9, peuvent moduler l'efficacité de la reconnaissance des pathogènes et influencer la production de cytokines pro-/anti-inflammatoires, déterminant ainsi la susceptibilité individuelle et la sévérité des infections parasitaires. Dans le contexte particulier des co-infections paludisme/leishmaniose, ces polymorphismes génétiques contribuent à orienter l'équilibre immunologique de l'hôte, ce qui peut conduire soit à un meilleur contrôle parasitaire, soit au contraire à une exacerbation de la pathologie.

Les avancées récentes en édition génétique, notamment grâce aux technologies CRISPR-Cas9, *base editing* et *prime editing*, offrent aujourd'hui de nouvelles perspectives pour l'étude fonctionnelle de ces récepteurs dans les cellules immunitaires humaines. Ces approches permettent d'explorer plus précisément le rôle des TLR dans la régulation des réponses cytokiniques et dans l'interaction complexe entre les deux parasites. Toutefois, malgré leur potentiel considérable pour la recherche expérimentale, leur application clinique demeure encore limitée en raison de contraintes techniques, immunologiques et éthiques.

Dans ce contexte, l'intégration des données issues de la génétique de l'hôte, de l'immunologie et des modèles expérimentaux apparaît essentielle pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la susceptibilité aux co-infections parasitaires. Une telle approche intégrative pourrait, à terme, contribuer à identifier les biomarqueurs génétiques à risque et à orienter le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques ou préventives adaptées aux populations vivant dans les zones endémiques.⁴

Chapitre 5 : Rôle des comorbidités dans la co-infection

I) Influence des comorbidités sur l'évolution des co-infections *Plasmodium-Leishmania*

La cinétique de la co-infection entre *Plasmodium* et *Leishmania* ne se limite pas à une simple interaction parasitaire. En effet, elle est également fortement influencée par divers facteurs physiopathologiques sous-jacents, notamment la présence de comorbidités. Parmi celles-ci, la malnutrition, le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine), la grossesse ou encore d'autres affections chroniques jouent un rôle déterminant dans l'aggravation des interactions immunitaires et parasitaires, modifiant ainsi la clinique des infections. Les personnes souffrant de malnutrition présentent par exemple une réponse immunitaire affaiblie, rendant l'organisme moins apte à contrôler la multiplication des parasites. De même, l'immunodépression induite par le VIH expose les patients à des formes plus sévères de leishmaniose et de paludisme. Ce mécanisme s'explique car le VIH altère profondément la capacité du système immunitaire à activer les réponses cellulaires nécessaires à la lutte contre ces infections. De plus, la grossesse constitue une période de vulnérabilité face au monde extérieur du fait de modifications physiologiques et immunitaires naturelles afin de tolérer le fœtus. Tout cela peut favoriser la progression des infections parasitaires et accroître les risques de complications maternelles et néonatales.⁴⁵

Sur le plan clinique, la co-infection par *Plasmodium* et *Leishmania* est souvent associée à une morbidité significativement plus élevée que les infections isolées. Les patients affectés par cette double parasitose présentent généralement un tableau clinique plus sévère, marqué par des symptômes aggravés tels qu'une perte de poids importante, une jaunisse (ictère) ainsi que des désordres métaboliques notables.⁹⁴ Cette dégradation de l'état général résulte en grande partie de l'effet synergique des deux parasites qui ensemble provoquent une pression immunitaire considérable sur l'organisme. La présence simultanée des deux infections perturbe profondément la régulation du système immunitaire, favorisant un état d'inflammation chronique. Cette inflammation prolongée peut entraîner une altération des fonctions immunitaires normales, rendant l'hôte moins apte à contenir la multiplication des parasites et en favorisant l'apparition de complications métaboliques et hématologiques.⁶⁷

II) Le VIH

Le virus de l'immunodéficience humaine exerce une influence majeure dans le contexte d'une infection. Dans le cadre d'une co-infection parasitaire impliquant *Plasmodium* et *Leishmania*, son influence peut-être encore plus marquée en raison de ses effets délétères sur le système immunitaire. En effet, le VIH cible principalement les lymphocytes TCD4+, qui sont les cellules indispensables à la coordination de la réponse immunitaire. L'hôte présente donc par la suite des défenses immunitaires affaiblies. Cette immunodépression favorise non seulement la survenue des co-infections, mais elle peut également aggraver la sévérité de celles-ci et donc compliquer les options thérapeutiques disponibles. Cette interaction constitue un défi majeur, nécessitant une prise en charge spécifique et adaptée aux vulnérabilités immunitaires des patients.

A) Impact sur la sévérité des infections

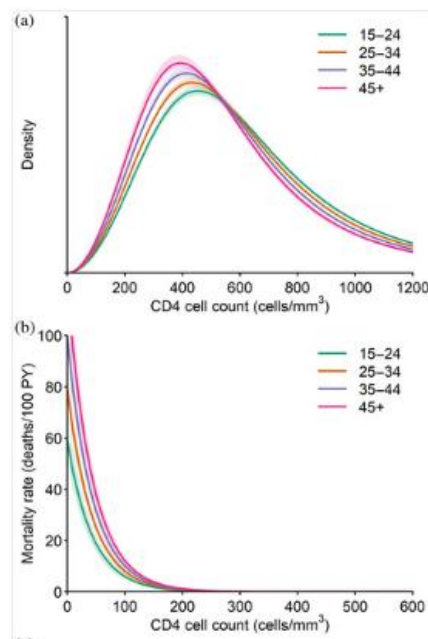


Figure 15: Evolution du taux de lymphocytes T CD4 en fonction de différents paramètres. Les graphiques montrent : (a) les distributions initiales du nombre de cellules CD4 dans les différents groupes d'âge, (b) les taux de mortalité liés au VIH en fonction du nombre de cellules CD4 dans les différents groupes d'âge.⁶⁸

La figure 17 permet bien de démontrer le rôle central des lymphocytes TCD4 dans la survie chez les patients vivants avec le VIH. Une personne présentant une co-infection *Plasmodium/Leishmania* ainsi que le VIH, n'aura pas les capacités de développer une réponse immunitaire complète compromise par le manque de Lymphocytes TCD4.

Comme mentionné précédemment, le VIH est fréquemment associé à une aggravation de la sévérité du paludisme chez les patients immunodéprimés. En particulier, le taux de lymphocytes T CD4 chute en dessous de 550 cellules/mm³. Plusieurs études menées dans des zones d'endémie palustre ont mis en évidence que les personnes vivant avec le VIH présentent un risque accru de développer des formes graves de paludisme. Ces formes sévères se caractérisent par des complications telles qu'une schizogonie sanguine massive, ainsi qu'un paludisme aigu pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'immunodépression induite par le VIH compromet la capacité de l'organisme à contenir l'invasion et la prolifération de *Plasmodium*, favorisant ainsi une évolution plus rapide et plus agressive de l'infection.⁶⁹

La leishmaniose connaît également une aggravation notable en présence d'une infection par le VIH. Chez les patients présentant ces 2 pathologies, la leishmaniose tend à se manifester sous une forme plus sévère, avec une prédominance marquée des formes viscérales, qui sont les plus graves. Ces patients présentent non seulement un risque accru de rechute après traitement, mais aussi un taux de mortalité significativement plus élevé. Une étude réalisée en Inde a notamment révélé que la co-infection VIH-leishmaniose augmentait de manière significative la probabilité de progression vers la forme viscérale de la maladie, souvent associée à des issues fatales. Ce phénomène s'explique par l'état avancé d'immunodépression observé chez ces patients, qui facilite la dissémination systémique des parasites tout en empêchant le développement d'une réponse immunitaire robuste, pourtant indispensable à l'élimination efficace de *Leishmania*.^{70,71}

Pour aller plus loin, les interactions immunologiques complexes entre le VIH et les deux parasites, *Plasmodium* et *Leishmania*, peuvent déstabiliser la réponse immunitaire de l'hôte de manière synergique. Une immunodépression prolongée, induite par l'activation du VIH, compromet la fonction des cellules immunitaires essentielles, telles que les macrophages et les cellules dendritiques. Par ailleurs, l'équilibre des cytokines régulatrices, telles que l'IL-10 et le TNF- α , est perturbé sous l'effet du VIH. Ces cytokines étant impliquées dans la modulation de la réponse immunitaire, leur dysfonctionnement entraîne une vulnérabilité accrue face à une charge parasitaire plus importante et à une dissémination plus large des deux parasites aggravant ainsi la pathologie.⁷²

B) Implications cliniques et thérapeutiques

La gestion de la co-infection de ces deux parasites chez les patients infectés en parallèle par le VIH présente des défis considérables, notamment en raison de la complexité du diagnostic. Les symptômes des deux infections se chevauchent fréquemment, ce qui complique l'identification correcte de chaque pathologie. La fièvre, la splénomégalie et l'anémie sont des

manifestations communes des 3 infections. Ce chevauchement peut donc retarder un diagnostic précis et entraîner une prise en charge inadaptée.

Le traitement de cette co-infection exige une thérapeutique globale et coordonnée. Il a été démontré que la thérapie antirétrovirale (TAR) joue un rôle clé dans l'atténuation des symptômes de la leishmaniose. En effet, lorsque le système immunitaire se rétablit partiellement, cela contribue à réduire l'intensité de la maladie ainsi qu'à limiter la fréquence des récives des infections à *Leishmania*. Cette approche permet ainsi de mieux gérer la double pathologie (VIH et Leishmaniose) en optimisant les réponses immunitaires qui sont la clé de la maîtrise de l'infection.⁷⁰

L'immunodépression associée au VIH requiert une vigilance accrue lors de l'administration des traitements antipalustres. En effet, certains d'entre eux peuvent provoquer des effets secondaires graves chez ces patients. Parmi ces médicaments, la chloroquine n'est plus recommandée en raison de sa contre-indication due à ses effets toxiques potentiels sur les populations immunodéprimées. Une chimioprophylaxie anti-palustre chez un patient VIH+ peut-être mise en place, le choix doit se faire en fonction de la TAR et des recommandations locales. De plus, une prévention proactive incluant l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides et une prophylaxie antipaludique systématique, deviennent essentielles, notamment dans les régions où le paludisme est endémique.^{4,73,74}

Pour conclure, la co-infection par le VIH, *Plasmodium* et *Leishmania* constitue un défi de taille pour la santé publique, car elle complique non seulement les processus de diagnostic et de traitement, mais aussi la gestion globale des patients. Le VIH, altérant la réponse immunitaire de l'organisme, peut exacerber la sévérité des 2 infections rendant ainsi les patients plus vulnérables aux complications graves. Cette situation nécessite une prise en charge multidisciplinaire et particulièrement attentive pour minimiser les risques et les impacts de ces infections associées.

III) La malnutrition

1) Aspect général des sujets malnutris infectés par *Plasmodium* et *Leishmania*

La malnutrition joue un rôle clé dans la co-infection *Plasmodium/Leishmania*, en augmentant non seulement la susceptibilité aux infections, mais aussi la gravité de ces maladies parasitaires.⁴ En affaiblissant le système immunitaire, la malnutrition rend les individus plus vulnérables aux parasites responsables de ces infections et entrave leur capacité à combattre les agents pathogènes. Ce phénomène est particulièrement marqué dans les régions endémiques, où l'insécurité alimentaire ainsi que des conditions de vies précaires sont des réalités quotidiennes pour de nombreuses populations. Dans ces zones, la malnutrition constitue un facteur de risque majeur, car elle aggrave l'impact des maladies déjà existantes s'il y en a créant ainsi un cercle vicieux.^{75,4}

La malnutrition entraîne de nombreuses conséquences chez les sujets infectés. En effet, les enfants malnutris courent un risque accru de développer un paludisme compliqué. La malnutrition entraîne un affaiblissement général de l'organisme infecté ce qui provoque une réponse immunitaire affaiblie en cas d'infection. Les enfants présentent donc des symptômes plus graves et un taux de mortalité plus élevé. La malnutrition et le paludisme forment un cercle vicieux. En effet, celui-ci aggrave l'état nutritionnel du sujet infecté ce qui provoque une perte de poids importante, ce qui rend les individus encore plus vulnérables à la malnutrition. La déficience en micronutriments essentiels, tels que le fer, le zinc et la vitamine A aggrave les complications liées au paludisme. Le fer est crucial pour le fonctionnement du système immunitaire et la production d'anticorps, tandis que le zinc et la vitamine A jouent un rôle dans le renforcement des réponses immunitaires. Leur absence ou insuffisance augmente non seulement la gravité de l'infection et rend également le traitement médicamenteux moins efficace. Le paludisme associé à une malnutrition rend l'infection d'autant plus compliquée à éliminer de l'organisme.⁷⁶

Une infection par *Leishmania* n'est pas sans conséquence chez les sujets malnutris. La malnutrition est un facteur majeur pour le développement de la leishmaniose viscérale active. En raison de l'insuffisance nutritionnelle, la production de cytokines, qui sont essentielles pour l'élimination des parasites est compromise. Ces molécules jouent un rôle crucial dans la régulation de la réponse immunitaire. Leur déficit limite l'efficacité de la défense de l'organisme contre *Leishmania*, ce qui augmente ainsi la vulnérabilité à des formes graves de la maladie. A cause de cet affaiblissement du système immunitaire, le parasite peut se propager plus facilement vers les organes viscéraux comme le foie, la rate et la moelle osseuse. Ce qui

augmente la difficulté liée à la gestion de l'infection par les mécanismes immunitaires du corps.⁷⁵

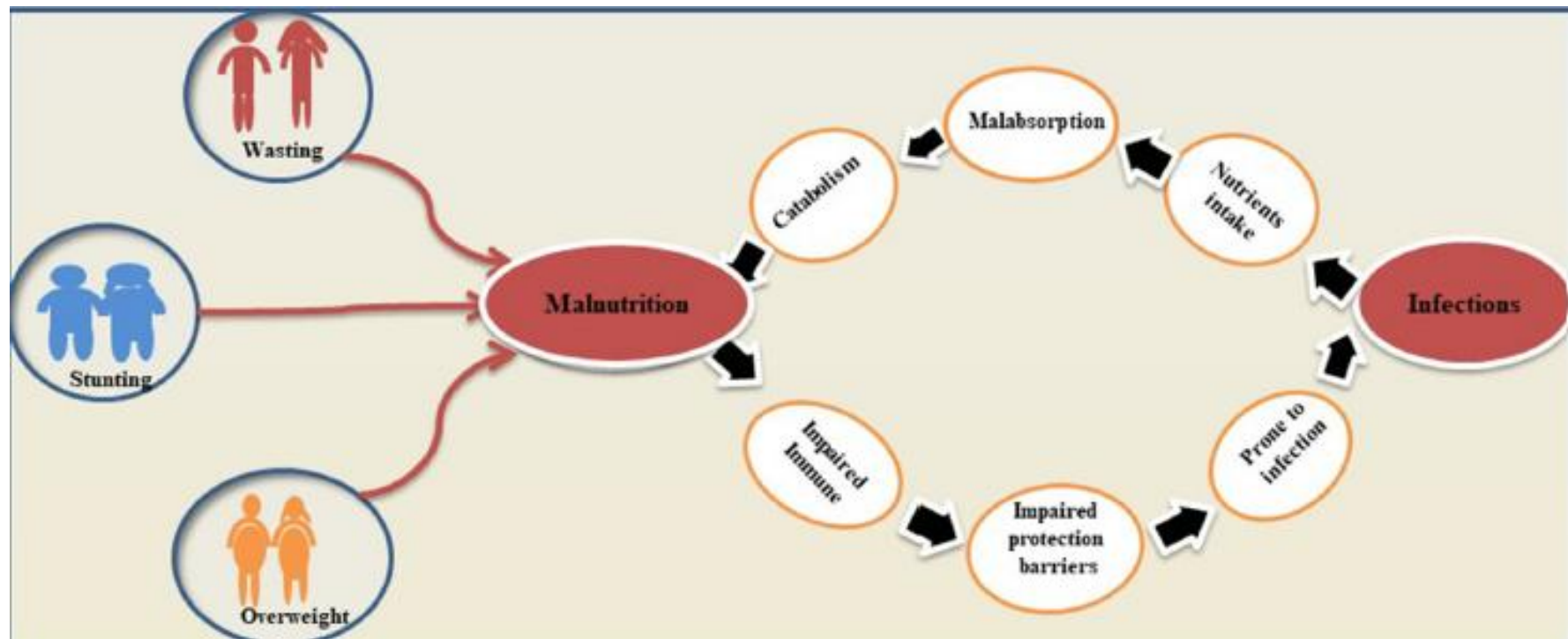


Figure 16: Associations bidirectionnelles entre la malnutrition et infections.⁷⁷

La malnutrition peut se manifester sous différentes formes notamment l'émaciation (*wasting*), le retard de croissance (*stunting*) et même le surpoids, qui convergent toutes vers un état de déséquilibre nutritionnel. Cet état entraîne plusieurs altérations physiopathologiques telles que le catabolisme accru, l'altération du système immunitaire et la détérioration des barrières de protection de l'organisme (cutanées et muqueuses). Ces altérations rendent l'organisme plus vulnérable aux infections. Une fois installées, les infections aggravent à leur tour la malnutrition en réduisant l'apport alimentaire ou en provoquant une malabsorption des nutriments et en augmentant les besoins métaboliques.⁷⁷

Une carence en protéines et en vitamines essentielles affecte directement la production des macrophages. Ces macrophages, comme vu précédemment, jouent un rôle crucial dans la réponse immunitaire contre *Leishmania* en détruisant le parasite. Leur dysfonctionnement causé par un déficit nutritionnel réduit donc l'efficacité de la lutte immunitaire. Un individu infecté par *Leishmania* et malnutri sera donc plus exposé à des formes graves et des complications liées à cette parasitose.⁷⁸

La malnutrition modifie profondément l'interaction entre les parasites et le système immunitaire, ce qui a des conséquences majeures sur la progression des infections, notamment dans le cadre de la co-infection paludisme-leishmaniose. Les mécanismes les plus connus de la malnutrition sur cette co-infection sont les suivants :

Comme mentionné précédemment, la malnutrition favorise l'augmentation de la charge parasitaire chez les sujets atteints de co-infection paludisme/leishmaniose. Dans le cas de la leishmaniose, la charge parasitaire tend à augmenter dans des sites clés tels que les ganglions lymphatiques, la rate ou la moelle osseuse. L'affaiblissement du système immunitaire associé à la malnutrition limite la capacité de l'hôte à contrôler la prolifération parasitaire, ce qui favorise la persistance de l'infection et son évolution vers des formes plus sévères.⁷⁹

Dans le cas du paludisme, la malnutrition peut également altérer la réponse immunitaire en modifiant la production de médiateurs immunomodulateurs, notamment la prostaglandine E2 (PGE2) qui diminue. Cette molécule joue un rôle important dans la régulation de la réponse inflammatoire et peut moduler l'activation des cellules immunitaires, notamment les macrophages et les lymphocytes T, contribuant ainsi à une réponse immunitaire plus efficace contre *Plasmodium*.^{80,81}

Enfin, la malnutrition est associée à une altération de l'intégrité de la barrière intestinale. Cette perturbation peut favoriser la translocation de bactéries ou de produits bactériens issus du microbiote intestinal vers la circulation sanguine, induisant une inflammation systémique chronique et une dysrégulation de la réponse immunitaire, aggravant la susceptibilité aux infections.^{82,83}

En résumé, la malnutrition modifie les mécanismes de défense de l'organisme et favorise une progression plus rapide et plus grave des infections parasitaires. Elle agit à plusieurs niveaux pour rendre l'hôte plus susceptible aux parasites et moins capable d'éradiquer l'infection parasitaire.

Les individus présentant à la fois des co-infections et des carences nutritionnelles subissent une morbidité accrue, manifestée par des symptômes comme une perte de poids significative, une anémie sévère, une jaunisse et un état de malaise généralisé. L'état de malnutrition peut dissimuler ou amplifier les signes cliniques caractéristiques des infections, rendant le diagnostic différentiel plus complexe. L'efficacité des thérapies antiparasitaires peut être réduite chez les patients malnutris.

Pour réduire la gravité des infections parasitaires et renforcer la réponse de l'organisme face à ces pathologies, il est essentiel de mettre en place des stratégies préventives intégrées. Ces programmes doivent inclure, par exemple, la supplémentation en nutriments pour améliorer les défenses immunitaires des populations à risque. Une telle approche permettrait non seulement de diminuer la fréquence des co-infections, mais aussi de limiter leur impact clinique.^{84,4}

IV) La femme enceinte

La femme enceinte occupe une place particulière dans l'étude de la co-infection paludisme/leishmaniose, en raison de vulnérabilité face au paludisme pendant la grossesse. En effet, cet état physiologique entraîne des changements physiopathologiques qui rendent l'infection par *Plasmodium* plus importante chez la femme enceinte. Bien que les données spécifiques sur cette co-infection chez la femme enceinte soient encore limitées, on dispose d'une quantité plus importante d'informations sur le paludisme gestationnel. Ces données offrent un cadre précieux pour mieux comprendre les mécanismes immunitaires et pathologiques qui sous-tendent ces infections. Elles permettent d'explorer comment ces mécanismes pourraient également influencer la progression de la leishmaniose et la rendre plus complexe à traiter chez les femmes enceintes.

La prévalence du paludisme chez les femmes enceintes varie considérablement en fonction des régions endémiques. Dans certaines zones, comme au Niger, elle peut atteindre des taux particulièrement élevés, allant jusqu'à 36,5%. Cette prévalence élevée s'explique en grande partie par la susceptibilité accrue des femmes enceintes au paludisme. Cette vulnérabilité est d'autant plus marquée chez les primipares, c'est-à-dire celles qui sont enceintes pour la première fois, car elles possèdent des réponses immunitaires moins adaptées face à la parasitose. En effet, la grossesse induit des modifications immunologiques, telles que la suppression de certaines réponses immunitaires adaptatives, afin d'éviter le rejet du fœtus. Bien que ces changements soient nécessaires pour favoriser la tolérance fœtale, ils rendent donc la femme enceinte plus vulnérables à des infections graves. De plus, les hématies parasitées ont une capacité de fixation sur un sucre, la chondroïtine sulfate A (CSA), présent dans le placenta. Après plusieurs grossesses, les femmes acquièrent des anticorps qui bloquent cette adhésion et réduisent ainsi la sévérité du paludisme gestationnel.^{85,86}

1) Conséquences sur la santé maternelle et fœtale

Les infections palustres durant la grossesse peuvent entraîner des conséquences graves, non seulement pour la santé de la mère mais aussi pour celle du fœtus, rendant cette période particulièrement vulnérable. L'une des complications les plus courantes du paludisme gestationnel est l'anémie maternelle, qui peut se manifester sous différentes formes. L'anémie sévère, en particulier, représente une menace considérable et est souvent associée à des taux accrus de mortalité maternelle et fœtale. Ce phénomène se produit principalement en raison de la destruction des globules rouges par les parasites du paludisme, ce qui diminue la

capacité du sang à transporter l'oxygène vers les tissus vitaux, y compris l'utérus et le placenta.

La réduction de l'oxygénation sanguine a des conséquences directes sur la croissance fœtale. En effet, la diminution de l'oxygène et des nutriments nécessaires à un développement normal restreint la capacité du fœtus à se développer correctement dans l'utérus, entraînant ainsi des retards de croissance intra-utérin (RCIU). Ce retard de croissance est un indicateur clé d'un développement fœtal sous-optimal, souvent associé à un faible poids à la naissance. Un tel poids réduit est un facteur de risque majeur pour de futures complications médicales, telles que des infections néonatales graves et des troubles du développement cognitif et physique. De plus, l'infection durant la grossesse augmente les risques d'autres complications plus graves telles que l'avortement spontané, le travail prématuré et le décès intra-utérin. Ces risques sont d'autant plus élevés si l'infection n'est pas diagnostiquée et traitée rapidement, ce qui peut compromettre la santé à long terme de la mère et de l'enfant. Il est donc essentiel de renforcer les stratégies de prévention et de traitement du paludisme durant la grossesse afin de réduire ces complications et protéger la santé des femmes enceintes ainsi que celle de leurs bébés.^{85,86}

Les complications liées au paludisme gestationnel sont particulièrement graves pour les femmes enceintes en contact avec des souches de *Plasmodium* résistantes aux médicaments. Ces souches de *Plasmodium* résistantes compliquent non seulement le traitement mais augmentent également les risques de complications tant pour la mère que pour le fœtus. En effet, les femmes enceintes infectées par ces souches résistantes, comme celles portant des mutations de la pfCRT (*Plasmodium falciparum* chloroquine résistance transporter), se retrouvent dans une situation où l'efficacité du traitement est considérablement réduite. Cette résistance limite la possibilité de contrôle de l'infection, ce qui peut entraîner une aggravation des symptômes chez la mère et augmenter le risque de conséquences graves, comme des complications maternelles sévères, ainsi que des risques accrus pour la santé du fœtus, y compris des retards de croissance.⁸⁷

2) Séquestration des parasites du paludisme dans le placenta et évasion du système immunitaire

Un autre aspect du paludisme gestationnel est la capacité de *Plasmodium falciparum* à se séquestrer dans le placenta, un phénomène qui empêche les cellules immunitaires maternelles de détruire efficacement les parasites présents dans l'organisme. Ce processus de séquestration constitue un mécanisme adaptatif du parasite, lui permettant de se cacher

dans les vaisseaux sanguins du placenta, loin de l'action des réponses immunitaires maternelles. Cette stratégie d'évasion immunitaire complique considérablement le traitement de l'infection et contribue à des complications graves. Parmi celles-ci, on retrouve l'inflammation placentaire, l'obstruction des vaisseaux placentaires et, au final, des anomalies dans la perfusion placentaire. Ces perturbations limitent l'apport en oxygène et en nutriments essentiels au fœtus, ce qui entraîne un risque accru de retard de croissance intra-utérin, ainsi que d'autres complications périnatales sérieuses, comme des troubles du développement ou un faible poids à la naissance.⁸⁸

Les femmes enceintes infectées par le paludisme sont également plus susceptibles de devenir des réservoirs pour la transmission du parasite. Un des risques majeurs est la transmission du paludisme congénital, un phénomène qui se produit lorsque le parasite traverse la barrière placentaire et infecte le fœtus pendant la grossesse. Le paludisme congénital représente un problème de santé publique important dans les régions endémiques, touchant environ 26,51% des nouveau-nés dont les mères sont infectées par le paludisme. Cette transmission peut entraîner des symptômes cliniques graves chez le nourrisson, tels que les manifestations de paludisme sévère, des convulsions et, dans certains cas, des décès néonataux. En plus de ces risques immédiats, le paludisme congénital peut augmenter la susceptibilité aux infections secondaires et avoir des effets durables sur le développement neurologique de l'enfant. Les complications à long terme peuvent inclure des retards de développement cognitif et moteur, impactant la qualité de vie et le bien-être de l'enfant à mesure qu'il grandit.^{89,90}

3) Gestion de la co-infection paludisme/leishmaniose chez la femme enceinte

La gestion de la co-infection chez les femmes enceintes représente un défi majeur en raison des risques accrus pour la santé de la mère et du fœtus, ainsi que des limitations dans l'utilisation de certains traitements durant la grossesse. Les médicaments antipaludiques tels que la quinine sont souvent prescrits, mais leur évolution nécessite une surveillance rigoureuse en raison de son effet potentiel sur le développement fœtal. Par exemple, bien que ce médicament puisse être efficace pour traiter le paludisme, son administration pendant la grossesse comporte des risques qu'il est essentiel d'évaluer soigneusement pour minimiser les dangers du fœtus. De même, les traitements utilisés pour la leishmaniose, tels que l'Amphotéricine B et les antimoniaux, présentent des effets secondaires potentiellement graves, et leur utilisation pendant la grossesse doit être soigneusement encadrée pour éviter des complications.

En parallèle, les stratégies préventives sont fondamentales pour réduire l'incidence du paludisme gestationnel et prévenir les complications associées. Le traitement préventif

intermittent (TPI), qui consiste à administrer des traitements antipaludiques à intervalles réguliers pendant la grossesse, est une approche largement utilisée pour diminuer la charge parasitaire et prévenir les risques liés à l'infection. Ce traitement permet de réduire l'incidence chez les femmes enceintes et d'éviter les complications graves telles que l'anémie sévère et les retards de croissance fœtale. De plus, l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticides représente une autre mesure essentielle dans les zones à risque. Ces moustiquaires ont démontré leur efficacité dans les réductions de la transmission du paludisme et la prévention des infections, offrant ainsi une protection supplémentaire pour les femmes enceintes. Ces 2 stratégies combinées jouent un rôle clé dans la réduction de la mortalité et de la morbidité associées au paludisme gestationnel.^{86,85,89}

Chapitre 6 : Impact clinique de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*

La co-infection par la leishmaniose (notamment la LV) et le paludisme constitue un véritable défi sur le plan clinique provoqué par des interactions complexes entre ces deux parasitoses. La présence simultanée de ces infections modifie les symptômes cliniques classiques propres à chacune d'elles. Le diagnostic et la prise en charge médicamenteuse adéquats sont donc plus difficiles. En effet, lorsqu'un patient présente cette co-infection, une exacerbation des symptômes est fréquemment observée ce qui induit un risque accru de complications.⁹¹ Cette exacerbation est souvent rapportée mais n'est pas systématique. En effet, plusieurs études montrent des résultats hétérogènes, certains travaux ne retrouvant pas de différence significative, tandis que d'autres décrivent des effets variables, voire protecteurs. Ces variations semblent dépendre de multiples facteurs, notamment des espèces parasitaires impliquées, du statut immunitaire de l'hôte ainsi que de l'intensité de la parasitose.^{34,64}

I) Manifestations cliniques générales

Les patients atteints d'une co-infection par *Plasmodium* et *Leishmania* peuvent présenter un tableau clinique plus grave que ceux infectés par une seule des deux parasitoses. Cette sévérité accrue s'explique par les effets synergiques des deux parasites sur l'organisme. Parmi les principaux signes cliniques observés chez ces patients, on peut citer :

- Une fièvre prolongée et irrégulière: souvent persistante malgré un traitement initial et pouvant persister plusieurs semaines, voire plusieurs mois, ce qui rend le diagnostic différentiel bien plus complexe.
- Une splénomégalie particulièrement marquée: elle résulte du double impact exercé par les deux parasitoses sur les organes hématopoïétiques, entraînant une majoration de la surcharge et de l'hypertrophie de la rate.
- Une anémie sévère: elle s'explique à la fois par la lyse des globules rouges induite par *Plasmodium* et des perturbations de la production cellulaire au niveau de la moelle osseuse causées par *Leishmania*.
- Une altération significative de l'état général du patient: se traduisant par une fatigue intense, une perte de poids plus ou moins importante et une dégradation progressive du tonus.^{92,93}

Paramètre clinique	Paludisme (<i>Plasmodium spp.</i>)	Leishmaniose viscérale (<i>L. donovani/infantum</i>)	Co-infection Paludisme/ LV
Fièvre	Aiguë, intermittente, accès fébriles typiques	Prolongée, irrégulière, souvent supérieure à 2 semaines	Fièvre plus marquée, combinaison d'accès aigus + fièvre prolongée (symptômes plus marqués)
Altération de l'état général	Asthénie, céphalées, myalgies, parfois coma (paludisme sévère)	Amaigrissement, asthénie progressive, cachexie	Amaigrissement fréquent
Ictère	Fréquent dans les formes graves (<i>P. falciparum</i> , hémolyse)	Rare, sauf atteinte hépatique sévère	Peut-être fréquent en co-infection, données variables
Splénomégalie	Variable, plus fréquente dans les formes chroniques ou en zones endémiques	Fréquente	Présente mais peut-être moins sévère (consultation plus précoce)
Anémie	Fréquente, hémolytique	Fréquente, par atteinte médullaire avec altération de l'hématopoïèse	Aggravée/modérée plus fréquente; cas de pancytopenie sévère rapportés
Leucopénie/Pancytopenie	Rare mais possible (hors paludisme grave)	Fréquente (atteinte médullaire)	Pancytopenie plus marquée décrite dans des cas cliniques
Thrombopénie/saignements	Courant dans des paludismes sévères (CIVD possible)	Epistaxis, hémorragies ou pancytopenie	Pas d'excès net mais risque majoré en cas de pancytopenie

Figure 3 : Tableau comparatif de l'aspect clinique de la leishmaniose viscérale et du paludisme ainsi que de leur co-infection ^{94,95,45,35}

L'analyse comparative des manifestations cliniques (Tableau 3) met en évidence des différences notables entre les mono-infections par *Plasmodium* ou *Leishmania* et leur co-infection. D'une manière globale, la co-infection apparaît associée à une modification du profil clinique, combinant des caractéristiques propres aux deux parasitoses, tout en accentuant ou non certains paramètres.

La fièvre constitue un exemple représentatif de cette interaction, avec une association d'accès fébriles aigus caractéristiques du paludisme et d'une fièvre prolongée typique de la leishmaniose viscérale. Cette combinaison peut compliquer l'orientation diagnostique en masquant les présentations classiques.

Sur le plan hématologique, l'anémie est plus fréquente et souvent plus sévère en situation de co-infection, traduisant l'effet cumulatif de l'hémolyse induite par *Plasmodium* et de l'atteinte médullaire liée à *Leishmania*. De même, la pancytopenie, caractéristique de la leishmaniose viscérale, peut être exacerbée, contribuant à une aggravation globale de l'état clinique.

L'atteinte splénique et l'altération de l'état général apparaissent également influencées par cette interaction parasitaire. Toutefois, certaines données suggèrent que la splénomégalie pourrait parfois être moins marquée en cas de co-infection, possiblement en raison d'une prise en charge plus précoce liée à la symptomatologie aiguë du paludisme.

Par ailleurs, certains signes tels que l'ictère ou les troubles de la coagulation semblent plus fréquemment observés dans la co-infection, reflétant une atteinte hépatique et hématologique plus importante. Néanmoins, ces observations restent variables selon les études, soulignant l'hétérogénéité des présentations cliniques.

Ainsi, ce tableau illustre que la co-infection *Plasmodium/Leishmania* ne correspond pas à une simple addition des symptômes, mais à une interaction complexe pouvant modifier, amplifier ou parfois atténuer certaines manifestations cliniques. Cette variabilité souligne la nécessité d'une approche diagnostique intégrée et d'une vigilance particulière dans les zones d'endémie.

Le tableau clinique peut être plus grave dans certains contextes mais les données restent hétérogènes et ne permettent pas de conclure de manière systématique.^{94,95,45,35}

Ce tableau n'inclut que la leishmaniose viscérale et non les autres formes de leishmaniose pour deux raisons :

- La majorité des travaux cliniques publiés concernent la co-infection entre le paludisme et la leishmaniose viscérale, en particulier au Soudan, en Ethiopie, en Ouganda et en Inde. Les études avec la leishmaniose cutanée sont très rares et surtout expérimentales ou limitées à des cas cliniques isolés. A l'heure actuelle, il n'y a pas assez de séries robustes sur la présentation symptomatologique d'une co-infection paludisme+ leishmaniose cutanée ou leishmaniose cutanéomuqueuse.
- De plus, la leishmaniose viscérale et le paludisme ont un chevauchement symptomatique important, ce qui justifie de comparer directement leurs profils cliniques

et celui de la co-infection. A l'inverse, la LC donne des lésions cutanées localisées (ulcères, nodules) qui ne se superposent pas au tableau clinique du paludisme.

Chez les patients atteints simultanément de leishmaniose et de paludisme, l'apparition de symptômes atypiques est fréquemment rapportée, ce qui rend le diagnostic encore plus complexe. Ces formes atypiques sont particulièrement fréquentes chez les patients immunodéprimés, dont la réponse immunitaire affaiblie favorise la dissémination du parasite au-delà de ses sites habituels. Une jaunisse observée plus fréquemment, témoigne d'une atteinte hépatique plus sévère et d'une perturbation importante de la fonction hépatique.⁴ Des troubles de la coagulation nettement marqués, se traduisant par des épisodes de saignements spontanés et des manifestations hémorragiques peuvent être observés. Cela est lié à l'impact conjoint des parasites sur les mécanismes hématologiques et vasculaires du patient.⁹

L'évolution clinique de la co-infection par la leishmaniose et le paludisme est fortement influencée par certains facteurs démographiques ainsi que par l'état immunitaire des patients. Plusieurs observations mettent en évidence des tendances spécifiques :

L'âge apparaît comme un facteur clé. Les enfants présentent un risque d'infection environ deux fois supérieur à celui observé chez les adultes de plus de 30 ans. Cette vulnérabilité accrue chez les plus jeunes pourrait être liée à l'immatunité de leur système immunitaire, le temps nécessaire à l'acquisition d'un état de prémunité contre le paludisme ainsi qu'à une exposition environnementale plus importante⁴. Cela dépend également de la zone géographique, de l'endémicité et de l'immunité acquise. Enfin, l'état immunitaire constitue un déterminant majeur dans l'expression clinique de la co-infection. Les patients immunocompétents peuvent développer des formes modérées, parfois même asymptomatiques, la réponse immunitaire étant suffisamment efficace pour limiter la gravité des symptômes.⁴

II) Complications spécifiques

La co-infection par la leishmaniose et le paludisme peut engendrer des complications sévères, certaines représentant un véritable enjeu pour le pronostic vital. Parmi les plus préoccupantes, on distingue notamment :

- **Les atteintes neurologiques** : Dans les formes sévères, en particulier lors d'infections par *Plasmodium falciparum*, les patients peuvent présenter des convulsions, des troubles de la conscience, voire un coma. Ce tableau neurologique est principalement lié à l'obstruction des micro-vaisseaux cérébraux provoquée par l'adhérence des

érythrocytes parasités à l'endothélium vasculaire. Cette obstruction perturbe la perfusion cérébrale et favorise l'apparition du neuro-paludisme, une complication grave pouvant évoluer vers une issue fatale si elle n'est pas prise en charge rapidement.⁹

- **Le syndrome d'activation macrophagique** : Bien que rare, cette complication reflète une gravité particulière, surtout chez les enfants. Elle se manifeste par une activation excessive des macrophages et d'autres cellules du système immunitaire, conduisant à une lympho-histiocytose hémophagocytaire. Ce phénomène se traduit par une destruction incontrôlée des cellules sanguines et des atteintes multiviscérales, rendant la prise en charge complexe et le pronostic réservé sans traitement adapté. Ce phénomène est cependant rare mais a été décrit dans la littérature.⁹⁶

La co-infection par *Leishmania* et *Plasmodium* représente un défi clinique majeur, se traduisant par des formes souvent plus graves et atypiques que celles observées lorsqu'elles sont présentes séparément. Cette situation requiert une vigilance accrue afin de permettre un diagnostic précoce et garantir une prise en charge appropriée, notamment dans les régions où les deux parasitoses coexistent.

Chapitre 7 : Le diagnostic de la co-infection

Partie 1 : Diagnostic des infections séparées

I) Difficultés diagnostiques

Lorsqu'un patient est co-infecté par le paludisme et la leishmaniose, il présente souvent des symptômes cliniques qui se chevauchent, rendant le diagnostic initial particulièrement complexe. Les signes les plus fréquemment observés incluent : une fièvre prolongée et irrégulière, une splénomégalie, une anémie, une fatigue intense et une perte de poids. La présence de ces symptômes communs peut entraîner une sous-estimation de la co-infection et compliquer la mise en place d'un diagnostic précoce, ce qui peut retarder un traitement adapté.^{4,34}

1) Limitations des tests diagnostiques

Dans certains cas, les tests diagnostiques classiques utilisés pour détecter chacune des infections peuvent être modifiés par la présence de l'autre parasitose, ce qui complique encore le travail des professionnels de santé. Entre autres, certaines études suggèrent une possible diminution de la parasitémie de *Plasmodium* en présence de *Leishmania*. Cette réduction de la charge parasitaire rend les tests diagnostiques rapides (TDR) pour le paludisme moins fiables, diminuant ainsi leur sensibilité et leur capacité à détecter la maladie au stade précoce.⁹⁷ Ce phénomène complique l'interprétation des résultats et peut retarder le diagnostic. De même, les tests sérologiques pour diagnostiquer la leishmaniose peuvent présenter des résultats moins sensibles chez les patients immunodéprimés.⁹⁸

2) Approches diagnostiques combinées

Pour surmonter les défis diagnostiques posés par la co-infection, une approche combinée et plus ciblée est recommandée afin d'améliorer la précision du diagnostic. Plusieurs techniques diagnostiques se distinguent dans cette démarche :

A) PCR (Polymerase Chain Reaction)

La PCR est une méthode moléculaire essentielle pour le diagnostic de la co-infection par *Plasmodium* et *Leishmania* en raison de sa grande sensibilité à détecter les charges parasitaires faibles et à différencier les espèces parasitaires. C'est une méthode de référence en contexte de recherche ou de centres spécialisés. Elle permet de détecter et d'amplifier spécifiquement l'ADN (ou l'ADNc synthétisé à partir de l'ARNm) d'un parasite présent dans un

échantillon clinique (sang, moelle, biopsie...). En contexte de co-infection, les symptômes cliniques communs comme la fièvre, la splénomégalie et la pancytopénie peuvent masquer l'une ou l'autre des infections, rendant les tests classiques (microscopie, TDR et sérologie) insuffisants. La PCR permet à la fois la détection simultanée ou successive des deux pathogènes dans le même échantillon, mais aussi la quantification parasitaire et l'identification précise de l'espèce. Ce qui peut orienter la prise en charge thérapeutique surtout dans les régions où les espèces ont une sensibilité différente aux traitements.

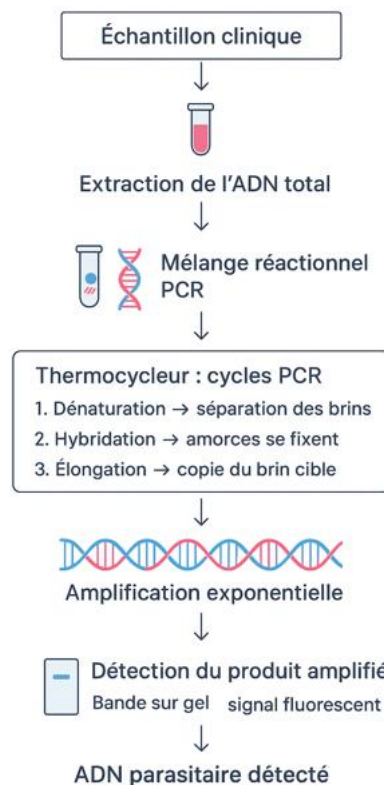


Figure 17: Principe simplifié du fonctionnement de la PCR :

Cette figure illustre les différentes étapes de la réaction de polymérisation en chaîne, une technique de biologie moléculaire largement utilisée pour la détection de l'ADN parasitaire. A partir d'un échantillon clinique, l'ADN total est d'abord extrait, puis introduit dans un mélange réactionnel contenant notamment des amorces spécifiques, des nucléotides et un ADN polymérase. L'échantillon est ensuite soumis à des cycles successifs dans un thermocycleur, comprenant trois phases principales : la dénaturation, permettant la séparation des deux brins d'ADN, l'hybridation, au cours de laquelle les amorces se fixent sur les séquences cibles ainsi que l'élongation, durant laquelle l'ADN polymérase synthétise de nouveaux brins complémentaires. La répétition de ces cycles conduit à une amplification exponentielle de la séquence cible. Enfin, le produit amplifié est détecté, soit par migration sur gel

d'électrophorèse, soit par mesure d'un signal fluorescent, permettant ainsi de confirmer la présence d'ADN parasitaire dans l'échantillon analysé.⁹⁹

Du côté du paludisme, les cibles classiques sont le gène 18S rRNA détectés, des régions mitochondriales (cox), des gènes spécifiques de l'espèce. Par exemple, une PCR multiplex qPCR (PCR quantitative) pour *Plasmodium* peut détecter à partir de 1 à 6 parasites/μL de sang. En comparaison, les tests rapides ou la microscopie peuvent manquer les infections à faible densité. *Plasmodium* peut également être détecté par *nested PCR* qui est une technique d'amplification en deux étapes utilisant deux paires d'amorces successives, permettant d'améliorer la spécificité et la sensibilité de la détection d'un ADN cible, notamment dans les infections à faible charge parasitaire. Elle permet donc d'identifier des parasitémies palustres submicroscopiques et de discriminer précisément les espèces parasites, y compris en cas de co-infection.¹⁰⁰

Pour la leishmaniose, les cibles multicopies comme le kDNA (ADN kinétoplastique), ITS1 (*internal transcribed spacer*) ou SSU-rRNA (*Small subunit ribosomal ribonucleic acid*) s'avèrent particulièrement sensibles. Par exemple, une PCR ciblant kDNA permet d'atteindre des limites de détection très basses (parfois moins d'un équivalent parasite), et la PCR-ITS1 permet non seulement la détection mais aussi l'identification d'espèces via RFLP (polymorphisme de longueur des fragments de restriction) ou séquençage.¹⁰¹

Un cas clinique décrit au Népal a été étudié, et concerne un enfant de cinq ans présentant une fièvre persistante depuis trois mois, associée à une splénomégalie et une pancytopénie. Les tests rapides détectaient *Plasmodium vivax* et le test rk39 était positif pour *Leishmania donovani*.⁹³ L'intégration d'une PCR aurait pu confirmer les deux infections, quantifier les charges parasites et guider vers le traitement le plus efficace.

L'usage d'algorithmes moléculaires multiplex (PCR multiplex) est une voie intéressante de diagnostic. En effet, ce type de PCR permet d'amplifier plusieurs cibles dans la même réaction ce qui permettrait de rechercher *Plasmodium* et *Leishmania* dans un seul prélèvement. Cela permet d'économiser du temps et des ressources tout en réduisant le risque de manquer une co-infection. Bien qu'il y ait encore peu d'études décrivant une PCR multiplex de ces deux agents dans un même test, les principes sont bien établis. Des études évaluant le multiplex/nested PCR pour *Plasmodium* ont montré qu'elles détectent des infections mixtes et des densités parasites faibles que la microscopie n'objectivait pas.¹⁰²

La qPCR est également une méthode de diagnostic notamment en termes de quantification. En effet, des études sur la leishmaniose ont montré que la charge parasitaire est inversement

corrélée à la durée de la maladie (plus élevée dans les formes aiguës) et que les formes chroniques ou évoluées sont caractérisées par des charges parasitaires plus faibles. Ce qui peut expliquer pourquoi certains tests non moléculaires sont négatifs ou peu fiables dans des cas comme celui-là.¹⁰³

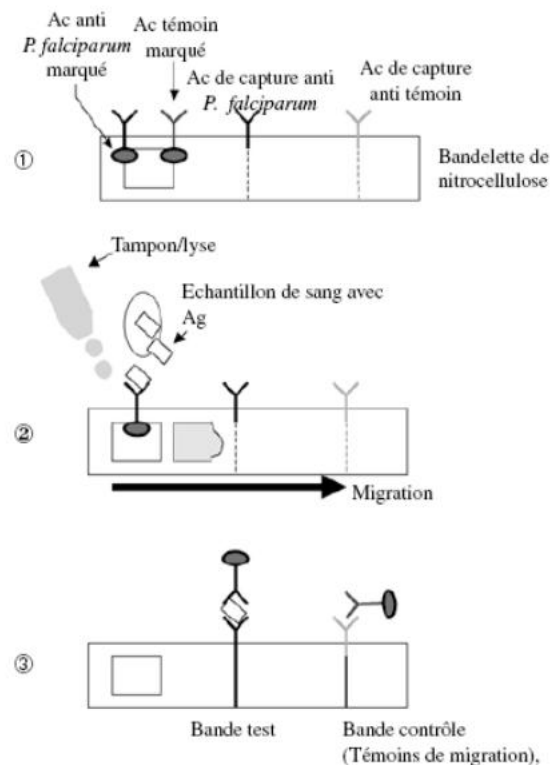
Les limites et précautions sur cette technique de diagnostic sont qu'elle est coûteuse et qu'elle nécessite des équipements et des techniciens qualifiés. L'ADN parasite peut persister après la mort du parasite ou après traitement, ce qui signifie qu'une PCR positive ne signifie pas toujours que l'infection est active. Il est également important de contrôler la qualité des prélèvements.

3) Tests sérologiques

A) Les tests diagnostiques rapides (TDR)

Les tests diagnostiques rapides (TDR) pour le paludisme détectent des antigènes circulants produits par le parasite (principalement HRP2 (Protéine riche en histidine II) pour *Plasmodium falciparum*, et des antigènes comme pLDH ou aldolase pour *P. falciparum* et *P. vivax*). Ils donnent un résultat qualitatif (visualisation d'une bande colorée) en quelques minutes et sont conçus pour la détection d'infections actives.¹⁰⁴

Concernant la leishmaniose, les TDR (par exemple tests rK39) détectent des anticorps spécifiques (réponse humorale) dirigés contre un antigène recombinant (rK39). Ils sont utiles au diagnostic initial en zone endémique de LV mais évaluent la réponse immunitaire, pas directement la présence d'un parasite viable.¹⁰⁵



Légende :

- ① Présentation de la bandelette réactive.
- ② Dépôt de l'échantillon sanguin, de la solution de tampon/lyse puis migration.
- ③ Capture du complexe conjugué-or colloïdal/antigène par l'anticorps de capture fixé et capture de l'anticorps témoin par un anticorps anti-témoin immobilisé.

Figure 18: Principe d'un test de détection d'antigène d'après Gnahore Ange Brice Patrick¹⁰⁶

La figure 21 illustre le fonctionnement d'un test de diagnostic rapide basé sur une technique d'immuno-chromatographie sur bandelette de nitrocellulose. Ce dispositif permet la détection qualitative d'antigènes spécifiques de *Plasmodium falciparum* dans un échantillon de sang.

Dans un premier temps (1), la bandelette contient des anticorps marqués dirigés contre les antigènes de *P. falciparum*, ainsi que des anticorps témoins. Plus en aval sont immobilisés des anticorps de capture spécifiques (ligne test) et des anticorps anti-témoins (ligne contrôle).

Lors de la deuxième étape (2), le dépôt de l'échantillon de sang est effectué sur la zone d'application, suivi de l'ajout d'un tampon lyse. Ce tampon permet la libération des antigènes parasites et facilite leur interaction avec les anticorps marqués. Le mélange migre ensuite le long de la membrane par capillarité.

Enfin (3), si des antigènes de *P. falciparum* sont présents, ils forment un complexe avec les anticorps marqués. Ce complexe est capturé au niveau de la bande test par les anticorps de capture immobilisés, entraînant l'apparition d'une ligne visible. Parallèlement, les anticorps témoins migrent et sont fixés au niveau de la bande contrôle, validant le bon déroulement de

la migration et la fiabilité du test. Ainsi l'apparition simultanée des bandes test et contrôle indique un résultat positif, tandis que la présence exclusive de la bande contrôle confirme un résultat négatif.

Des cas décrits montrent des résultats faussement positifs sur TDR paludisme chez des patients porteurs de leishmaniose cutanée ou viscérale. En co-infections, la probabilité d'erreur diagnostique augmente si l'on se base uniquement sur un TDR unique.¹⁰⁷

L'état immunitaire influence fortement la sensibilité des tests sérologiques. Chez des patients immunodéprimés (par exemple co-infection VIH), la diminution de l'activation des lymphocytes B dépendante des lymphocytes TCD4 conduit à une production réduite et parfois qualitative d'anticorps contre *Plasmodium* ou *Leishmania*. Cette faible réponse humorale limite la détection sérologique et peut entraîner des faux négatifs.¹⁰⁸

En cas de suspicion de co-infection, il est recommandé d'associer un TDR paludisme et un test rK39 LV mais aussi d'interpréter conjointement avec le tableau clinique et d'autres examens. Si un ou plusieurs TDR sont discordants ou si le tableau clinique est trop sévère, il est important d'avoir recours à des méthodes confirmatoires : frottis sanguin/microscopie, hémoculture/biologie moléculaire (PCR) pour *Plasmodium*, et *Leishmania*.¹⁰⁹

B) Le Western-Blot

Le Western Blot (WB) est une technique sérologique de confirmation à haute spécificité pour un diagnostic, permettant la détection d'anticorps spécifiques dirigés contre les antigènes parasitaires séparés selon leur poids moléculaire. Dans le cadre de cette co-infection parasitaire, le Western Blot présente surtout un intérêt complémentaire, notamment pour lever des ambiguïtés diagnostiques.

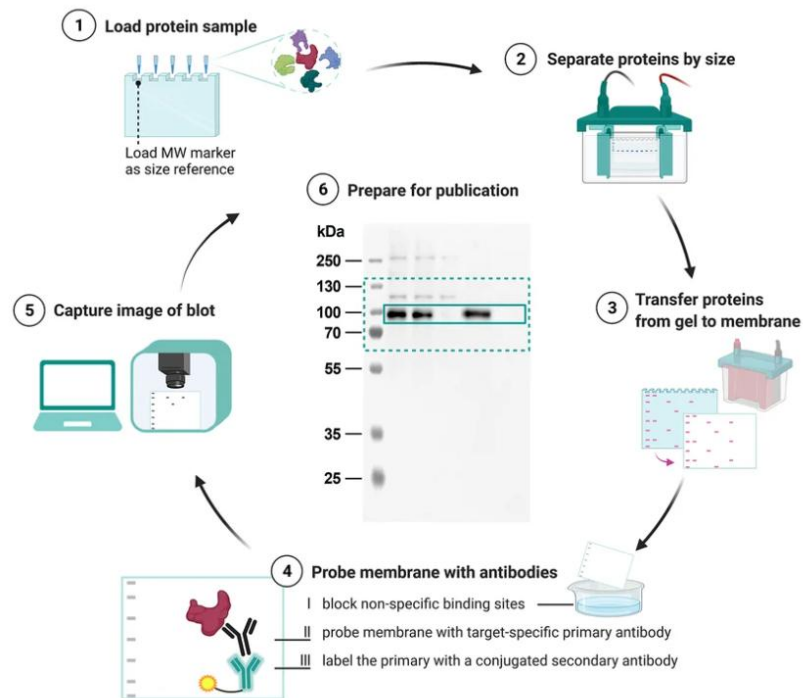


Figure 19: Différentes étapes du Western Blot¹¹⁰

Illustration des différentes étapes du Western Blot, technique d'immuno-détection permettant d'analyser la réponse humorale dirigée contre des antigènes parasitaires, notamment dans le cadre de la leishmaniose viscérale.

Dans un premier temps (1), les antigènes parasitaires, issus de préparations de *Leishmania* ou de *Plasmodium*, sont déposés sur un gel d'électrophorèse en présence d'un marqueur de poids moléculaire.

Lors de l'étape suivante (2), ces antigènes sont séparés par électrophorèse en conditions dénaturantes (SDS-PAGE = électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de dodécylsulfate de sodium) selon leur poids moléculaire, permettant d'obtenir un profil protéique caractéristique des parasites.

Les protéines séparées sont ensuite transférées sur une membrane (3), généralement en nitrocellulose ou en PVDF, afin de permettre leur accessibilité aux anticorps. Dans l'étape d'immuno-détection (4), la membrane est incubée avec le sérum du patient, contenant potentiellement des anticorps dirigés contre les antigènes parasitaires. Après blocage des sites non spécifiques, les anticorps présents dans le sérum se fixent spécifiquement sur les antigènes correspondants. Un anticorps secondaire anti-immunoglobuline humaine, conjugué à une enzyme ou un fluorophore, est ensuite ajouté pour révéler ces interactions.

Le signal est ensuite détecté (5), généralement par chimiluminescence, sous forme de bandes visibles correspondant aux antigènes reconnus par les anticorps du patient. Enfin (6), l'analyse du profil des bandes permet d'identifier des signatures antigéniques spécifiques.¹¹⁰

Pour la leishmaniose viscérale, le WB est considéré comme un test complémentaire à haute spécificité de confirmation, notamment lorsque :

- Le test rK39 est négatif ou douteux malgré une forte suspicion clinique ;
- Le contexte épidémiologique est atypique ;
- Une réaction croisée avec d'autres infections parasitaires est suspectée (*Plasmodium spp.*)

Cette technique de diagnostic permet également d'identifier des profils antigéniques spécifiques de *Leishmania* (bandes caractéristiques, par exemple autour de 14-16 kDa, 24 kDa, 39 kDa selon les antigènes utilisés), augmentant la spécificité diagnostique par rapport aux tests rapides.^{111,112}

Pour le paludisme, le Western Blot n'est pas un outil de diagnostic de routine. Il peut être utilisé dans des contextes épidémiologiques, ou de recherche.

D'une manière générale, le Western Blot permet de :

- Réduire le risque de faux positifs sérologiques
- Confirmer la spécificité de la réponse humorale dirigée contre *Leishmania*
- Améliorer la fiabilité diagnostique lorsque les TDR sont discordants ou que le tableau clinique est sévère ou atypique.¹¹²

4) Biopsies et analyses microscopiques

Les manifestations cliniques de ces deux pathogènes étant souvent similaires, des examens complémentaires peuvent aider au diagnostic. Pour le paludisme, les examens microscopiques au sang périphérique par goutte épaisse et frottis sanguin (après coloration de Giemsa) peuvent être utilisés. La goutte épaisse permet une détection sensible des parasites, tandis que le frottis mince permet l'identification de l'espèce de *Plasmodium* et l'estimation de la parasitémie, élément clé pour évaluer la gravité clinique.¹¹³

Pour la Leishmaniose viscérale, le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence directe des amastigotes de *Leishmania* dans des prélèvements tissulaires (ponction médullaire, ponction splénique ou une biopsie ganglionnaire selon les présentations cliniques). L'examen microscopique après coloration de Giemsa permet l'identification des entités de *Leishmania* à l'intérieur des macrophages.¹¹⁴

Partie 2 : Diagnostic intégré de la co-infection par *Plasmodium* et *Leishmania*

A) Un diagnostic intégré nécessaire dans les zones co-endémiques

Dans de nombreuses zones tropicales/subtropicales, ces deux parasitoses coexistent. Devant un tableau symptomatique pouvant être plus ou moins semblable (fièvre, splénomégalie, anémie, asthénie...), il est fréquent de ne pas diagnostiquer les deux parasitoses ce qui peut mener à un retard de prise en charge appropriée si seule l'une des deux est recherchée initialement. Cela justifie la mise en place d'un parcours diagnostique intégré incluant les deux pathogènes dans les zones à risque.⁴

Exemple concret : Selon certaines études locales, dans des centres de traitement de leishmaniose viscérale, jusqu'à 20% des patients peuvent être co-infectés par *Plasmodium* ; toutefois, sans tests intégrés, les cas de co-infection échappent fréquemment au diagnostic initial.¹¹⁵

B) Exemple de modèles d'algorithmes diagnostiques intégrés

A l'heure actuelle, aucun modèle diagnostique intégré pour les 2 parasites n'existe. Le modèle suivant reste donc une proposition qui n'a pas été intégrée par des études scientifiques. L'objectif de cet algorithme est d'inclure un diagnostic à la fois pour *Leishmania* mais également *Plasmodium*.

Un algorithme intégré pourrait ressembler à ceci :

1) Phase clinique initiale

Présence de fièvre prolongée+ splénomégalie = test paludisme (microscopie+ test antigénique)+ évaluation clinique de la leishmaniose (atteinte cutanée ou signes de leishmaniose viscérale).¹¹⁶

2) Phase Biologique (Laboratoire)

- Si le test antigénique paludique est positif : mise en place d'un traitement antipaludique concomitant si nécessaire+ réalisation de tests spécifiques *Leishmania* rK39 ou une qPCR afin de quantifier la co-infection)
- Si le test antigénique paludique est négatif mais suspicion clinique persistante, réalisation d'une PCR pour *Plasmodium* et *Leishmania* en parallèle.⁴⁶

3) Confirmation et suivi

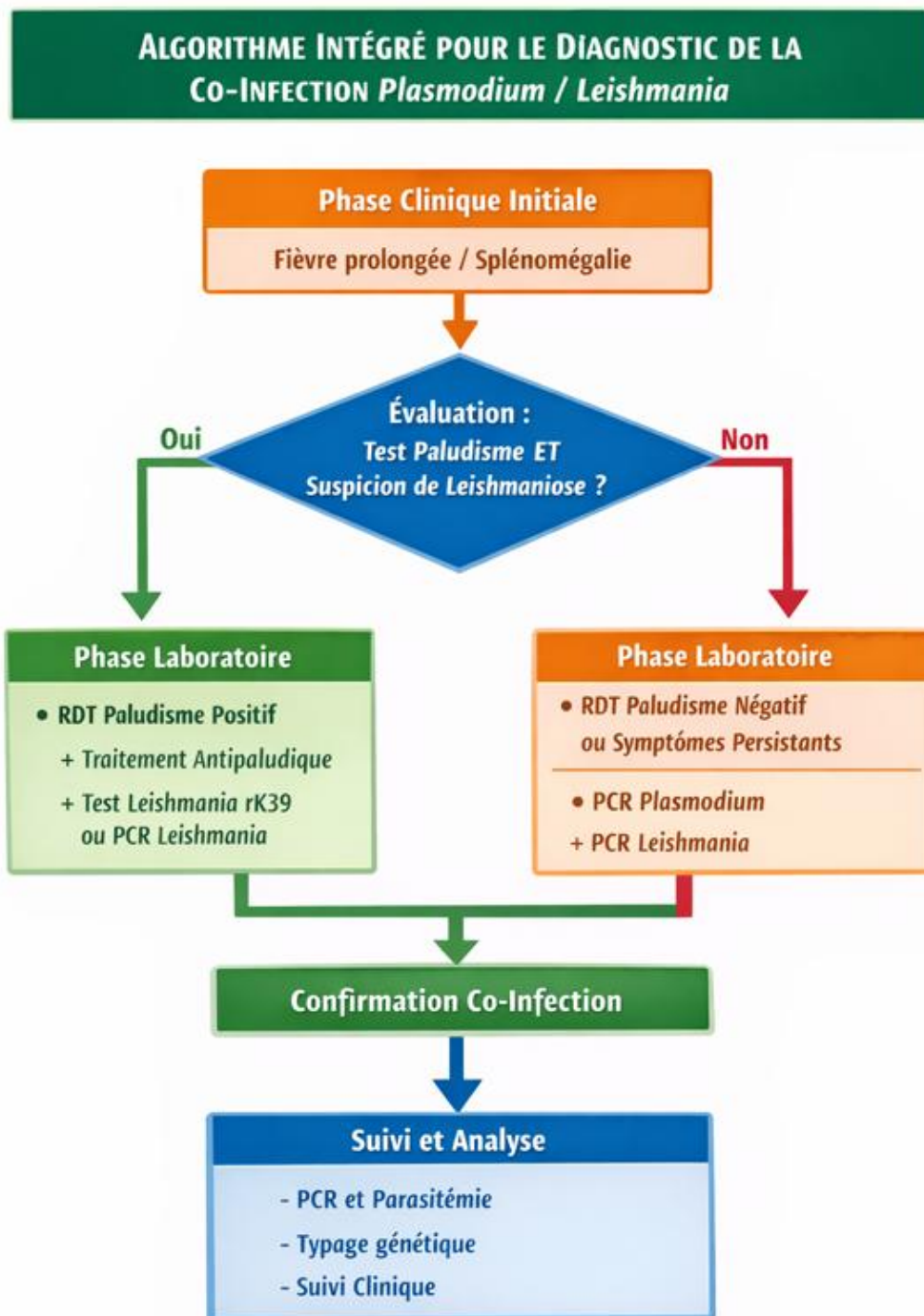
Chez des patients co-infectés, la confirmation d'un diagnostic et le suivi se fait efficacement par PCR. Cette technique est utile pour le pronostic et la thérapie adaptée selon l'espèce de *Plasmodium* et de *Leishmania*.¹¹⁷

C) Freins et défis à l'implémentation

Même si l'approche intégrée a une base scientifique solide, il existe plusieurs obstacles à la mise en place de celle-ci comme :

- Accès limité aux tests PCR multiplex dans les zones rurales
- Des coûts élevés des diagnostics moléculaires ou multiplex
- La capacité humaine et matérielle des laboratoires locaux
- La formation nécessaire du personnel de santé
- Le manque d'algorithmes standardisés internationaux¹¹⁸

Les innovations telles que des tests moléculaires rapides multiplex, des panels intégrés ou des plateformes de diagnostic automatisées (PCR sur micro fluidique) pourraient à l'avenir permettre des diagnostics simultanés avec une sensibilité accrue selon les ressources locales et recommandations nationales. Ce qui faciliterait ainsi une vraie prise en charge intégrée du paludisme et de la leishmaniose même dans des zones à faibles ressources.¹¹⁸



*Figure 20 : Exemple d'approche de diagnostic de la co-infection par *Plasmodium* et *Leishmania*. Ce type d'algorithme est une proposition à adapter en fonction des ressources locales et des nouvelles recommandations nationales et internationales à venir. Cette figure a été générée par une intelligence artificielle après avoir été questionnée sur une méthode de diagnostic pour la co-infection *Leishmania/Plasmodium*. Cette approche diagnostique n'a pas été validée par des études scientifiques et n'est donc pas une recommandation officielle.*

Cette figure présente un exemple d'approche diagnostique intégré devant un tableau évocateur d'infection parasitaire systémique, associant notamment une fièvre prolongée et une splénomégalie. Ces signes cliniques non spécifiques justifient la recherche simultanée d'un paludisme et d'une leishmaniose viscérale, en particulier dans les zones d'endémie ou chez les patients exposés. Dans un premier temps, une évaluation initiale repose sur la réalisation d'un test de diagnostic rapide (TDR) du paludisme, associé à l'appréciation du contexte clinique et épidémiologique en faveur d'une leishmaniose. En cas de TDR paludisme positif, une prise en charge antipaludique est instaurée, tout en poursuivant les investigations en raison de la possibilité d'une co-infection. Un test sérologique de la leishmaniose (rK39) ou une amplification génique par PCR peut alors être réalisée afin de confirmer ou d'exclure une infection concomitante à *Leishmania*.

En revanche, en cas de TDR paludisme négatif ou de persistance des symptômes malgré un traitement adapté, le recours à des techniques moléculaires, telles que la PCR ciblant *Plasmodium* et *Leishmania*, permet d'améliorer la sensibilité diagnostique et de détecter des infections à faible parasitémie ou des formes atypiques. L'étape suivante repose sur la confirmation d'une éventuelle co-infection, basée sur la concordance des données cliniques, biologiques et moléculaires. Cette confirmation est essentielle pour adapter la prise en charge thérapeutique et prévenir les complications liées à une prise en charge incomplète.

Dans ce contexte, le Western Blot peut constituer un outil complémentaire de confirmation sérologique, notamment pour la leishmaniose viscérale. Il permet d'analyser finement le profil des anticorps dirigés contre des antigènes parasitaires spécifiques, améliorant ainsi la spécificité diagnostique et aidant à lever certaines ambiguïtés, en particulier en cas de réactions croisées avec d'autres infections parasitaires telles que le paludisme.

Enfin, le suivi repose sur une combinaison d'outils incluant la PCR, l'évaluation de la parasitémie, le typage génétique des souches, ainsi que le suivi clinique du patient, permettant d'apprécier la réponse au traitement et l'évolution de l'infection.

Partie 3 : Diagnostic différentiel de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*

Le diagnostic différentiel de la co-infection *Plasmodium/Leishmania* doit également prendre en compte d'autres pathologies, en particulier chez les enfants vivant dans des zones endémiques où ces infections sont courantes. Parmi ces pathologies, on peut citer :

1) Autres infections parasitaires

Outre *Plasmodium* et *Leishmania*, d'autres infections parasitaires peuvent parfaitement mimer ce tableau clinique comme :

- **Schistosomiase hépatosplénique** : entraîne une splénomégalie marquée et une hépatomégalie, pouvant être confondue avec celle induite par une leishmaniose viscérale ou une forme chronique de paludisme.
- **Trypanosomiasés** : notamment la trypanosomiase africaine, responsable de fièvre prolongée et d'adénopathies.
- **Babésiose** : en raison de son parasitisme intra-érythrocytaire, elle peut être confondue avec le paludisme lors d'une analyse par frottis sanguin, surtout en cas de parasitémie faible.

2) Infections bactériennes systémiques

Plusieurs infections bactériennes persistent dans les diagnostics différentiels lorsqu'un tableau de fièvre prolongée avec splénomégalie est observé :

- **Tuberculose disséminée ou miliaire** : caractérisée par une fièvre prolongée, un amaigrissement, une splénomégalie et des lymphadénopathies, elle représente un diagnostic différentiel de premier plan en l'absence de confirmation parasitologique.
- **Brucellose** : présente souvent un syndrome fébrile prolongé avec atteinte hépatosplénique et douleurs ostéoarticulaires, pouvant être confondue avec une leishmaniose viscérale.
- **Endocardite infectieuse subaiguë** : bien que moins fréquente en zone tropicale, ce tableau de fièvre prolongée et d'anémie inflammatoire fait partie des diagnostics différentiels à considérer.

3) Autres infections virales

Les infections virales systémiques peuvent également mimer ou masquer les signes d'une co-infection *Plasmodium/Leishmania* :

- **VIH avancé** : l'immunodépression associée entraîne fréquemment des syndromes fébriles prolongés avec cytopénies et splénomégalie, et favorise l'expression clinique des deux parasitoses en contexte de co-infection.
- **Herpès virus (Virus Epstein-Barr, Cytomégalovirus)** : peuvent se manifester par des syndromes pseudo-infectieux, associant fièvre, adénopathies et cytopénies, rendant le diagnostic différentiel plus complexe.

4) Pathologies hématologiques et néoplasiques

Certains troubles hématologiques peuvent simuler ou coexister avec les infections parasitaires :

- **Leucémies aiguës et lymphomes** : ces néoplasies peuvent s'accompagner d'une anémie, une thrombopénie, une leucopénie, ainsi qu'une splénomégalie significative, difficilement différenciables d'une leishmaniose viscérale sans investigations spécifiques comme un myélogramme ou une biopsie.
- **Pancytopenie liée à d'autres syndromes myélodysplasiques** : ces syndromes hématologiques peuvent entraîner une présentation clinique proche d'un tableau infectieux chronique.

Cette liste est non exhaustive et peut être complétée par d'autres causes notamment non infectieuses comme des syndromes inflammatoires systémiques...^{119,120,121,122}

Pathologie	Éléments cliniques communs avec paludisme / LV	Facteurs de confusion diagnostique	Éléments orientant le diagnostic différentiel
Paludisme	Fièvre intermittente, splénomégalie massive, anémie	Parasitémie souvent faible ou absente, contexte d'endémie	Hypergammaglobulinémie marquée, réponse aux antipaludiques prolongés, absence d'amastigotes
Leishmaniose viscérale	Fièvre prolongée, splénomégalie, pancytopenie	Symptômes non spécifiques, sérologies parfois négatives	Mise en évidence d'amastigotes, PCR <i>Leishmania</i> , hypergammaglobulinémie
Trypanosomiase africaine	Fièvre prolongée, adénopathies, anémie	Zones de co-endémie, évolution chronique	Détection de <i>Trypanosoma brucei</i> dans le sang/LCR, troubles neurologiques tardifs
Schistosomiase hépatosplénique	Splénomégalie, anémie, altération de l'état général	Eosinophilie parfois absente, évolution lente	Fibrose péri portale, sérologie positive, œufs dans les selles si phase d'état
Babésiose	Fièvre, anémie hémolytique, splénomégalie	Parasite intra-érythrocytaire mimant <i>Plasmodium</i> dans un frottis sanguin	PCR spécifique, contexte géographique, absence de pigment palustre (hémozoïne)
Tuberculose disséminée (miliaire)	Fièvre prolongée, amaigrissement, splénomégalie, cytopénies	Présentation systémique trompeuse	Imagerie compatible, cultures mycobactériennes, biopsie médullaire
Brucellose	Fièvre ondulante, sueurs nocturnes, hépatosplénomégalies	Symptômes prolongés peu spécifiques	Sérologies, hémocultures, notion de contact animal
Endocardite infectieuse subaiguë	Fièvre prolongée, anémie inflammatoire, splénomégalie	Absence initiale de signes cardiaques francs	Hémocultures répétées, échographie
VIH avancé	Fièvre chronique, cytopénies, splénomégalie	Favorise les infections opportunistes et les co-infections	Sérologie VIH, LT CD4 bas, infections associées
Leucémies / Lymphomes	Fièvre, anémie, thrombopénie, splénomégalie	Pancytopenie similaire à la LV	Frottis sanguin, myélogramme, biopsie ganglionnaire
Syndromes inflammatoires systémiques (LES...)	Fièvre prolongée, cytopénies, atteinte multiviscérale	Tableaux pseudo-infectieux	Auto-anticorps, histologie, évolution non infectieuse

Tableau 4 : Tableau non exhaustif de différents diagnostics différentiels de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*^{119,120,121,122}

Ce tableau présente les principaux diagnostics différentiels de la co-infection *Plasmodium/Leishmania* en comparant les éléments cliniques communs (fièvre, splénomégalie, anémie ou cytopénies), les facteurs de confusion diagnostic et les éléments orientant le diagnostic. Le paludisme et la leishmaniose viscérale partagent des présentations proches, notamment en contexte d'endémie, avec parfois une parasitémie faible ou des sérologies négatives. D'autres pathologies infectieuses (trypanosomiase africaine, schistosomiase hépatosplénique, babésiose, tuberculose disséminée, brucellose, endocardite infectieuse subaiguë), ainsi que des causes non infectieuses (VIH avancé, hémopathies malignes, syndromes inflammatoires systémiques), peuvent également mimer ce tableau. Le diagnostic différentiel repose sur des éléments spécifiques tels que la mise en évidence du parasite (amastigotes, parasites sanguins), les examens biologiques (PCR, sérologies), ou le contexte clinique et épidémiologique.

Conclusion :

Le diagnostic différentiel de la co-infection *Plasmodium/Leishmania* requiert une approche multidisciplinaire et l'utilisation combinée de divers outils diagnostiques, qu'ils soient cliniques, sérologiques ou moléculaires. La vigilance clinique demeure essentielle, en particulier dans les zones endémiques où ces infections sont courantes. Il est crucial d'adopter une stratégie diagnostique qui repose sur l'examen clinique détaillé, accompagné de l'utilisation ciblée des outils diagnostiques disponibles localement. Cela permettrait de poser un diagnostic précis et d'initier un traitement adapté dès que possible, réduisant ainsi les risques de complications graves liées à la co-infection.

Chapitre 8 : Stratégies thérapeutiques dans le cadre de la co-infection

I) Traitement du paludisme

Les thérapies combinées à base d'artémisinine (ACT) constituent le traitement de première intention recommandé dans les accès non compliqués à *Plasmodium falciparum*. Ces combinaisons associent un dérivé d'artémisinine (pour une élimination rapide des parasites) à une autre molécule partenaire active sur la totalité des parasites résiduels. Cela permet d'augmenter la probabilité de guérison et de réduire la sélection de parasites résistants.

L'OMS recommande actuellement six associations thérapeutiques à base d'artémisinine, dont le choix dépend des profils locaux de résistance et des recommandations nationales:

- Artéméther-luméfantrine (AL)
- Artésunate-amodiaquine (AS-AQ)
- Artésunate-méfloquine (AS-MQ)
- Artésunate-pyronaridine (AS-PY)
- Artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine (AS+SP)
- Dihydroartémisinine-pipéraquine (DHA-PPQ)¹¹¹

Ces options doivent être adaptées aux recommandations nationales selon la pharmacorésistance locale, la disponibilité des médicaments et les populations traitées. La posologie des ACT dépend du poids corporel du patient.¹²³

En pratique clinique, les ACT sont administrées pendant trois jours, selon un schéma posologique dépendant du poids corporel.

ACT	Présentation	Posologie
artéméthér/luméfantrine (AL)	Comprimés coformulés à 20 mg artéméthér/120 mg luméfantrine Blister enfant 5 à < 15 kg, 6 cp/blister Blister enfant 15 à < 25 kg, 12 cp/blister Blister enfant 25 à < 35 kg, 18 cp/blister Blister enfant ≥ 35 kg et adulte, 24 cp/blister Comprimés coformulés à 80 mg artéméthér/ 480 mg luméfantrine Blister enfant ≥ 35 kg et adulte, 6 cp/blister	A J1, la 1 ^{re} dose est donnée à H0 et la 2 ^e dose 8 à 12 heures après. A J et J3, la dose journalière est divisée en 2 prises (matin et soir). ==> 1 cp 2 fois par jour à J1, J2, J3 ==> 2 cp 2 fois par jour à J1, J2, J3 ==> 3 cp 2 fois par jour à J1, J2, J3 ==> 4 cp 2 fois par jour à J1, J2, J3 ==> 1 cp 2 fois par jour à J1, J2, J3
artésunate/amodiaquine (AS/AQ)	Comprimés coformulés Blister enfant 4,5 à < 9 kg, cp à 25 mg AS/67,5 mg AQ base, 3 cp/blister Blister enfant 9 à < 18 kg, cp à 50 mg AS/135 mg AQ base, 3 cp/blister Blister enfant 18 à < 36 kg, cp à 100 mg AS/270 mg AQ base, 3 cp/blister Blister enfant ≥ 36 kg et adulte, cp à 100 mg AS/270 mg AQ base, 6 cp/blister	==> 1 cp une fois par jour à J1, J2, J3 ==> 1 cp une fois par jour à J1, J2, J3 ==> 1 cp une fois par jour à J1, J2, J3 ==> 2 cp une fois par jour à J1, J2, J3
dihydroartémisinine/pipéraquine (DHA/PPQ)	Comprimés coformulés Blister enfant, cp à 20 mg DHA/160 mg PPQ, 3 cp/blister Blister enfant, cp à 40 mg DHA/320 mg PPQ, 3 cp/blister Blister enfant, cp à 40 mg DHA/320 mg PPQ, 6 cp/blister Blister adolescent-adulte, cp à 40 mg DHA/320 mg PPQ, 9 cp/blister Blister adolescent-adulte, cp à 40 mg DHA/320 mg PPQ, 12 cp/blister	5 à < 8 kg : 1 cp 20/160 mg une fois par jour à J1, J2, J3 8 à < 11 kg : 1½ cp 20/160 mg une fois par jour à J1, J2, J3 11 à < 17 kg : 1 cp 40/320 mg une fois par jour à J1, J2, J3 17 à < 25 kg : 1½ cp 40/320 mg une fois par jour à J1, J2, J3 25 à < 36 kg : 2 cp 40/320 mg une fois par jour à J1, J2, J3 36 à < 60 kg : 3 cp 40/320 mg une fois par jour à J1, J2, J3 60 à < 80 kg : 4 cp 40/320 mg une fois par jour à J1, J2, J3 ≥ 80 kg : 5 cp 40/320 mg une fois par jour à J1, J2, J3

Tableau 5: Tableau récapitulant la prise en charge thérapeutique d'un paludisme à *Plasmodium falciparum*.⁸⁹

Ce tableau synthétise les stratégies thérapeutiques recommandées dans la prise en charge du paludisme à *Plasmodium falciparum*.

Il met en évidence que les thérapies combinées à base d'artémisinine (ACT) constituant le pilier du traitement des formes non compliquées. L'intérêt de ces associations repose sur une complémentarité pharmacodynamique : les dérivés de l'artémisinine induisent une réduction rapide de la biomasse parasitaire grâce à leur action sur les formes asexuées circulantes, tandis que la molécule associée, caractérisée par une demi-vie plus longue, permet d'éliminer les parasites résiduels et de prévenir la recrudescence parasitaire. Cette stratégie contribue également à limiter la pression de sélection et donc l'émergence de résistances.

Situation clinique	Traitement de 1 ^{ère} intention	Durée
Paludisme non compliqué	Combinaison d'ACT	3 jours
Paludisme compliqué	Artésunate IV/IM (intraveineux ou intramusculaire)	Au moins 24 h puis relais oral
Relais après forme compliqué	ACT orale	3 jours
Femme enceinte	1 ^{er} trimestre : Quinine+ clindamycine ou ACT si nécessaire ACT recommandées aux 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre	Selon la molécule
Enfant	ACT (dose/poids)	Même stratégie que l'adulte

Tableau 6: Tableau récapitulant la prise en charge médicamenteuse d'une infection à *Plasmodium*¹⁴⁵

Ce tableau présente les principales stratégies thérapeutiques du paludisme selon la gravité et le type de patient. Les formes non compliquées sont traitées par des combinaisons d'ACT pendant trois jours. Les formes graves nécessitent un traitement parentéral par artésunate, suivi d'un relais oral par ACT. Chez la femme enceinte, la quinine associée à la clindamycine est recommandée au premier trimestre, tandis que les ACT peuvent être utilisées ultérieurement ou en cas de contre-indication à la première option et seront utilisées au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre. Chez l'enfant, la prise en charge repose sur les mêmes principes que chez l'adulte, avec une adaptation des doses au poids.

La résistance aux antipaludiques demeure un défi majeur dans la lutte contre le paludisme, menaçant l'efficacité des médicaments et les progrès de santé publique. Une résistance partielle à l'artémisinine a été documentée, se manifestant par un ralentissement de l'élimination de *Plasmodium* après traitement. La résistance combinée à l'artémisinine et à la pipéraquline compromet désormais l'efficacité de certaines ACT, en particulier la dihydroartémisinine-pipéraquline dans plusieurs régions du Grand Mékong.

Initialement mise en évidence dans la région du Mékong, la résistance partielle à l'artémisinine a ensuite été associée à des mutations identifiées dans plusieurs zones d'Afrique, notamment en Ouganda, au Rwanda, en Erythrée ainsi que dans certaines régions de la Corne de l'Afrique. En 2013, des travaux de recherche ont permis de mettre en évidence un déterminant moléculaire clé, le gène PfKelch13, impliqué dans ce phénomène de résistance partielle. La découverte de ce marqueur a constitué une avancée majeure, en facilitant de manière significative la surveillance épidémiologique et la cartographie de la diffusion géographique de cette résistance.¹²⁴

En cas d'inefficacité thérapeutique du traitement initial contre le paludisme, plusieurs stratégies thérapeutiques peuvent être envisagées afin d'assurer une prise en charge adaptée et optimale :

- Changement d'ACT : Lorsqu'un traitement ACT échoue, il est possible de recourir à une autre combinaison ACT, choisie en fonction des recommandations locales et de la prévalence de la résistance dans la région.
- Traitement de seconde ligne : Dans les zones où la prévalence de la résistance aux ACT est élevée, une association quinine-doxycycline ou quinine-clindamycine peut être utilisée comme traitement de seconde intention, permettant de traiter les formes résistantes du paludisme.
- Traitement parentéral : Pour les patients présentant une forme sévère de paludisme ou ceux incapables de tolérer un traitement oral, l'administration d'artésunate intraveineux ou intramusculaire est fortement recommandée, étant donné son efficacité rapide et sa bonne tolérance.
- Prolongation du traitement : Dans certains cas, il peut être nécessaire de prolonger le traitement ACT sur plusieurs jours, afin d'assurer l'éradication complète du parasite, particulièrement lorsque la réponse au traitement initial est insuffisante.
- Ajout de primaquine : Dans les zones de faible transmission du paludisme, l'administration de primaquine peut être envisagée : soit à la dose de 0,25 à 0,5 mg/kg en prise unique comme agent gamétocytocide dans les infections à *Plasmodium*

falciparum, soit généralement entre 0,25 et 0,5 mg/kg/j pendant 14 jours pour l'éradication des hypnozoïtes des infections à *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium ovale*.

L'utilisation de la primaquine est strictement contre-indiquée chez les patients présentant un déficit en G6PD en raison du risque d'hémolyse aiguë potentiellement sévère. En l'absence de dépistage individuel de ce déficit, la prévalence du déficit en G6PD au sein de la population doit être prise en considération avant toute prescription de primaquine. Cette molécule est également contre-indiquée pendant la grossesse en raison de l'impossibilité d'évaluer le statut G6PD fœtal. Elle est également contre-indiquée chez les nourrissons de moins de 6 mois.⁸⁹

II) Traitement de la Leishmaniose

La leishmaniose humaine est une parasitose complexe causée par différentes formes de *Leishmania spp.* avec des manifestations cliniques variées (cutanée, muqueuse ou viscérale) qui influencent le choix thérapeutique. L'objectif principal du traitement médicamenteux est l'éradication parasitaire, la guérison clinique et la prévention des rechutes, tout en minimisant la toxicité des médicaments.¹²⁵

A) Principales molécules utilisées dans le traitement des infections à *Leishmania spp.*

L'amphotéricine B, en particulier sous sa forme liposomale, est considérée aujourd'hui comme l'un des traitements les plus efficaces pour la leishmaniose viscérale. Cette molécule se lie aux stérols des membranes parasitaires de *Leishmania*, principalement l'ergostérol, entraînant une augmentation de la perméabilité membranaire et la mort du parasite.

Une étude de type méta-analyse de 31 essais cliniques comparatifs a montré que l'amphotéricine B (incluant la forme liposomale) atteint des taux élevés de guérison à 6 mois dans le sous-continent indien. D'autre part, une méta-analyse en réseau récente comparant différentes molécules a confirmé que l'amphotéricine B avait les taux de guérison les plus élevés parmi les traitements évalués, suggérant son rôle de médicament de choix face à la miltéfosine, aux antimoniaux pentavalents ou à la paromomycine.¹²⁶

La miltéfosine est une autre option thérapeutique largement utilisée notamment pour la leishmaniose viscérale et cutanée. La miltéfosine perturbe les phospholipides membranaires, les voies de signalisation intracellulaire et les mécanismes d'apoptose-like (mécanisme de mort cellulaire programmé) du parasite.

La miltéfosine est recommandée en monothérapie ou en association, surtout dans les zones où l'amphotéricine B n'est pas facilement accessible. De manière générale, la miltéfosine montre des taux d'éradication du parasite *Leishmania* inférieurs et des effets indésirables gastro-intestinaux et tératogènes plus fréquents que l'amphotéricine B ce qui nécessite d'optimiser son utilisation.^{92,127}

La paromomycine peut également être utilisée dans le traitement d'une leishmaniose viscérale en association avec la miltéfosine, soulignant l'intérêt des stratégies combinées pour améliorer l'efficacité de la prise en charge thérapeutique tout en réduisant la toxicité des traitements classiques.¹²⁸

B) Formes cliniques et choix du traitement

1) Leishmaniose Viscérale

- Première intention : Amphotéricine B liposomale (souvent en doses cumulées de 15-20 mg/kg), particulièrement efficace et mieux tolérée que les formes désoxycholate classiques.¹²⁹ Chez les patients co-infectés par le VIH, des doses cumulées plus élevées (jusqu'à 40 mg/kg) sont souvent nécessaires en raison du risque accru de rechute. L'amphotéricine B nécessite cependant une surveillance régulière de la créatininémie, de la kaliémie et de la magnésémie tout au long du traitement par cette molécule.
- Alternatives : Combinaisons d'amphotéricine B avec miltéfosine ou paromomycine dans certaines zones endémiques, selon la disponibilité et la tolérance du traitement.¹²⁹
- Chez les patients immunodéprimés (infection VIH), des essais récents montrent que les combinaisons ambisome®+miltéfosine améliorent la survie sans rechute comparées à la monothérapie.¹³⁰

Chez les patients co-infectés par le VIH, une prophylaxie secondaire ou un traitement d'entretien peut être discuté après la phase initiale afin de réduire le risque élevé de rechute, en particulier lorsque le taux de CD4 reste bas.

2) Leishmaniose cutanée et muqueuse

Les formes localisées peuvent être traitées localement (cryothérapie, thermothérapie, injections intralésionnelles). Les formes diffuses ou muqueuses nécessitent généralement une thérapie systémique, souvent avec la miltéfosine ou l'amphotéricine B selon l'espèce de *Leishmania* et le contexte géographique.⁸¹

Parmi les traitements systémiques, l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) occupe une place centrale et constitue le traitement de référence de la leishmaniose viscérale. Son mécanisme d'action repose sur sa liaison à l'ergostérol de la membrane parasitaire, entraînant une augmentation de la perméabilité membranaire et la mort cellulaire. Administrée par voie intraveineuse selon des schémas variables correspondant à une dose cumulée de 15 à 20 mg/kg, elle présente les meilleurs taux de guérison à 6 mois. Sa formulation liposomale améliore sa distribution tissulaire et réduit significativement sa toxicité, notamment rénale, comparativement à la forme désoxycholate. Elle est particulièrement indiquée dans les formes sévères ainsi que chez les patients immunodéprimés, notamment ceux infectés par le VIH.

Toutefois, elle peut être associée à des effets indésirables tels qu'une néphrotoxicité, une hypokaliémie et des réactions liées à la perfusion.

La miltéfosine représente la première molécule administrable par voie orale dans cette indication. Il s'agit d'une alkylphosphocholine agissant en perturbant les phospholipides membranaires et certaines voies de signalisation parasites, induisant un effet cytostatique. Elle est utilisée à la posologie de 2,5mg/kg/j (maximum 150 mg/j) pendant 28 jours, dans les formes viscérales et cutanées, notamment en alternative lorsque l'amphotéricine B n'est pas disponible. Néanmoins, son efficacité est globalement inférieure à celle de l'amphotéricine B et varie selon les régions. Son utilisation est également limitée par des effets indésirables fréquents, principalement digestifs, ainsi que par une tératogénicité imposant une contraception stricte chez les femmes en âge de procréer. Des problématiques d'observance liées à la durée du traitement et l'émergence de résistances constituent également des limites importantes.

La paromomycine, antibiotique de la famille des aminosides, agit en inhibant la synthèse protéique du parasite. Administrée par voie intramusculaire à la dose de 11 mg/kg/j pendant 21 jours dans les formes viscérales, elle est principalement utilisée en association avec d'autres traitements. Cette stratégie permet d'améliorer l'efficacité thérapeutique tout en réduisant la dose cumulée des autres molécules. Toutefois, son utilisation est associée à des risques d'ototoxicité et de néphrotoxicité.

L'évolution des stratégies thérapeutiques s'oriente vers l'utilisation de combinaisons médicamenteuses, reposant sur des mécanismes d'action complémentaires. Les associations telles que l'amphotéricine B avec la miltéfosine ou la paromycine permettent d'optimiser l'efficacité antiparasitaire et de réduire le risque de rechute, en particulier chez les patients immunodéprimés, notamment ceux vivant avec le VIH. Ces approches combinées s'inscrivent également dans une logique de limitation de l'émergence de résistances et d'adaptation aux contraintes de zones endémiques, où les ressources peuvent être limitées.

Ainsi, le choix du traitement dépend étroitement de la forme clinique : la leishmaniose viscérale impose un traitement systémique, les formes cutanées localisées peuvent relever de traitements locaux, tandis que les formes diffuses ou muqueuses nécessitent une prise en charge systémique plus intensive. Ce choix est également influencé par des facteurs épidémiologiques, notamment l'espèce de *Leishmania* en cause et la zone géographique, qui conditionnent la sensibilité aux traitements et les recommandations thérapeutiques.

Enfin, la prise en charge thérapeutique doit intégrer les contraintes liées à la toxicité des traitements, en particulier la néphrotoxicité de l'amphotéricine B et les effets indésirables des autres molécules, justifiant une surveillance clinique et biologique rigoureuse. Dans ce contexte, le traitement des leishmanioses repose sur une approche individualisée, complexe et en constante évolution, intégrant des considérations parasitologiques, cliniques et pharmacologiques, ainsi que les enjeux liés à l'émergence des résistances.^{131,132}

III) Prise en charge thérapeutique de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*

A ce jour, aucune stratégie thérapeutique spécifique à la co-infection *Plasmodium/Leishmania* n'a été validée par des essais cliniques randomisés. Les données disponibles reposent essentiellement sur des observations cliniques, des séries de cas et des études expérimentales, traduisant un niveau de preuve limité. Cette lacune s'explique notamment par le caractère encore largement négligé de cette co-infection dans la littérature scientifique, malgré sa réalité dans les zones d'endémie commune.

En pratique, la prise en charge repose donc sur l'association des traitements standards de chacune des infections, administrés de manière concomitante ou séquentielle. Toutefois, cette approche empirique soulève plusieurs enjeux, notamment en termes d'interactions pharmacologiques, de toxicité cumulative et d'adaptation au terrain du patient.⁴

1) Stratégies thérapeutiques : approche concomitante versus séquentielle

L'un des principaux défis thérapeutiques concerne le choix entre une administration concomitante des traitements antipaludiques et antileishmaniens, ainsi qu'une approche séquentielle ciblant prioritairement l'infection jugée la plus sévère.

En l'absence de recommandations formalisées, la stratégie concomitante est le plus souvent privilégiée, notamment dans les situations où les deux infections participent à la symptomatologie clinique. Cette approche permet un contrôle rapide de la charge parasitaire globale, mais expose à un risque accru de toxicité médicamenteuse ainsi qu'à une difficulté d'attribution des effets indésirables.

A l'inverse, une stratégie séquentielle peut être envisagée chez les patients fragiles ou présentant des comorbidités, dans l'objectif de limiter les effets indésirables cumulés. Néanmoins, cette approche comporte le risque de retarder le traitement d'une infection active, pouvant conduire à une aggravation clinique, en particulier dans les formes sévères de paludisme ou de leishmaniose viscérale.

Ainsi, le choix de la stratégie thérapeutique repose principalement sur une évaluation individualisée intégrant la gravité respective des infections, le statut immunitaire du patient et la tolérance attendue des traitements. ^{133,129}

Situation clinique	Traitement recommandé	Risques principaux	Surveillance
Paludisme non compliqué + leishmaniose viscérale	ACT + Amphotéricine B liposomale	Allongement du QT, néphrotoxicité, troubles ioniques	ECG, créatinine, ionogramme
Paludisme grave + leishmaniose viscérale	Artésunate IV puis traitement antileishmanien	Insuffisance rénale, instabilité hémodynamique	Réanimation, bilan biologique rapproché
Paludisme non compliqué + leishmaniose cutanée localisée	ACT seule initialement puis traitement local de la leishmaniose	Retard de traitement local, confusion diagnostique	Réévaluation clinique à 48-72 h
Patient VIH+	Association amphotéricine B + miltéfosine + ACT	Rechute, toxicité cumulative	Suivi prolongé

Tableau 7: Tableau pragmatique de prise en charge thérapeutique de la co-infection Plasmodium/Leishmania ^{145,19}

Ce tableau présente les principales stratégies thérapeutiques en fonction du contexte clinique, notamment la distinction entre le paludisme non compliqué et grave, ainsi que la présence d'une immunodépression liée au VIH. Il détaille pour chaque situation les traitements qui peuvent être utilisés, incluant les combinaisons à base d'artémisinine, l'artésunate intraveineux ou les traitements antileishmaniens tels que l'amphotéricine B liposomale et la miltéfosine. Les principaux risques associés aux thérapeutiques sont également précisés, notamment les effets cardiotoxiques, la néphrotoxicité et les troubles hydroélectrolytiques. Enfin, les modalités de surveillance adaptées à chaque situation sont indiquées, incluant le suivi clinique, biologique et électrocardiographique, avec une intensification en cas de formes graves ou de terrain immunodéprimé. ^{145,19}

2) Interactions médicamenteuses : données actuelles et implications cliniques

Aucune interaction pharmacocinétique majeure n'a été rapportée à ce jour. Cependant les données restent très limitées et insuffisantes pour exclure formellement ce risque. Les dérivés de l'artémisinine, qui constituent la base des traitements antipaludiques modernes, sont principalement métabolisés par les cytochromes P450, notamment le CYP3A4. A l'inverse, l'amphotéricine B présente un métabolisme non hépatique significatif, tandis que la miltéfosine est peu impliquée dans les voies enzymatiques. Chez les patients recevant un traitement

antirétroviral (atteints de VIH), des interactions supplémentaires peuvent survenir via les cytochromes P450, notamment avec certains inhibiteurs de protéase ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, susceptibles de modifier l'efficacité des ACT.

La relative indépendance des voies métaboliques impliquées suggère un risque limité d'interaction pharmacocinétique directe. Néanmoins, cette hypothèse demeure fragile en l'absence d'études spécifiquement consacrées à la co-infection *Plasmodium/Leishmania*. En effet, les données actuelles sont extrapolées de contextes de mono-infection, et ne prennent pas en compte les modifications physiopathologiques induites par la co-infection elle-même.

135

L'absence d'interactions pharmacocinétiques majeures ne doit pas faire sous-estimer le risque d'interactions pharmacodynamiques, notamment en termes de toxicité cardiaque, rénale et électrolytique.

Par ailleurs, des données expérimentales récentes suggèrent des interactions pharmacodynamiques potentielles entre certaines molécules. Une étude a notamment montré que l'artésunate, dérivé de l'artémisinine, peut présenter des effets synergiques avec la miltéfosine et, dans certains cas, avec l'amphotéricine B contre *Leishmania infantum*, bien que ces interactions puissent également être antagonistes selon les conditions expérimentales. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour le développement de stratégies combinées, mais restent à confirmer en clinique. 4,136,137,138,139

Ces observations demeurent exclusivement précliniques et ne justifient pas, à ce stade, une modification des recommandations thérapeutiques actuelles.

3) Toxicité cumulative : principal déterminant de la prise en charge de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*

En pratique, le principal enjeu de la co-administration des traitements médicamenteux réside dans la toxicité cumulative. Certains antipaludiques, notamment les associations à base d'artéméter-luméfantrine ou de dihydroartémisinine-pipéraquine, sont particulièrement associés à un allongement de l'intervalle QT. Parallèlement, l'amphotéricine B est responsable d'une néphrotoxicité dose-dépendante et de troubles électrolytiques, tels qu'une hypokaliémie et une hypomagnésémie. Ces déséquilibres électrolytiques peuvent potentialiser le risque de troubles du rythme cardiaque, notamment en présence de médicaments allongeant le QT.

Ainsi, chez les patients co-infectés, une surveillance rapprochée est indispensable, incluant un suivi électrocardiographique et un contrôle régulier des paramètres biologiques, en particulier la fonction rénale et l'ionogramme sanguin. ^{140,141,137}

4) Effets croisés des traitements sur la dynamique parasitaire

Au-delà des interactions pharmacologiques, certains traitements antipaludiques pourraient influencer l'évolution de la leishmaniose. Des études expérimentales ont montré que les dérivés de l'artémisinine possèdent une activité directe contre différentes espèces de *Leishmania*, tant *in vitro* qu'*in vivo*.

Par ailleurs, des travaux expérimentaux suggèrent que certaines combinaisons thérapeutiques incluant des dérivés de l'artémisinine pourraient améliorer l'efficacité des traitements antileishmaniens, en permettant notamment une réduction des doses nécessaires d'amphotéricine B. Ces observations suggèrent que les traitements antipaludiques pourraient, dans certaines conditions, exercer un effet bénéfique indirect sur la leishmaniose. Toutefois, ces données restent limitées à des modèles expérimentaux et ne permettent pas, à ce jour, de modifier les recommandations thérapeutiques. ^{143,144}

5) Adaptation au terrain, situations particulières et proposition d'approche pragmatique

Chez les patients immunodéprimés, notamment en cas de co-infection avec le VIH, la prise en charge est particulièrement complexe et délicate. Ces patients présentent un risque élevé de rechute et une réponse thérapeutique souvent incomplète en ce qui concerne la leishmaniose viscérale.

Chez les patients présentant un paludisme sévère, l'administration concomitante de traitements potentiellement toxiques, tels que l'amphotéricine B, doit être envisagée avec prudence en raison du risque d'aggravation de l'état clinique, notamment en raison d'un risque accru d'insuffisance rénale ou de déséquilibres électrolytiques.

De plus, chez un patient présentant une leishmaniose viscérale associée à un paludisme non compliqué à *Plasmodium falciparum*, l'association d'une ACT standard et d'amphotéricine B liposomale semble constituer l'option thérapeutique la plus pertinente, sous réserve d'une surveillance rapprochée de la fonction rénale, de l'ionogramme et de l'ECG. En présence d'un paludisme grave, la priorité thérapeutique doit être donnée à l'artésunate intraveineux avant l'introduction progressive du traitement antileishmanien.

Au regard des données disponibles, la prise en charge thérapeutique de la co-infection repose sur plusieurs principes :

- Traitement rapide des deux infections
- Utilisation des schémas thérapeutiques recommandés pour chaque pathologie
- Choix de molécules présentant le meilleur profil de tolérance
- Surveillance clinique et biologique renforcée

Au regard des données actuellement disponibles, l'association d'une ACT pour le traitement du paludisme et d'une amphotéricine B liposomale pour celui de la leishmaniose viscérale apparaît comme l'approche la plus rationnelle et la mieux tolérée.

Conclusion :

Pour conclure, la co-infection *Plasmodium/Leishmania* constitue une situation clinique complexe pour laquelle aucune stratégie consensuelle n'est actuellement disponible. La prise en charge repose sur une adaptation individualisée des traitements antipaludiques et antileishmaniens, associée à une surveillance clinique et biologique rigoureuse. Le développement d'essais prospectifs dédiés apparaît indispensable afin d'élaborer des recommandations fondées sur un niveau de preuve élevé.

Ces lacunes soulignent la nécessité de développer des études prospectives visant à évaluer l'efficacité, la tolérance et les interactions des stratégies thérapeutiques combinées dans ce contexte particulier.^{64,4,145,129}

Chapitre 9 : Perspectives de recherches et approches innovantes

Dans les régions endémiques, la coexistence du paludisme et de la leishmaniose représente un défi thérapeutique et scientifique majeur. Malgré les progrès réalisés dans la prise en charge de ces deux parasitoses prises individuellement, l'infection concomitante reste largement sous-étudiée et insuffisamment intégrée dans les stratégies de recherche et de traitement. Les approches thérapeutiques actuelles reposent essentiellement sur l'administration concomitante de traitements spécifiques à chaque parasitose, exposant à des risques accrus d'interactions médicamenteuses, de toxicité cumulative et de mauvaise observance. De plus, l'émergence de résistances, notamment chez *Plasmodium falciparum*, ainsi que les limites des traitements antileishmaniens en termes de tolérance et d'accessibilité, soulignent les insuffisances des stratégies actuelles.

Dans ce contexte, le besoin d'innovation apparaît crucial afin de développer des approches thérapeutiques plus intégrées, efficaces et adaptées aux réalités des zones à ressources limitées. L'identification de cibles biologiques communes, l'optimisation de la délivrance des médicaments et une meilleure compréhension des interactions hôte-parasite constituent des axes prioritaires de recherche.

Ce chapitre explore ainsi plusieurs approches innovantes susceptibles de transformer la prise en charge de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*, incluant le développement de molécules à activité duale, les stratégies de vectorisation ciblée reposant sur les nanotechnologies, les perspectives vaccinales dans un contexte immunologique complexe, ainsi que l'apport des approches « omiques » dans l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces axes seront analysés à la lumière de leurs potentialités, mais également de leurs limites, afin d'évaluer leur pertinence dans une approche intégrée de la co-infection parasitaire.

1) Agents à activité duale antiplasmodiale et antileishmanienne

Une voie explorée en chimie médicinale concerne le développement de composés à double activité antiparasitaire, c'est-à-dire capables d'inhiber et d'éliminer à la fois *Plasmodium* et *Leishmania*.

Une revue récente met en évidence des analogues hétérocycliques (dérivés de la quinoline, de la quinazoline, de la quinoxaline, du pyrazole ainsi que des analogues hybrides) qui ont montré une activité antiparasitaire à la fois antipaludique et antileishmanienne *in vitro*, en explorant à la fois des dérivés synthétiques et naturels comme points de départ prometteurs pour des composés à spectre élargi contre les deux parasites.

Parmi les séries rapportées, certains analogues ont montré des valeurs d'IC₅₀ prometteuses contre *Plasmodium falciparum* et *Leishmania spp.*, parfois supérieures à celles de médicaments de référence tels que l'artésunate ou l'amphotéricine B. Par exemple, des hybrides quinine-triazolyl ont présenté une activité antipaludique plus forte que la quinine standard et une activité antileishmanienne supérieure à l'amphotéricine B dans des essais *in vitro*.^{165,166} Ces observations doivent toutefois être interprétées avec prudence, car elles ne préjugent ni de l'efficacité *in vivo* ni du profil de tolérance. D'autres séries de composés à base de pyrazole ou de quinoxaline ont également montré une inhibition puissante des deux parasites, avec des profils d'activité prometteurs pour des développements ultérieurs. Cependant, ces résultats restent limités par le manque d'étude à plus grande échelle. Ces composés ne sont pas encore cliniquement validés spécifiquement pour la co-infection, mais ils représentent une approche prometteuse de thérapie ciblée qui pourrait, à terme, réduire la charge thérapeutique et les interactions médicamenteuses en utilisant une seule molécule ou une série chimique commune.¹⁴⁷

A ce stade, ces molécules doivent être considérées comme des pistes de recherche prometteuses plutôt que comme de véritables candidats thérapeutiques proches d'une application clinique.

2) Nanotechnologies et vecteurs de délivrance ciblée

Une étude décrit la caractérisation d'un nouveau composé antiparasitaire, YAT2150, présentant une activité prometteuse dans cette co-infection parasitaire. Ce composé constitue un candidat thérapeutique prometteur pour des stratégies thérapeutiques intégrées. YAT2150 présente une activité *in vitro* puissante contre des isolats cliniques de *P. falciparum* avec une concentration inhibitrice médiane de l'ordre du nanomolaire. Certaines tentatives de sélection de parasites résistants n'ont pu mettre en évidence aucun clone résistant après plusieurs semaines d'exposition en culture suggérant un faible potentiel d'émergence de résistance face à cette molécule.¹⁴⁸

Parallèlement, YAT2150 a montré une activité significative contre deux isolats cliniques de *Leishmania infantum*, avec des IC₅₀ d'environ 1,1 à 1,3 μ mole, ce qui se situe dans une plage comparable à plusieurs antileishmaniens classiques, à l'exception de l'amphotéricine B. L'un des principaux avantages de ce composé est qu'il possède une excellente stabilité en stockage à température ambiante, une caractéristique importante pour une utilisation dans les régions à ressources limitées où le paludisme et la leishmaniose sont endémiques.¹⁴⁸

En complément, les nanotechnologies offrent des perspectives particulières intéressantes pour optimiser la délivrance des agents antiparasitaires dans le contexte de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*. Les formulations liposomales, illustrées par l'amphotéricine B liposomale, permettent d'améliorer significativement l'index thérapeutique en réduisant la toxicité systémique tout en favorisant l'accumulation du principe actif dans les tissus cibles, notamment le système réticulo-endothélial.^{149,150} Cette approche est particulièrement pertinente pour la leishmaniose viscérale, où les parasites *Leishmania* résident au sein des macrophages¹⁵¹. Cette localisation intracellulaire constitue un obstacle majeur à l'efficacité des traitements conventionnels, justifiant le développement de systèmes de délivrance ciblée. Dans cette optique, le développement de nanoparticules fonctionnalisées capables de cibler spécifiquement les macrophages (via des ligands de surface tels que les mannoses ou des anticorps dirigés contre des récepteurs spécifiques) constitue une stratégie prometteuse pour augmenter la concentration intracellulaire des médicaments et améliorer leur efficacité antiparasitaire notamment envers *Leishmania*. Ce ciblage repose notamment sur la surexpression des récepteurs au mannose à la surface des macrophages infectés.¹⁵²

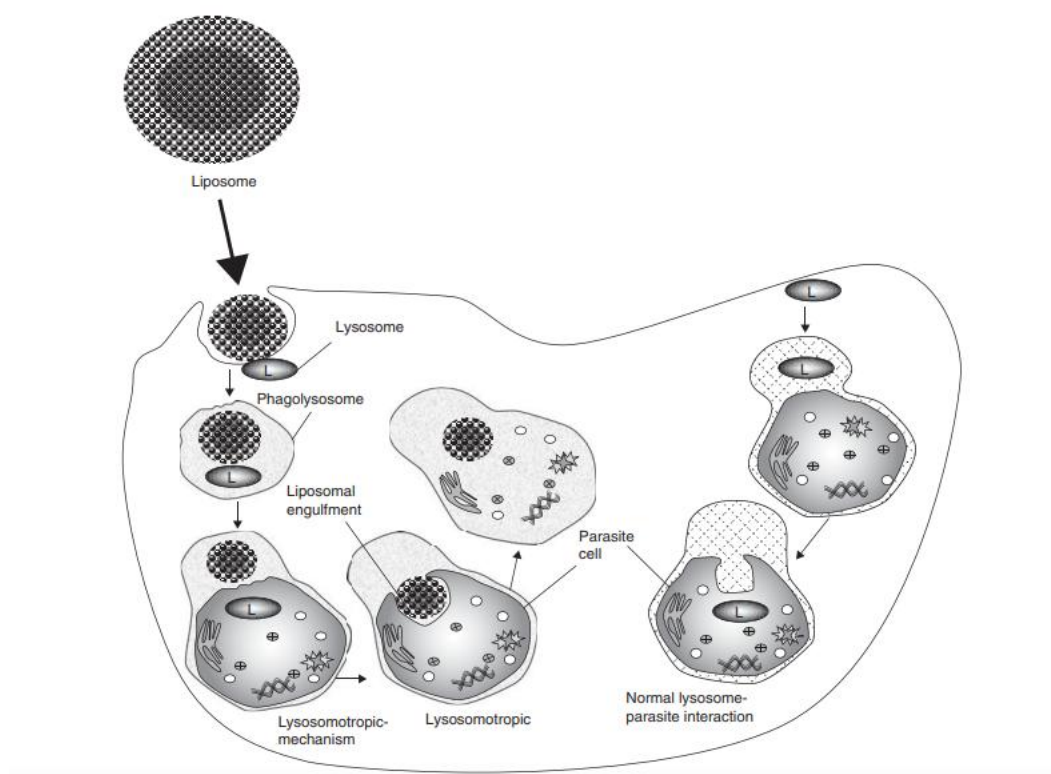


Figure 21: Mécanisme lysosomophile-parasitophile proposé pour l'administration de médicaments encapsulés dans des liposomes pour *Leishmania* spp.¹⁵¹

Le mécanisme de délivrance ciblée des médicaments encapsulés dans les liposomes au sein des macrophages infectés par *Leishmania* repose sur les propriétés phagocytaires naturelles de ces cellules. Après administration, les liposomes sont reconnus et internalisés par les macrophages via un processus de phagocytose, conduisant à leur incorporation dans des compartiments intracellulaires de type endosomes. Ces vésicules évoluent ensuite vers des structures plus matures, les lysosomes, riches en enzymes hydrolytiques et caractérisées par un pH acide. La fusion de ces compartiments aboutit à la formation de phagolysosomes, qui constituent également le site de résidence intracellulaire des formes amastigotes de *Leishmania*. Dans cet environnement, les liposomes subissent une dégradation progressive permettant la libération du principe actif directement au contact du parasite. Ce mécanisme permet d'augmenter significativement la concentration locale du principe actif au niveau de la niche parasitaire tout en limitant l'exposition systémique. En comparaison avec une diffusion passive des molécules libres, cette stratégie améliore l'efficacité thérapeutique et réduit les effets indésirables des médicaments. Elle est illustrée par l'utilisation de formulation liposomales d'amphotéricine B, qui ont démontré une meilleure tolérance et une efficacité accrue dans le traitement de la leishmaniose viscérale. Cependant, l'efficacité de ces systèmes dépend de plusieurs paramètres, notamment la stabilité des liposomes, leur capacité de ciblage spécifique et leur bio-distribution in vivo, qui restent des défis majeurs pour le développement de thérapies optimisées dans le contexte des co-infections parasitaires.¹⁵¹

Par ailleurs, dans le cadre du paludisme, la vectorisation hépatique représente un axe innovant, visant à délivrer les agents antipaludiques directement au niveau des hépatocytes infectés par les formes pré-érythrocytaires de *Plasmodium*.¹⁵³ Des systèmes basés sur des nanoparticules polymériques ou lipidiques capables de cibler le foie via des mécanismes de reconnaissance spécifique (récepteurs aux lipoprotéines ou aux asialoglycoprotéines) sont actuellement à l'étude.¹⁵⁴ L'intégration de ces approches de délivrance ciblée pourrait ainsi permettre de concevoir des stratégies thérapeutiques combinées plus efficaces, en optimisant la distribution tissulaire des molécules actives et en réduisant les effets indésirables. Cet aspect est particulièrement crucial dans le contexte complexe des co-infections parasitaires. Il reste cependant difficile de traiter un patient avant même d'avoir les premiers signes cliniques qui n'apparaissent que lors de la phase sanguine. Ce système peut-être envisageable en cas de détection précoce de *Plasmodium*.¹⁵⁵

Actuellement, il n'existe aucun médicament unique cliniquement validé pour traiter spécifiquement la co-infection *Plasmodium/Leishmania*. L'intégration de composés à activité duale, associée à des systèmes de délivrance ciblée, pourrait offrir une stratégie thérapeutique plus efficace.

Au-delà des performances biologiques, le développement de ces systèmes se heurte à des contraintes importantes de coût, de stabilité, de production industrielle et d'accessibilité dans les zones d'endémie, ce qui pourrait limiter leur transposition clinique à court terme.

Pour justifier des essais cliniques et des recommandations thérapeutiques futures, il est essentiel de conduire :

- Des études précliniques robustes évaluant des molécules duales et des plateformes de délivrance ciblée.
- Des essais *in vivo* sur modèles de co-infection évaluant non seulement l'efficacité antiparasitaire mais aussi l'impact immunologique et les interactions avec le système hôte.
- L'identification de cibles biologiques communes ou synergiques dans les deux parasites qui pourraient être exploitées par des agents ciblés.

3) Vaccination dans le contexte de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*

Malgré les avancées récentes dans le domaine de la vaccination antipaludique, notamment avec le développement des vaccins *RTS,S/AS01* et *R21/Matrix-M*, la prévention immunitaire dans le contexte de la co-infection *Plasmodium/Leishmania* demeure un champ encore largement inexploré. Ces vaccins ciblent principalement la protéine circumsporozoïte (CSP) de *Plasmodium* et visent à induire une réponse immunitaire humorale et cellulaire dirigée contre les stades pré érythrocytaires du parasite. Bien que leur efficacité ait été démontrée dans des contextes de mono-infection, elle reste partielle, transitoire et dépendante de rappels vaccinaux.

Une limite majeure réside dans le fait que ces stratégies vaccinales ont été développées et évaluées en l'absence de co-infections parasitaires, ce qui ne reflète pas les conditions réelles des zones endémiques. Or, la leishmaniose viscérale est associée à un état d'immunodépression caractérisé par une altération de la fonction des cellules dendritiques, une expansion des lymphocytes T régulateurs et une production accrue de cytokines anti-inflammatoires, notamment l'IL-10. Ce contexte immunologique pourrait significativement altérer la réponse aux vaccins antipaludiques, dont l'efficacité repose en grande partie sur l'activation des lymphocytes T CD4⁺ producteurs d'IFN- γ .¹⁵⁶ Le développement de vaccins contre la leishmaniose écarterait ce problème et permettrait au vaccin contre le paludisme d'être pleinement efficace.

Parallèlement, le développement de vaccins contre la leishmaniose reste à un stade expérimental. Plusieurs candidats sont en cours de développement, incluant des antigènes recombinants, des vaccins ADN et des approches utilisant des parasites atténués. Cependant, leur efficacité dépend fortement de l'induction d'une réponse immunitaire de type Th1, essentielle à l'activation des macrophages et à l'élimination du parasite intracellulaire. Dans un contexte de co-infection avec *Plasmodium*, caractérisé par des fluctuations immunitaires importantes et des réponses inflammatoires systémiques, cette réponse pourrait être altérée, compromettant ainsi l'efficacité de ces stratégies. Une double vaccination permettrait d'éviter une co-infection.¹⁵⁷

Rubrique	Informations clés (OMS)
Objectif	Prévenir une infection paludique due à <i>Plasmodium</i> chez les enfants vivant dans des zones d'endémie
Population cible	Enfants en zones de transmission modérée à élevée
Schéma de vaccination recommandé	4 doses à partir d'environ 5 mois d'âge Une 5 ^{ème} dose peut être envisagée environ 1 an après la 4 ^{ème} dose dans les zones de forte transmission ou saisonnière
Adaptation à la transmission locale	Peut être administré selon : Approche basée sur l'âge, sur la variabilité des saisons et hybride selon le contexte épidémiologique
Partie d'une stratégie globale	Doit être intégrée à une stratégie complète de lutte antipaludique (diagnostic, prévention, traitement).
Sécurité	Les vaccins RTS,S et R21 sont considérés sûrs et efficaces, préqualifiés par l'OMS
Efficacité en administration saisonnière	En zone de transmission hautement saisonnière avec chimioprophylaxie saisonnière combinée : réduction des cas infectés d'environ 75%
Efficacité après 1 an	Réduction de l'incidence du paludisme de > 50% durant la première année après vaccination
Dose de rappel	Une 4 ^{ème} dose prolonge la protection au-delà de la première année
Impact de santé publique (RTS,S)	-13% de réduction de la mortalité chez les enfants éligibles à la vaccination dans les programmes pilotes. Réduction substantielle des hospitalisations pour paludisme grave Amélioration de l'accès aux outils préventifs (plus de 90% des enfants atteints d'au moins une mesure préventive)

R21 comparé à RTS,S	Pas d'essai direct comparatif tête-à-tête réalisé à ce jour. Les deux vaccins montrent une efficacité similaire dans les essais, avec un fort impact potentiel sur la santé publique. Coût estimé similaire voir inférieur pour le vaccin R21.
Coût et financement	Les pays éligibles à l'aide de Gavi peuvent recevoir un soutien financier ; coût par dose réduit pour ces pays
Déploiement actuel	Plus de 10 millions d'enfants ciblés annuellement à travers des programmes de vaccination dans 24 pays africains
Efficacité prospective	Modèles suggèrent que les vaccins pourraient prévenir environ 500 000 décès d'enfants d'ici 2035 si la couverture est étendue dans les zones à transmission modérée et élevée
Recommandation de l'OMS	Vaccination recommandée chez les enfants vivant dans des zones d'endémie palustre, avec prise en compte du contexte local pour les stratégies de déploiement.

Tableau 8: Tableau récapitulatif de l'état actuel des choses en termes de vaccination antipaludique en zone endémique.¹⁵⁷

La figure 29 synthétise les principales recommandations de l'organisation mondiale de la santé concernant l'utilisation des vaccins antipaludiques *RTS,S/AS01* et *R21/Matrix-M* dans les zones endémiques. Elle met en évidence les populations cibles, les schémas vaccinaux recommandés ainsi que les modalités d'adaptation aux contextes épidémiologiques locaux, notamment en fonction de l'intensité et de la saisonnalité de la transmission de la parasitose.

Elle souligne également l'efficacité modérée mais significative de ces vaccins en termes de réduction de l'incidence du paludisme et de la mortalité infantile, en particulier lorsqu'ils sont intégrés à des stratégies combinées incluant la chimioprophylaxie saisonnière. Enfin, cette synthèse rappelle que la vaccination constitue un outil complémentaire, et non substitutif, aux autres mesures de lutte antipaludique. Une fois efficace, elle permettrait d'éviter des infections palustres et résoudrait beaucoup de problèmes de santé publique.¹⁵⁸

Contrairement au paludisme, aucun vaccin humain contre la leishmaniose n'est actuellement commercialisé. Plusieurs candidats vaccinaux sont néanmoins en cours de développement, incluant des antigènes recombinants (*Leish-F3*, *KMP-11*), des vaccins ADN, des vaccins vivants atténués et des formulations utilisant des adjuvants favorisant une réponse de type Th1.¹⁵⁹

En l'état actuel des connaissances, la vaccination dans le cadre de la co-infection *Plasmodium/Leishmania* demeure un champ de recherche largement inexploré. Bien que des vaccins antipaludiques soient désormais disponibles, leur efficacité en contexte de leishmaniose endémique reste inconnue. De même, le développement de vaccins anti-*Leishmania* devra impérativement prendre en compte l'impact potentiel des infections palustres concomitantes. Cette problématique constitue un enjeu majeur en santé publique dans les régions tropicales et un axe de recherche prioritaire en parasitologie et en immunologie. A termes, dans le cadre où la vaccination serait faite avant les infections, cela permettrait d'éviter une co-infection et donc cela éviterait les difficultés de prise en charge.

4) Approches « omiques »

Les approches dites « omiques » constituent aujourd'hui un levier majeur pour approfondir la compréhension des interactions hôte-parasite et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans le contexte de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*. Parmi celles-ci, la transcriptomique repose sur l'analyse globale de l'expression des gènes, généralement via le séquençage des ARN (RNA-seq), permettant de quantifier les ARN messagers produits par le parasite et les cellules de l'hôte. Cette approche offre la possibilité d'identifier les voies métaboliques et immunitaires activées ou réprimées au cours de l'infection, ainsi que les mécanismes d'adaptation du parasite à son environnement intracellulaire.¹⁶⁰ Elle est particulièrement utile pour comparer les profils d'expression en situation de mono-infection versus co-infection, afin de mettre en évidence d'éventuelles interactions ou modulations croisées entre *Plasmodium* et *Leishmania*.

La protéomique, quant à elle, permet d'analyser l'ensemble des protéines exprimées dans une cellule ou un organisme à un instant donné, le plus souvent par spectrométrie de masse. Contrairement à la transcriptomique, elle reflète plus fidèlement l'état fonctionnel de la cellule, en tenant compte des modifications post-traductionnelles (phosphorylation, glycosylation, etc.) et de la stabilité des protéines.¹⁶¹ Dans le cadre des infections parasitaires, la protéomique permet d'identifier des protéines impliquées dans la virulence, l'évasion immunitaire ou la survie intracellulaire, ainsi que des interactions directes entre protéines parasitaires et protéines de l'hôte. Ces données sont essentielles pour la découverte de biomarqueurs diagnostiques et de cibles thérapeutiques. La métabolomique pourrait également constituer un outil intéressant pour vérifier des signatures métaboliques spécifiques de la co-infection, susceptibles d'être utilisées comme biomarqueurs diagnostiques ou pronostiques.¹⁶³

Plus récemment, les technologies de transcriptomique à cellule unique (*single-cell RNA sequencing*) ont permis de franchir un cap important en révélant l'hétérogénéité des

populations cellulaires impliquées dans la réponse immunitaire. Contrairement aux approches classiques qui analysent des populations cellulaires globales, ces techniques permettent de caractériser le profil d'expression génique de chaque cellule individuellement.¹⁶² Dans le contexte de la leishmaniose, cela a permis d'identifier des sous-populations spécifiques de macrophages présentant des états d'activation distincts, certains favorisant la persistance du parasite, d'autres participant à son élimination. De même, concernant le paludisme, ces approches ont mis en évidence une diversité transcriptionnelle importante au sein des parasites eux-mêmes, notamment au stade sanguin. L'application de ces technologies à la co-infection pourrait permettre d'identifier des signatures immunitaires spécifiques associées à une évolution clinique particulière.^{163,164}

Enfin, l'intégration des données issues de ces différentes approches « omiques » dans des modèles d'intelligence artificielle constitue une avancée majeure pour la découverte de nouveaux traitements. Les algorithmes d'apprentissage automatique (*machine learning*) et d'apprentissage profond (*deep learning*) permettent d'analyser des volumes massifs de données biologiques, d'identifier des corrélations complexes et de prédire de nouvelles cibles thérapeutiques ou interactions moléculaires.^{163,164} Dans le domaine des maladies infectieuses, ces approches ont déjà permis d'identifier de nouvelles molécules à activité antimicrobienne et d'optimiser des composés existants. Appliquées à la co-infection *Plasmodium/Leishmania*, elles pourraient faciliter l'identification de cibles communes aux deux parasites, ainsi que la conception de molécules à activité duale ou de stratégies thérapeutiques combinées. L'ensemble de ces approches intégrées ouvre ainsi la voie à une médecine plus personnalisée et à des interventions thérapeutiques plus ciblées dans les maladies parasitaires complexes.^{163,164}

Dans le contexte de la co-infection *Plasmodium/Leishmania*, les approches « omiques » présentent un intérêt majeur en permettant d'identifier des signatures moléculaires spécifiques et des interactions biologiques propres à cette situation complexe. Elles offrent la possibilité de mettre en évidence des cibles thérapeutiques communes ou synergiques, ouvrant la voie au développement de traitements à activité duale. Cependant, leur impact reste pour l'instant essentiellement exploratoire, et leur transposition vers des applications cliniques concrètes nécessitera des efforts importants en termes de validation, de standardisation et d'accessibilité.

Conclusion :

La co-infection *Plasmodium/Leishmania* constitue un modèle particulièrement complexe d'interactions parasitaires et immunologiques, encore largement sous-exploré malgré son importance en santé publique dans de nombreuses régions endémiques. A travers l'analyse des différentes approches innovantes présentées dans ce chapitre, il apparaît clairement que les stratégies actuelles, essentiellement construites sur des paradigmes de mono-infection, sont insuffisantes pour répondre aux défis spécifiques posés par cette double infection.

Le développement de molécules à activité duale représente une perspective particulièrement prometteuse, en offrant la possibilité de simplifier les schémas thérapeutiques tout en réduisant les risques d'interactions médicamenteuses et de toxicité cumulative. Toutefois, ces approches restent à un stade précoce de développement, et leur validation nécessitera des études précliniques et cliniques rigoureuses, notamment dans des modèles de co-infection.

Les stratégies de vectorisation ciblée, notamment via les nanotechnologies, ouvrent également des perspectives intéressantes en permettant une délivrance plus spécifique des agents antiparasitaires vers leurs sites d'action. Si leur efficacité a été démontrée dans certains contextes, leur complexité de développement, leur coût et les défis liés à leur mise en œuvre à grande échelle constituent encore des obstacles majeurs à leur application en routine dans les zones les plus touchées.

En parallèle, les approches vaccinales, bien qu'ayant connu des avancées significatives dans le domaine du paludisme, restent limitées par une efficacité partielle et par l'absence de données dans des contextes de co-infection. Les interactions immunologiques induites par *Leishmania* pourraient compromettre la réponse vaccinale, soulignant la nécessité de repenser les stratégies de prévention dans une approche intégrée tenant compte de la complexité du terrain immunitaire.

Enfin, les stratégies « omiques » associées aux outils d'intelligence artificielle, offrent un potentiel considérable pour décrypter les mécanismes biologiques de la co-infection et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Néanmoins, leur impact reste actuellement limité par leur caractère exploratoire et par les contraintes techniques et économiques qui freinent leur déploiement dans les régions endémiques.

Au regard de ces éléments, il apparaît que les approches les plus prometteuses à court et moyen terme reposent sur une combinaison de stratégies, intégrant le développement de molécules à activité duale et l'optimisation de leur délivrance ciblée. A plus long terme, l'intégration des données issues des approches « omiques » pourrait permettre une

compréhension plus fine des interactions hôte-parasite et ouvrir la voie des stratégies thérapeutiques personnalisées.

Ainsi, l'un des enjeux majeurs des recherches futures réside dans le passage d'une approche cloisonnée des maladies parasitaires à une vision intégrée, prenant en compte la réalité des co-infections. Cela implique le développement de modèles expérimentaux adaptés, la conduite d'essais cliniques spécifiques et une collaboration renforcée entre disciplines, à l'interface de la parasitologie, de l'immunologie, de la chimie médicinale et des sciences des données.

En définitive, la prise en compte de la co-infection *Plasmodium/Leishmania* ne doit plus être considérée comme une situation marginale, mais comme un paradigme à part entière, susceptible de transformer en profondeur les approches diagnostiques, thérapeutiques et préventives des maladies parasitaires dans les années à venir.

Chapitre 10 : Conclusion

Cette thèse a permis de mettre en évidence les défis majeurs liés à la co-infection entre le paludisme et la leishmaniose, notamment en ce qui concerne le diagnostic, le traitement et la prise en charge des patients. Ces deux parasitoses partagent des symptômes qui peuvent être similaires, compliquant ainsi leur détection et leur traitement simultanés. Ces interactions soulignent la nécessité d'adopter une approche intégrée, à la fois sur le plan clinique et au niveau des politiques de santé publique, afin de mieux lutter contre cette double menace.

Les interactions entre le paludisme et la leishmaniose affectent profondément les stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Les tests de diagnostic actuels, bien qu'utiles, présentent des limites dans la détection simultanée des deux parasites, ce qui rend nécessaire le développement de méthodes diagnostic plus avancées telles que les tests multiplex capables d'identifier plusieurs pathogènes en un seul test. Sur le plan thérapeutique, la co-infection présente un double défi, car certains traitements pour le paludisme et la leishmaniose peuvent interagir de manière néfaste, réduisant l'efficacité globale du traitement médicamenteux. Les recherches récentes sur les médicaments combinés et les approches thérapeutiques innovantes sont prometteuses, mais il reste essentiel de continuer à adapter les traitements en fonction des spécificités de chaque patient.

Pour une gestion optimale de la co-infection dans les zones endémiques, il est primordial que les politiques de santé publique s'ajustent en fonction des réalités locales. Il faut cependant tenir compte des ressources disponibles et les caractéristiques épidémiologiques. Les stratégies actuelles de prévention, telles que l'usage de moustiquaires imprégnées d'insecticide et les campagnes de chimioprophylaxie, doivent être renforcées. Il est aussi essentiel de promouvoir une approche communautaire plus large, impliquant l'éducation sanitaire pour sensibiliser les populations aux risques de co-infections. Les efforts doivent se concentrer sur l'amélioration de l'accès aux traitements abordables, tout en s'assurant de l'adaptabilité des traitements aux contextes locaux, notamment dans les régions les plus reculées.

L'avenir de la lutte contre la co-infection *Plasmodium/Leishmania* réside dans l'approfondissement des études cliniques, notamment en explorant de nouvelles molécules thérapeutiques et en testant des approches immuno-thérapeutiques. L'innovation dans le domaine des vaccins, notamment en s'inspirant des progrès réalisés pour le paludisme, pourrait également jouer un rôle clé. Des recherches supplémentaires sur les interactions moléculaires entre les agents pathogènes de la leishmaniose et du paludisme permettront de

découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques, favorisant des traitements plus efficaces. L'exploration des tests diagnostiques alternatifs, comme ceux utilisant la salive, pourrait également simplifier les procédures de dépistages dans les régions où l'accès aux laboratoires est limité.

Les protocoles de traitement, en particulier dans les zones de co-endémie, devront être réévalués et affinés pour optimiser l'efficacité des traitements combinés et leur accessibilité. De plus, une meilleure compréhension des réponses immunitaires spécifiques aux co-infections ouvrira des voies pour des thérapies ciblées, réduisant ainsi les risques de rechute et améliorant les résultats à long terme pour les patients.

En somme, bien que les progrès réalisés dans la lutte contre la co-infection paludisme/leishmaniose soient significatifs, une action concertée reste nécessaire pour surmonter les défis de diagnostic, de traitement et de prévention. Les approches multidimensionnelles, alliant innovations technologiques, traitement combiné et politiques de santé publique adaptées, seront cruciales pour alléger le fardeau de ces parasitoses. La collaboration entre les chercheurs, les praticiens et les autorités sanitaires est essentielle pour transformer ces avancées scientifiques en solutions tangibles, visant à améliorer la santé des populations vivant dans les zones de co-endémie.

Bibliographie

- (1) *World malaria report 2024*. <https://www.who.int/fr/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2024> (accessed 2025-07-30).
- (2) *Paludisme*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (accessed 2025-06-23).
- (3) *Leishmaniasis*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis> (accessed 2025-06-24).
- (4) *Frontiers / Malaria and leishmaniasis: Updates on co-infection*. <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1122411/full> (accessed 2025-06-24).
- (5) Tarannum, A.; Rodríguez-Almonacid, C. C.; Salazar-Bravo, J.; Karamysheva, Z. N. Molecular Mechanisms of Persistence in Protozoan Parasites. *Microorganisms* **2023**, *11* (9), 2248. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10534552/>
- (6) Sato, S. Plasmodium—a Brief Introduction to the Parasites Causing Human Malaria and Their Basic Biology. *J. Physiol. Anthropol.* **2021**, *40*, 1. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7792015/>
- (7) Naderer, T.; McConville, M. J. Intracellular Growth and Pathogenesis of Leishmania Parasites. *Essays Biochem.* **2011**, *51*, 81–95. https://www.researchgate.net/publication/51738725_Intracellular_growth_and_pathogenesis_of_Leishmania_parasites
- (8) Josling, G. A.; Williamson, K. C.; Llinás, M. Regulation of Sexual Commitment and Gametocytogenesis in Malaria Parasites. *Annu. Rev. Microbiol.* **2018**, *72* (Volume 72, 2018), 501–519. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7164540/>
- (9) *Paludisme : symptômes, traitement, prévention - Institut Pasteur*. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/paludisme>
- (10) Dvorin, J. D.; Goldberg, D. E. Plasmodium Egress Across the Parasite Life Cycle. *Annu. Rev. Microbiol.* **2022**, *76* (Volume 76, 2022), 67–90. <https://www.annualreviews.org/docserver/fulltext/micro/76/1/annurev-micro-041320-020659.pdf?expires=1777032559&id=id&accname=guest&checksum=2797A806C7351EC9CAC ECB1C6E42EDE7>
- (11) Trudel, L.; Couillard, M. *Identification morphologique des parasites de la malaria: cahier de stage*; Laboratoire de santé publique du Québec: Montréal, Qué., 2005. <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/372-identificationmorphologiqueparasitesmalaria.pdf>
- (12) Trampuz, A.; Jereb, M.; Muzlovic, I.; Prabhu, R. M. Clinical Review: Severe Malaria. *Crit. Care* **2003**, *7* (4), 315–323. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC270697/>
- (13) *Paludisme / Malaria : chimioprophylaxie | Institut national de santé publique du Québec*. <https://www.inspq.qc.ca/sante-voyage/guide/risques/paludisme/chimioprophylaxie#:~:text=La%20chimioprophylaxie%20est%20tr%C3%A8s%20efficace,des%20modes%20d'action%20diff%C3%A9rents>
- (14) PALUDISME-PREVENTION.Pdf. <https://pasteur-lille.fr/wp-content/uploads/2021/03/PALUDISME-PREVENTION.pdf>
- (15) Personal Protection against Biting Insects and Ticks. *Parasite J. Société Fr. Parasitol.* **2011**, *18* (1), 93–111. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3671406/>
- (16) *Recommandations générales*. Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/vaccination/recommandations-generales>
- (17) *Leishmaniose*. Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/leishmaniose>
- (18) *Image: Cycle de vie de Leishmania*. Manuels MSD pour le grand public. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/multimedia/image/cycle-de-vie-de-leishmania>

- (19) Aronson, N.; Herwaldt, B. L.; Libman, M.; Pearson, R.; Lopez-Velez, R.; Weina, P.; Carvalho, E. M.; Ephros, M.; Jeronimo, S.; Magill, A. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin. Infect. Dis.* **2016**, *63* (12), e202–e264. <https://academic.oup.com/cid/article/63/12/e202/2645609?login=false>
- (20) *Prise en charge des complications infectieuses associées à l'infection par le VIH*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3529162/fr/prise-en-charge-des-complications-infectieuses-associees-a-l-infection-par-le-vih
- (21) Buffet, P. A.; Rosenthal, É.; Gangneux, J.-P.; Lightburne, E.; Couppié, P.; Morizot, G.; Lachaud, L.; Marty, P.; Dedet, J.-P. Traitement Des Leishmanioses En France : Proposition d'un Référentiel Consensuel. *Presse Médicale* **2011**, *40* (2), 173–184. <https://cnr-leish.edu.umontpellier.fr/files/2023/04/Buffer-PresseMed2011.pdf>
- (22) *Leishmaniose : prévention* | INSPQ. Institut national de santé publique du Québec. <https://www.inspq.qc.ca/sante-voyage/guide/risques/leishmaniose/prevention> (accessed 2025-06-24).
- (23) Pohl, K.; Cockburn, I. A. Innate Immunity to Malaria: The Good, the Bad and the Unknown. *Front. Immunol.* **2022**, *13*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9437427/>
- (24) Kordes, M.; Ormond, L.; Rausch, S.; Matuschewski, K.; Hafalla, J. C. R. TLR9 Signalling Inhibits Plasmodium Liver Infection by Macrophage Activation. *Eur. J. Immunol.* **2022**, *52* (2), 270–284. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/eji.202149224>
- (25) Kurup, S. P.; Butler, N. S.; Harty, J. T. T Cell-Mediated Immunity to Malaria. *Nat. Rev. Immunol.* **2019**, *19* (7), 457–471. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6599480/>
- (26) Sampaio, N. G.; Eriksson, E. M.; Schofield, L. Plasmodium Falciparum PfEMP1 Modulates Monocyte/Macrophage Transcription Factor Activation and Cytokine and Chemokine Responses. *Infect. Immun.* **2017**. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5736827/>
- (27) L'immunité Contre Les Leishmanies. https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2001/11/medsci20011711p1120/medsci20011711p1120.html
- (28) Alexander, J.; Bryson, K. T Helper (h)1/Th2 et *Leishmania* : Paradoxe Plutôt Que Paradigme. *Immunol. Lett.* **2005**, *99* (1), 17–23. https://www.researchgate.net/publication/7847503_T_helper_h1Th2_and_Leishmania_Paradox_rather_than_paradigm
- (29) McFarlane, E.; Mokgethi, T.; Kaye, P. M.; Hurdal, R.; Brombacher, F.; Alexander, J.; Carter, K. C. IL-4 Mediated Resistance of BALB/c Mice to Visceral Leishmaniasis Is Independent of IL-4Rα Signaling via T Cells. *Front. Immunol.* **2019**, *10*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6707061/>
- (30) Alexander, J.; Brombacher, F. T Helper1/T Helper2 Cells and Resistance/Susceptibility to Leishmania Infection: Is This Paradigm Still Relevant? *Front. Immunol.* **2012**, *3*, 80. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3342373/>
- (31) Bharati, K. Human Genetic Polymorphism and Leishmaniasis. *Infect. Genet. Evol.* **2022**, *98*, 105203. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134821005037>
- (32) Wei, Z.; Wenhao, S.; Yuanyuan, M.; Yang, L.; Daming, Z.; Jiangchun, X.; Jijun, J. A Single Nucleotide Polymorphism in the Interferon-γ Gene (IFNG +874 T/A) Is Associated with Susceptibility to Tuberculosis. *Oncotarget* **2017**, *8* (31), 50415–50429. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5584145/>
- (33) Loeuillet, C.; Bañuls, A.-L.; Hide, M. Study of Leishmania Pathogenesis in Mice: Experimental Considerations. *Parasit. Vectors* **2016**, *9* (1), 144. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4788862/>
- (34) Pinna, R. A.; Silva-dos-Santos, D.; Perce-da-Silva, D. S.; Oliveira-Ferreira, J.; Villa-Verde, D. M. S.; De Luca, P. M.; Banic, D. M. Malaria-Cutaneous Leishmaniasis Co-Infection: Influence on Disease Outcomes and Immune Response. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*. <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2016.00982/full>

- (35) van den Bogaart, E.; Talha, A.-B. A.; Straetemans, M.; Mens, P. F.; Adams, E. R.; Grobusch, M. P.; Nour, B. Y. M.; Schallig, H. D. F. H. Cytokine Profiles amongst Sudanese Patients with Visceral Leishmaniasis and Malaria Co-Infections. *BMC Immunol.* **2014**, *15*, 16. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4024313/>
- (36) Kai, O. K.; Roberts, D. J. The Pathophysiology of Malarial Anaemia: Where Have All the Red Cells Gone? *BMC Med.* **2008**, *6* (1), 24. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2538540/>
- (37) Buffet, P. A.; Safeukui, I.; Deplaine, G.; Brousse, V.; Prendki, V.; Thellier, M.; Turner, G. D.; Mercereau-Puijalon, O. The Pathogenesis of Plasmodium Falciparum Malaria in Humans: Insights from Splenic Physiology. *Blood* **2011**, *117* (2), 381–392. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3031473/>
- (38) Poulaki, A.; Piperaki, E.-T.; Voulgarelis, M. Effects of Visceralising Leishmania on the Spleen, Liver, and Bone Marrow: A Pathophysiological Perspective. *Microorganisms* **2021**, *9* (4), 759. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8066032/>
- (39) Dumarchey, A.; Lavazec, C.; Verdier, F. Erythropoiesis and Malaria, a Multifaceted Interplay. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (21), 12762. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9657351/>
- (40) Casals-Pascual, C.; Huang, H.; Lakhali-Littleton, S.; Thezenas, M. L.; Kai, O.; Newton, C. R. J. C.; Roberts, D. J. Hepcidin Demonstrates a Biphasic Association with Anemia in Acute Plasmodium Falciparum Malaria. *Haematologica* **2012**, *97* (11), 1695–1698. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3487442/>
- (41) Olivier, M.; Gregory, D. J.; Forget, G. Subversion Mechanisms by Which Leishmania Parasites Can Escape the Host Immune Response: A Signaling Point of View. *Clin. Microbiol. Rev.* **2005**, *18* (2), 293–305. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1082797/>
- (42) Schroeder, E. A.; Chirgwin, M. E.; Derbyshire, E. R. Plasmodium's Fight for Survival: Escaping Elimination While Acquiring Nutrients. *Trends Parasitol.* **2022**, *38* (7), 544–557. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9187605/>
- (43) Yoeli, M. Non-Pigmented Malaria Parasites in the Bone Marrow from a Mixed Infection of Leishmania and Plasmodium Vivax. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1948**, *42* (1), 99–100. <https://academic.oup.com/trstmh/article-abstract/42/1/99/1924138>
- (44) van Dijk, N.; Carter, J.; Omondi, W.; Mens, P.; Schallig, H. Clinical Features, Immunological Interactions and Household Determinants of Visceral Leishmaniasis and Malaria Coinfections in West Pokot, Kenya: Protocol for an Observational Study. *BMJ Open* **2023**, *13* (4), e068679. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10111886/>
- (45) Wilairatana, P.; Chanmol, W.; Rattaprasert, P.; Masangkay, F. R.; Milanez, G. D. J.; Kotepui, K. U.; Kotepui, M. Prevalence and Characteristics of Malaria Co-Infection among Individuals with Visceral Leishmaniasis in Africa and Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Parasit. Vectors* **2021**, *14* (1), 545. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8542298/>
- (46) Pareyn, M.; Alves, F.; Burza, S.; Chakravarty, J.; Alvar, J.; Diro, E.; Kaye, P. M.; van Griensven, J. Leishmaniasis. *Nat. Rev. Dis. Primer* **2025**, *11* (1), 81. https://ndial.org/artigos_cientificos/2025/leishmaniasis/
- (47) spftpe. *Partie 2 – I) Les termites.* Le Biomimétisme. <https://spftpe.wordpress.com/2017/01/16/partie-2-i/> (accessed 2025-06-30).
- (48) Deng, S.; Graham, M. L.; Chen, X.-M. The Complexity of Interferon Signaling in Host Defense against Protozoan Parasite Infection. *Pathogens* **2023**, *12* (2), 319. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9962834/>
- (49) Frodsham, A. J.; Hill, A. V. S. Genetics of Infectious Diseases. *Hum. Mol. Genet.* **2004**, *13* (suppl_2), R187–R194. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1852849/>
- (50) LeishGEN Consortium; Wellcome Trust Case Control Consortium 2; Fakiola, M.; Strange, A.; Cordell, H. J.; Miller, E. N.; Pirinen, M.; Su, Z.; Mishra, A.; Mehrotra, S.; Monteiro, G. R.; Band, G.; Bellenguez, C.; Dronov, S.; Edkins, S.; Freeman, C.; Giannoulatou, E.; Gray, E.; Hunt, S. E.; Lacerda, H. G.; Langford, C.; Pearson, R.; Pontes, N. N.; Rai, M.; Singh, S. P.; Smith, L.; Sousa, O.; Vukcevic, D.; Bramon, E.; Brown, M. A.; Casas, J. P.; Corvin, A.; Duncanson, A.; Jankowski, J.; Markus, H. S.; Mathew, C. G.; Palmer, C. N. A.; Plomin, R.; Rautanen, A.; Sawcer, S. J.; Trembath, R. C.;

- Viswanathan, A. C.; Wood, N. W.; Wilson, M. E.; Deloukas, P.; Peltonen, L.; Christiansen, F.; Witt, C.; Jeronimo, S. M. B.; Sundar, S.; Spencer, C. C. A.; Blackwell, J. M.; Donnelly, P. Common Variants in the HLA-DRB1-HLA-DQA1 HLA Class II Region Are Associated with Susceptibility to Visceral Leishmaniasis. *Nat. Genet.* **2013**, *45* (2), 208–213. <https://www.nature.com/articles/ng.2518>
- (51) Osafo-Addo, A. D.; Koram, K. A.; Oduro, A. R.; Wilson, M.; Hodgson, A.; Rogers, W. O. HLA-DRB1*04 Allele Is Associated with Severe Malaria in Northern Ghana. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2008**, *78* (2), 251–255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18256425/>
- (52) Hill, A. V.; Allsopp, C. E.; Kwiatkowski, D.; Anstey, N. M.; Twumasi, P.; Rowe, P. A.; Bennett, S.; Brewster, D.; McMichael, A. J.; Greenwood, B. M. Common West African HLA Antigens Are Associated with Protection from Severe Malaria. *Nature* **1991**, *352* (6336), 595–600. <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1865923/>
- (53) Yamazaki, A.; Yasunami, M.; Ofori, M.; Horie, H.; Kikuchi, M.; Helegbe, G.; Takaki, A.; Ishii, K.; Omar, A. H.; Akanmori, B. D.; Hirayama, K. Human Leukocyte Antigen Class I Polymorphisms Influence the Mild Clinical Manifestation of Plasmodium Falciparum Infection in Ghanaian Children. *Hum. Immunol.* **2011**, *72* (10), 881–888. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0198885911001534?via%3Dihub>
- (54) Chauhan, P.; Shukla, D.; Chattopadhyay, D.; Saha, B. Redundant and Regulatory Roles for Toll-like Receptors in Leishmania Infection. *Clin. Exp. Immunol.* **2017**, *190* (2), 167–186. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5629438/>
- (55) Jackson Hoffman, B. A.; Pumford, E. A.; Enueme, A. I.; Fetah, K. L.; Friedl, O. M.; Kasko, A. M. Engineered Macromolecular Toll-like Receptor Agents and Assemblies. *Trends Biotechnol.* **2023**, *41* (9), 1139–1154. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167779923000896>
- (56) Jost, M.; Jacobson, A. N.; Hussmann, J. A.; Cirolia, G.; Fischbach, M. A.; Weissman, J. S. *CRISPR-based functional genomics in human dendritic cells.* eLife. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8104964/>
- (57) Coban, C.; Ishii, K. J.; Kawai, T.; Hemmi, H.; Sato, S.; Uematsu, S.; Yamamoto, M.; Takeuchi, O.; Itagaki, S.; Kumar, N.; Horii, T.; Akira, S. Toll-like Receptor 9 Mediates Innate Immune Activation by the Malaria Pigment Hemozoin. *J. Exp. Med.* **2005**, *201* (1), 19–25. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2212757/>
- (58) Tuon, F. F.; Amato, V. S.; Bacha, H. A.; AlMusawi, T.; Duarte, M. I.; Amato Neto, V. Toll-Like Receptors and Leishmaniasis. *Infect. Immun.* **2008**, *76* (3), 866–872. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2258802/>
- (59) Mandal, A.; Kumar, M.; Kumar, A.; Sen, A.; Das, P.; Das, S. TLR4 and TLR9 Polymorphism: Probable Role in Susceptibility among the Population of Bihar for Indian Visceral Leishmaniasis. *Innate Immun.* **2021**, *27* (6), 493–500. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8504264/>
- (60) Ives, A.; Masina, S.; Castiglioni, P.; Prével, F.; Revaz-Breton, M.; Hartley, M.-A.; Launois, P.; Fasel, N.; Ronet, C. MyD88 and TLR9 Dependent Immune Responses Mediate Resistance to Leishmania Guyanensis Infections, Irrespective of Leishmania RNA Virus Burden. *PLoS ONE* **2014**, *9* (5), e96766. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4011865/>
- (61) Leifer, C. A.; Medvedev, A. E. Molecular Mechanisms of Regulation of Toll-like Receptor Signaling. *J. Leukoc. Biol.* **2016**, *100* (5), 927–941. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5069093/>
- (62) Tsuchida, C. A.; Wasko, K. M.; Hamilton, J. R.; Doudna, J. A. Targeted Nonviral Delivery of Genome Editors in Vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2024**, *121* (11), e2307796121. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10945750/>
- (63) May, L.; van Bodegom, D.; Frölich, M.; van Lieshout, L.; Slagboom, P. E.; Westendorp, R. G.; Kuningas, M. Polymorphisms in TLR4 and TLR2 Genes, Cytokine Production and Survival in Rural Ghana. *Eur. J. Hum. Genet.* **2010**, *18* (4), 490–495. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2987239/>

- (64) *Impact of co-infection with Plasmodium berghei ANKA in Leishmania major-parasitized mice on immune modulation and cutaneous leishmaniasis* | *PLOS Neglected Tropical Diseases*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12316397/>
- (65) Obeagu, E. I. Role of Cytokines in Immunomodulation during Malaria Clearance. *Ann. Med. Surg.* **2012** **2024**, *86* (5), 2873–2882. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11060309/>
- (66) Wilairatana, P.; Chanmol, W.; Rattaprasert, P.; Masangkay, F. R.; Milanez, G. D. J.; Kotepui, K. U.; Kotepui, M. Prevalence and Characteristics of Malaria Co-Infection among Individuals with Visceral Leishmaniasis in Africa and Asia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Parasit. Vectors* **2021**, *14* (1), 545. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8542298/>
- (67) Banerjee, S.; Bose, D.; Chatterjee, N.; Das, S.; Chakraborty, S.; Das, T.; Saha, K. D. Attenuated Leishmania Induce Pro-Inflammatory Mediators and Influence Leishmanicidal Activity by P38 MAPK Dependent Phagosome Maturation in Leishmania Donovanii Co-Infected Macrophages. *Sci. Rep.* **2016**, *6* (1), 22335. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4772118/>
- (68) Glaubius, R.; Kothegal, N.; Birhanu, S.; Jonnalagadda, S.; Mahiane, S. G.; Johnson, L. F.; Brown, T.; Stover, J.; Mangal, T. D.; Pantazis, N.; Eaton, J. W. Disease Progression and Mortality with Untreated HIV Infection: Evidence Synthesis of HIV Seroconverter Cohorts, Antiretroviral Treatment Clinical Cohorts and Population-based Survey Data. *J. Int. AIDS Soc.* **2021**, *24* (Suppl 5), e25784. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8454684/>
- (69) Kwenti, T. E. Malaria and HIV Coinfection in Sub-Saharan Africa: Prevalence, Impact, and Treatment Strategies. *Res. Rep. Trop. Med.* **2018**, *9*, 123–136. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6067790/>
- (70) Diatta, B.-A.; Diallo, M.; Diadie, S.; Faye, B.; Ndiaye, M.; Hakim, H.; Diallo, S.; Seck, B.; Niang, S.-O.; Kane, A.; Dieng, M.-T. [Cutaneous leishmaniasis due to Leishmania infantum associated with HIV]. *Ann. Dermatol. Venereol.* **2016**, *143* (10), 625–628. <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156800/>
- (71) Silva-Freitas, M. L.; Corrêa-Castro, G.; Da-Cruz, A. M.; Santos-Oliveira, J. R. Insights to the HIV-Associated Visceral Leishmaniasis Clinical Outcome: Lessons Learned about Immune Mediated Disorders. *Front. Immunol.* **2025**, *16*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11937021/>
- (72) Cox, F. E. Concomitant Infections, Parasites and Immune Responses. *Parasitology* **2001**, *122* Suppl, S23–38. <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11442193/>
- (73) Slutsker, L.; Marston, B. J. HIV and Malaria: Interactions and Implications. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **2007**, *20* (1), 3–10. <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17197875/>
- (74) Fehintola, F. A.; Akinyinka, O. O.; Adewole, I. F.; Maponga, C. C.; Ma, Q.; Morse, G. D. Drug Interactions in the Treatment and Chemoprophylaxis of Malaria in HIV Infected Individuals in Sub Saharan Africa. *Curr. Drug Metab.* **2011**, *12* (1), 51–56. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3233991/>
- (75) Sacramento, L. A.; Gonzalez-Lombana, C.; Scott, P. Malnutrition Disrupts Adaptive Immunity during Visceral Leishmaniasis by Enhancing IL-10 Production. *PLOS Pathog.* **2024**, *20* (11), e1012716. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11581394/>
- (76) Relation Entre l'état Nutritionnel et Le Paludisme Chez Les Jeunes Enfants d'Afrique Sub-Saharienne Vivant En Zone de Transmission Saisonnière Du Paludisme. https://horizon.documentation.ird.fr/exl-doc/pleins_textes/divers17-05/010047705.pdf
- (77) Fan, Y.; Yao, Q.; Liu, Y.; Jia, T.; Zhang, J.; Jiang, E. Underlying Causes and Co-Existence of Malnutrition and Infections: An Exceedingly Common Death Risk in Cancer. *Front. Nutr.* **2022**, *9*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8906403/>
- (78) Hida, M.; Mouane, N.; Ettair, S.; Erreimi, N.; Malihi, A.; Agoumi, A.; Bouchta, F. Leishmaniose Viscérale et Malnutrition: À Propos d'une Observation. *Arch. Pédiatrie* **1999**, *6* (3), 290–292. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0929693X99802681>
- (79) Carrillo, E.; Jimenez, M. A.; Sanchez, C.; Cunha, J.; Martins, C. M.; da Paixão Sevá, A.; Moreno, J. Protein Malnutrition Impairs the Immune Response and Influences the Severity of Infection in a Hamster Model of Chronic Visceral Leishmaniasis. *PLoS ONE* **2014**, *9* (2), e89412. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3934886/>

- (80) Keller, C. C.; Davenport, G. C.; Dickman, K. R.; Hittner, J. B.; Kaplan, S. S.; Weinberg, J. B.; Kremsner, P. G.; Perkins, D. J. Suppression of Prostaglandin E₂ by Malaria Parasite Products and Antipyretics Promotes Overproduction of Tumor Necrosis Factor- α : Association with the Pathogenesis of Childhood Malarial Anemia. *J. Infect. Dis.* **2006**, *193* (10), 1384–1393. <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16619186/>
- (81) Osorio, E. Y.; Uscanga-Palomeque, A.; Patterson, G. T.; Cordova, E.; Travi, B. L.; Soong, L.; Melby, P. C. Malnutrition-Related Parasite Dissemination from the Skin in Visceral Leishmaniasis Is Driven by PGE2-Mediated Amplification of CCR7-Related Trafficking of Infected Inflammatory Monocytes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2023**, *17* (1), e0011040. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9873180/>
- (82) Sacramento, L. A.; Lombana, C.; Scott, P. MALNUTRITION IMPACTS PROTECTIVE IMMUNE RESPONSES AND MUCOSAL IMMUNITY DURING VISCERAL LEISHMANIASIS. *J. Immunol.* **2021**, *206* (1_Supplement), 16.19. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11581394/>
- (83) Osorio, E. Y.; Uscanga-Palomeque, A.; Patterson, G. T.; Cordova, E.; Travi, B. L.; Soong, L.; Melby, P. C. Malnutrition-Related Parasite Dissemination from the Skin in Visceral Leishmaniasis Is Driven by PGE2-Mediated Amplification of CCR7-Related Trafficking of Infected Inflammatory Monocytes. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2023**, *17* (1), e0011040. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9873180/>
- (84) Mrimi, E. C.; Palmeirim, M. S.; Minja, E. G.; Long, K. Z.; Keiser, J. Malnutrition, Anemia, Micronutrient Deficiency and Parasitic Infections among Schoolchildren in Rural Tanzania. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2022**, *16* (3), e0010261. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8926280/>
- (85) Oumarou, Z. M.; Lamine, M. M.; Issaka, T.; Moumouni, K.; Alkassoum, I.; Maman, D.; Doutchi, M.; Alido, S.; Laminou, I. M. Infection Palustre de La Femme Enceinte à Niamey Au Niger. *Pan Afr. Med. J.* **2020**, *37*, 365. <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/37/365/full/>
- (86) *Grossesse et pathologies tropicales*. REVUE GENESIS. <https://www.revuegenesis.fr/grossesse-et-pathologies-tropicales/#:~:text=La%20grossesse%20n'est%20pas,intestinaux%20sont%20habituellement%20assez%20b%C3%A9nins.>
- (87) G, B.; Nt, N.; S, J.-G.; N, F.; E, R.; S, S.; Jy, L. H.; P, D. High Prevalence of Plasmodium Falciparum Pfcrt K76T Mutation in Pregnant Women Taking Chloroquine Prophylaxis in Senegal. *J. Antimicrob. Chemother.* **2005**, *55* (5). <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15814601/>
- (88) Ibitokou, A. A. A. S. Paludisme associé à la grossesse : Conséquences immunologiques chez la femme enceinte et le nouveau-né. phdthesis, Université René Descartes - Paris V, 2013. <https://theses.hal.science/tel-00923172v1>
- (89) *Paludisme* / *Guides médicaux* *MSF*. <https://medicalguidelines.msf.org/fr/viewport/CG/francais/paludisme-16689755.html#section-target-14> (accessed 2025-07-29).
- (90) Bilal, J. A.; Malik, E. E.; Al-Nafeesah, A.; Adam, I. Global Prevalence of Congenital Malaria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2020**, *252*, 534–542. <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620512/>
- (91) Saini, I.; Joshi, J.; Kaur, S. Unwelcomed Prevalence of Leishmaniasis with Several Other Infectious Diseases. *Int. Immunopharmacol.* **2022**, *110*, 109059. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576922005434?via%3Dihub>
- (92) *Leishmaniose - Maladies infectieuses*. Édition professionnelle du Manuel MSD. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/protozoaires-extra-intestinaux/leishmaniose>
- (93) (PDF) A Case Report of Visceral Leishmaniasis and Malaria Co-Infection with Pancytopenia and Splenomegaly -a Diagnostic Challenge. *ResearchGate*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6794867/>

- (94) van den Bogaart, E.; Berkhout, M. M.; Nour, A. B.; Mens, P. F.; Talha, A.-B. A.; Adams, E. R.; Ahmed, H. B.; Abdelrahman, S. H.; Ritmeijer, K.; Nour, B. Y.; Schallig, H. D. Concomitant Malaria among Visceral Leishmaniasis In-Patients from Gedarif and Sennar States, Sudan: A Retrospective Case-Control Study. *BMC Public Health* **2013**, *13* (1), 332. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3659061/>
- (95) van den Bogaart, E.; Berkhout, M. M. Z.; Adams, E. R.; Mens, P. F.; Sentongo, E.; Mbulamberi, D. B.; Straetemans, M.; Schallig, H. D. F. H.; Chappuis, F. Prevalence, Features and Risk Factors for Malaria Co-Infections amongst Visceral Leishmaniasis Patients from Amudat Hospital, Uganda. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2012**, *6* (4), e1617. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3323524/>
- (96) Subtil, J.; Carvalho, R.; Silva, R.; Rebelo, A. F.; Guimarães, F. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Secondary to Visceral Leishmaniasis: A Case Report. *Cureus* **2024**, *16* (12), e75360. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11707713/>
- (97) Ayako, R. M.; Mutiso, J. M.; Macharia, J. C.; Langoi, D.; Ochola, L. Concomitant Infection with Leishmania Donovanii and Plasmodium Berghei Alters Clinical and Immune Responses in BALB/c Mice. *bioRxiv* April 8, 2021, p 2021.04.08.438937. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.04.08.438937v1>
- (98) Jessen, L.; Bard, B.; Grenon, X.; Bally, F. Leishmaniose : une infection de voyageurs et de migrants. *Rev. Médicale Suisse* **2016**, *12* (534), 1718–1722. https://www.revmed.ch/view/447032/3807043/RMS_534_1718.pdf
- (99) Abderrazak, S. B. BASES DE LA TECHNIQUE PCR ET METHODES APPARENTEES APPLIQUEES EN PARASITOLOGIE VETERINAIRE. https://applications.emro.who.int/imemrf/Arch_Inst_Pasteur_Tunis/Arch_Inst_Pasteur_Tunis_2004_81_1_4_51_57.pdf
- (100) Kumari, P.; Sinha, S.; Gahtori, R.; Quadiri, A.; Mahale, P.; Savargaonkar, D.; Pande, V.; Srivastava, B.; Singh, H.; Anvikar, A. R. Comparative Assessment of Diagnostic Performance of Cytochrome Oxidase Multiplex PCR and 18S rRNA Nested PCR. *Korean J. Parasitol.* **2022**, *60* (4), 295–299. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9441448/>
- (101) Salotra, P.; Sreenivas, G.; Pogue, G. P.; Lee, N.; Nakhasi, H. L.; Ramesh, V.; Negi, N. S. Development of a Species-Specific PCR Assay for Detection of Leishmania Donovanii in Clinical Samples from Patients with Kala-Azar and Post-Kala-Azar Dermal Leishmaniasis. *J. Clin. Microbiol.* **2001**, *39* (3), 849–854. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC87840/>
- (102) Mirahmadi, H.; Shahrakipour, A.; Mehravaran, A.; Khorashad, A. S.; Rahmati-Balaghaleh, M.; Zarean, M. Evaluation of Malaria Multiplex/Nested PCR Performance at Low Parasite Densities and Mixed Infection in Iran: A Country Close to Malaria Elimination. *Infect. Genet. Evol. J. Mol. Epidemiol. Evol. Genet. Infect. Dis.* **2018**, *65*, 283–287. <https://scihub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096462/>
- (103) Jara, M.; Adaui, V.; Valencia, B. M.; Martinez, D.; Alba, M.; Castrillon, C.; Cruz, M.; Cruz, I.; Van der Auwera, G.; Llanos-Cuentas, A.; Dujardin, J.-C.; Arevalo, J. Real-Time PCR Assay for Detection and Quantification of Leishmania (Viannia) Organisms in Skin and Mucosal Lesions: Exploratory Study of Parasite Load and Clinical Parameters. *J. Clin. Microbiol.* **2013**, *51* (6), 1826–1833. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3716068/>
- (104) *Rapid diagnostic tests for malaria.* <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/case-management/diagnosis/rapid-diagnostic-tests>
- (105) Hagos, D. G.; Schallig, H. D. F. H.; Kiros, Y. K.; Abdulkadir, M.; Wolday, D. Performance of Rapid Rk39 Tests for the Diagnosis of Visceral Leishmaniasis in Ethiopia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Infect. Dis.* **2021**, *21*, 1166. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8600897/>
- (106) Patrick, G. A. B. Evaluation du test « SD BIOLINE Malaria Antigen Pf (HRP2 ; pLDH) » pour le diagnostic rapide du paludisme à Abidjan (Côte d'Ivoire) en 2014. **2014**. <https://beep.ird.fr/collect/pha/index/assoc/1721-15/1721-15.pdf>

- (107) Unterborn, R.; Henao-Cordero, J.; Kousari, A.; Ramanan, P.; Franco-Paredes, C.; Madinger, N. False-Positive Rapid Diagnostic Test for Malaria in New World Cutaneous Leishmaniasis: A Tale of Two Travelers. *Ther. Adv. Infect. Dis.* **2022**, *9*, 20499361221097791. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9092576/>
- (108) Getnet, M.; Minaye Dejen, A.; Abebaw, D.; Fentahun, G. G.; Birhanu, E. Diagnostic Accuracy of Serological Rk-39 Test for Visceral Leishmaniasis: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2024**, *18* (3), e0011938. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10917292/>
- (109) Bangert, M.; Flores-Chávez, M. D.; Llanes-Acevedo, I. P.; Arcones, C.; Chicharro, C.; García, E.; Ortega, S.; Nieto, J.; Cruz, I. Validation of rK39 Immunochromatographic Test and Direct Agglutination Test for the Diagnosis of Mediterranean Visceral Leishmaniasis in Spain. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2018**, *12* (3), e0006277. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5849364/>
- (110) Kroon, C.; Breuer, L.; Jones, L.; An, J.; Akan, A.; Ali, E.; Busch, F.; Fislage, M.; Ghosh, B.; Hellrigel-Holderbaum, M.; Kazezian, V.; Koppold, A.; Restrepo, C.; Riedel, N.; Scherschinski, L.; Urrutia Gonzalez, F.; Weissgerber, T. Blind Spots on Western Blots: Assessment of Common Problems in Western Blot Figures and Methods Reporting with Recommendations to Improve Them. *PLOS Biol.* **2022**, *20*, e3001783. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9518894/>
- (111) Heidari, S.; Gharechahi, J.; Mohebbi, M.; Akhoundi, B.; Mirshahvaladi, S.; Azarian, B.; Hajjarian, H. Western Blot Analysis of Leishmania Infantum Antigens in Sera of Patients with Visceral Leishmaniasis. *Iran. J. Parasitol.* **2019**, *14* (1), 10–19. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6511593/>
- (112) Sundar, S.; Rai, M. Laboratory Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **2002**, *9* (5), 951–958. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC120052/>
- (113) CDC. *Evaluation and Diagnosis*. Malaria. <https://www.cdc.gov/malaria/hcp/clinical-guidance/evaluation-diagnosis.html>
- (114) Srivastava, P.; Dayama, A.; Mehrotra, S.; Sundar, S. Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2011**, *105* (1), 1–6. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2999003/>
- (115) *Malaria co-infection*. https://e.itg.be/LeishTraining/malaria_coinfection.html? (accessed 2026-01-02).
- (116) *Diagnostic*. <https://e.itg.be/LeishTraining/diagnosis.html>
- (117) Sargsyan, T.; Stepanyan, L.; Tsaturyan, A.; Palumbo, R.; Vicidomini, C.; Roviello, G. N.; Sargsyan, T.; Stepanyan, L.; Tsaturyan, A.; Palumbo, R.; Vicidomini, C.; Roviello, G. N. Intracellular Parasitic Infections Caused by Plasmodium Falciparum, Leishmania Spp., Toxoplasma Gondii, Echinococcus Multilocularis, Among Key Pathogens: Global Burden, Transmission Dynamics, and Vaccine Advances—A Narrative Review with Contextual Insights from Armenia. *Vaccines* **2025**, *13* (11). <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12656568/>
- (118) Cunningham, A. J.; Abbara, A.; Bawa, F. K.; Achan, J. Identification and Management of Co-Infections in People with Malaria. *BMJ* **2024**, *384*, e077512. <https://www.bmj.com/content/384/bmj-2023-077512>
- (119) *Leishmaniasis Differential Diagnoses*. <https://emedicine.medscape.com/article/220298-differential?form=fpf> (accessed 2026-01-07).
- (120) *Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) / Clinical Infectious Diseases | Oxford Academic*. <https://academic.oup.com/cid/article/63/12/e202/2645609> (accessed 2026-01-07).
- (121) Crisinel, P. A. Fièvre persistante chez l'enfant de retour de voyage. *Rev. Médicale Suisse* **2018**, *14* (594), 368–371. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2018/revue-medicale-suisse-594/fievre-persistante-chez-l-enfant-de-retour-de-voyage>
- (122) Bouchaud, O.; Consigny, P.-H.; Cot, M.; Le Loup, G.; Odermatt-Biays, S. Fiches Maladies. *Médecine Voyag. Trop.* **2019**, 107–292. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7151861/>

- (123) *Document d'orientation de l'OMS Pour les Pays Préparant des Demandes de Financement Pour la Lutte Antipaludique Auprès du Fonds Mondial (2020-2022)*, 1st ed.; World Health Organization: Geneva, 2020.
<https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240004139>
- (124) *Paludisme : résistance partielle à l'artémisinine*. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/artemisinin-resistance#:~:text=Que%20signifie%20l'expression%20%C2%AB%20r%C3%A9sistance,polyth%C3%A9rapie%20%C3%A0%20base%20d'art%C3%A9misinine>.
- (125) Santos, G. de A.; Sousa, J. M.; Aguiar, A. H. B. M. de; Torres, K. C. S.; Coelho, A. J. S.; Ferreira, A. L.; Lima, M. I. S.; Santos, G. de A.; Sousa, J. M.; Aguiar, A. H. B. M. de; Torres, K. C. S.; Coelho, A. J. S.; Ferreira, A. L.; Lima, M. I. S. Systematic Review of Treatment Failure and Clinical Relapses in Leishmaniasis from a Multifactorial Perspective: Clinical Aspects, Factors Associated with the Parasite and Host. *Trop. Med. Infect. Dis.* **2023**, *8* (9). <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10534360/>
- (126) Rodrigo, C.; Weeratunga, P.; Fernando, S. D.; Rajapakse, S. Amphotericin B for Treatment of Visceral Leishmaniasis: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Comparative Clinical Studies Including Dose-Ranging Studies. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2018**, *24* (6), 591–598. <https://scihub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29138100/>
- (127) Fan, Y.; Gu, Y.; Tong, X.; He, Y.; Li, Q.; Chen, K.; Cui, Z.; Yang, Y.; Xiang, Y.; Liu, Q. Efficacy and Safety of Different Drugs for the Treatment of Leishmaniasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2025**, *15*, 1717863. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12745438/>
- (128) Musa, A. M.; Mbui, J.; Mohammed, R.; Olobo, J.; Ritmeijer, K.; Alcoba, G.; Muthoni Ouattara, G.; Egondi, T.; Nakanwagi, P.; Omollo, T.; Wasunna, M.; Verrest, L.; Dorlo, T. P. C.; Musa Younis, B.; Nour, A.; Taha Ahmed Elmukashfi, E.; Ismail Omer Haroun, A.; Khalil, E. A. G.; Njenga, S.; Fikre, H.; Mekonnen, T.; Mersha, D.; Sisay, K.; Sagaki, P.; Alvar, J.; Solomos, A.; Alves, F. Paromomycin and Miltefosine Combination as an Alternative to Treat Patients With Visceral Leishmaniasis in Eastern Africa: A Randomized, Controlled, Multicountry Trial. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2023**, *76* (3), e1177–e1185. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9907539/>
- (129) Control of the leishmaniasis: WHO TRS N°940PDF.
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-TRS-949>
- (130) Burza, S.; Mahajan, R.; Kazmi, S.; Alexander, N.; Kumar, D.; Kumar, V.; Lasry, E.; Harshana, A.; de Lima Pereira, A.; Das, P.; Verma, N.; Das, V. N. R.; Lal, C. S.; Rewari, B.; Goyal, V.; Rijal, S.; Alves, F.; Gill, N.; Pandey, K. AmBisome Monotherapy and Combination AmBisome-Miltefosine Therapy for the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Patients Coinfected With Human Immunodeficiency Virus in India: A Randomized Open-Label, Parallel-Arm, Phase 3 Trial. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2022**, *75* (8), 1423–1432. <https://europepmc.org/article/med/35147680>
- (131) *WHO guideline for the treatment of visceral leishmaniasis in HIV co-infected patients in East Africa and South-East Asia*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240048294>
- (132) *Leishmaniasis: Adult and Adolescent OIs | NIH*. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/leishmaniasis>
- (133) *MAGICapp - Making GRADE the Irresistible Choice - Guidelines and Recommendations*. <https://app.magicapp.org/#/guideline/11236>
- (134) *The control of leishmaniasis C J Marinkelle* <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2396010/>
- (135) Chan, X. H. S.; Win, Y. N.; Haeusler, I. L.; Tan, J. Y.; Loganathan, S.; Saralamba, S.; Chan, S. K. S.; Ashley, E. A.; Barnes, K. I.; Baiden, R.; Bassi, P. U.; Djimde, A.; Dorsey, G.; Duparc, S.; Hanboonkunupakarn, B.; Ter Kuile, F. O.; Lacerda, M. V. G.; Nasa, A.; Nosten, F. H.; Onyeji, C. O.; Pukrittayakamee, S.; Siqueira, A. M.; Tarning, J.; Taylor, W. R. J.; Valentini, G.; van Vugt, M.; Wesche, D.; Day, N. P. J.; Huang, C. L.-H.; Brugada, J.; Price, R. N.; White, N. J. Factors Affecting

- the Electrocardiographic QT Interval in Malaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *PLoS Med.* **2020**, *17* (3), e1003040. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7058280/>
- (136) Kim, Y. W. Antimicrobial-Induced Electrolyte and Acid-Base Disturbances. *Electrolytes Blood Press. E BP* **2007**, *5* (2), 111–115. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3894510/>
- (137) Sabra, R.; Branch, R. A. Amphotericin B Nephrotoxicity. *Drug Saf.* **1990**, *5* (2), 94–108. <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2182052/>
- (138) Na-Bangchang, K.; Karbwang, J. Pharmacology of Antimalarial Drugs, Current Anti-Malarials. In *Encyclopedia of Malaria*; Springer, New York, NY, 2019; pp 1–82. https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-1-4614-8757-9_149-1
- (139) Castro, M. D. M.; Gomez, M. A.; Kip, A. E.; Cossio, A.; Ortiz, E.; Navas, A.; Dorlo, T. P. C.; Saravia, N. G. Pharmacokinetics of Miltefosine in Children and Adults with Cutaneous Leishmaniasis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2017**, *61* (3), e02198-16. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5328512/>
- (140) Coartem. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022268s019lbl.pdf
- (141) *The efficacy of dihydroartemisinin-piperaquine and artemether-lumefantrine with and without primaquine on Plasmodium vivax recurrence: A systematic review and individual patient data meta-analysis* | *PLOS Medicine*. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002928>
- (142) Substance active amphotéricine B VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/amphotericine-b-314.html>
- (143) Loo, C. S. N.; Lam, N. S. K.; Yu, D.; Su, X.; Lu, F. Artemisinin and Its Derivatives in Treating Protozoan Infections beyond Malaria. *Pharmacol. Res.* **2017**, *117*, 192–217. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5316320/>
- (144) Sundar, S.; Singh, J.; Singh, V. K.; Agrawal, N.; Kumar, R. Current and Emerging Therapies for the Treatment of Leishmaniasis. *Expert Opin. Orphan Drugs* **2024**, *12* (1), 19–32. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21678707.2024.2335248#d1e213>
- (145) *Guidelines for the Treatment of Malaria*, 3rd ed.; Organisation mondiale de la santé, Ed.; World health organization: Geneva, 2015. <https://www.afro.who.int/publications/guidelines-treatment-malaria-third-edition>
- (146) *Centre national de référence des leishmanioses, université de montpellier* <https://cnr-leish.edu.umontpellier.fr/>
- (147) Faheem; Dey, S.; Johri, S.; Abirami, M.; Kumar, B. K.; Taramelli, D.; Basilico, N.; Balana-Fouce, R.; Gowri Chandra Sekhar, K. V.; Murugesan, S. Search for Structurally Diverse Heterocyclic Analogs as Dual-Acting Antimalarial and Antileishmanial Agents: An Overview. *Eur. J. Med. Chem. Rep.* **2022**, *4*, 100031. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772417422000036?via%3Dihub>
- (148) Bouzón-Arnáiz, I.; Rawat, M.; Coyle, R.; Feufack-Donfack, L. B.; Ea, M.; Orban, A.; Popovici, J.; Román-Álamo, L.; Fallica, A. N.; Domínguez-Asenjo, B.; Moreno, J.; Arce, E. M.; Mallo-Abreu, A.; Muñoz-Torrero, D.; Lee, M. C. S.; Fernández-Busquets, X. YAT2150 Is Irresistible in Plasmodium Falciparum and Active against Plasmodium Vivax and Leishmania Clinical Isolates. *Sci. Rep.* **2025**, *15* (1), 2941. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11758391/>
- (149) Adler-Moore, J.; Proffitt, R. T. AmBisome: Liposomal Formulation, Structure, Mechanism of Action and Pre-Clinical Experience. *J. Antimicrob. Chemother.* **2002**. <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11801577/>
- (150) Torrado, J. J.; Espada, R.; Ballesteros, M. P.; Torrado-Santiago, S. Amphotericin B Formulations and Drug Targeting. *J. Pharm. Sci.* **2008**. <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893903/>
- (151) Gupta, S.; Pal, A.; Vyas, S. P. Drug Delivery Strategies for Therapy of Visceral Leishmaniasis. *Expert Opin. Drug Deliv.* **2010**. <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20201740/>

- (152) Macrophage membrane-mediated targeted drug delivery for treatment of spinal cord injury regardless of the macrophage polarization states Wei Tang, Yi Yang, Ling Yang, Ying Chen, Chong Li <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8520053/>
- (153) Douglass, A. N.; Kain, H. S.; Abdullahi, M.; Arang, N.; Austin, L. S.; Mikolajczak, S. A.; Billman, Z. P.; Hume, J. C. C.; Murphy, S. C.; Kappe, S. H. I.; Kaushansky, A. Host-Based Prophylaxis Successfully Targets Liver Stage Malaria Parasites. *Mol. Ther.* **2015**, *23* (5), 857–865. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4427874/>
- (154) Akinc, A.; Battaglia, G. Exploiting Endocytosis for Nanomedicines. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2013**, *5* (11), a016980. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3809578/>
- (155) Date, A.; Joshi, M.; Patravale, V. Parasitic Diseases: Liposomes and Polymeric Nanoparticles versus Lipid Nanoparticles☆. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**. <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17574295/>
- (156) Efficacy and Safety of RTS,S/AS01 Malaria Vaccine with or without a Booster Dose in Infants and Children in Africa: Final Results of a Phase 3, Individually Randomised, Controlled Trial. *The Lancet* **2015**, *386* (9988), 31–45. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5626001/>
- (157) *Malaria vaccines (RTS,S and R21)*. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/q-a-on-rt-s-s-malaria-vaccine>
- (158) Ayala, A.; Llanes, A.; Leonart, R.; Restrepo, C. M. Advances in Leishmania Vaccines: Current Development and Future Prospects. *Pathogens* **2024**, *13* (9), 812. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11435054/>
- (159) Datoo, M. S.; Natama, H. M.; Somé, A.; Bellamy, D.; Traoré, O.; Rouamba, T.; Tahita, M. C.; Ido, N. F. A.; Yameogo, P.; Valia, D.; Millogo, A.; Ouedraogo, F.; Soma, R.; Sawadogo, S.; Sorgho, F.; Derra, K.; Rouamba, E.; Ramos-Lopez, F.; Cairns, M.; Provstgaard-Morys, S.; Aboagye, J.; Lawrie, A.; Roberts, R.; Valéa, I.; Sorgho, H.; Williams, N.; Glenn, G.; Fries, L.; Reimer, J.; Ewer, K. J.; Shaligram, U.; Hill, A. V. S.; Tinto, H. Efficacy and Immunogenicity of R21/Matrix-M Vaccine against Clinical Malaria after 2 Years' Follow-up in Children in Burkina Faso: A Phase 1/2b Randomised Controlled Trial. *Lancet Infect. Dis.* **2022**, *22* (12), 1728–1736. https://www.researchgate.net/publication/363356655_Efficacy_and_immunogenicity_of_R21_Matrix-M_vaccine_against_clinical_malaria_after_2_years'_follow-up_in_children_in_Burkina_Faso_a_phase_12b_randomised_controlled_trial
- (160) Walther, M.; Jeffries, D.; Finney, O. C.; Njie, M.; Ebonyi, A.; Deininger, S.; Lawrence, E.; Ngwa-Amambua, A.; Jayasooriya, S.; Cheeseman, I. H.; Gomez-Escobar, N.; Okebe, J.; Conway, D. J.; Riley, E. M. Distinct Roles for FOXP3+ and FOXP3– CD4+ T Cells in Regulating Cellular Immunity to Uncomplicated and Severe Plasmodium Falciparum Malaria. *PLoS Pathog.* **2009**, *5* (4), e1000364. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2658808/>
- (161) Åkesson, J.; Hojjati, S.; Hellberg, S.; Raffetseder, J.; Khademi, M.; Rynkowski, R.; Kockum, I.; Altafini, C.; Lubovac-Pilav, Z.; Mellergård, J.; Jenmalm, M. C.; Piehl, F.; Olsson, T.; Ernerudh, J.; Gustafsson, M. Proteomics Reveal Biomarkers for Diagnosis, Disease Activity and Long-Term Disability Outcomes in Multiple Sclerosis. *Nat. Commun.* **2023**, *14* (1), 6903. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10616092/>
- (162) Reid, A. J.; Talman, A. M.; Bennett, H. M.; Gomes, A. R.; Sanders, M. J.; Illingworth, C. J. R.; Billker, O.; Berriman, M.; Lawniczak, M. K. Single-Cell RNA-Seq Reveals Hidden Transcriptional Variation in Malaria Parasites. *eLife* **2018**, *7*, e33105. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5871331/>
- (163) Stokes, J. M.; Yang, K.; Swanson, K.; Jin, W.; Cubillos-Ruiz, A.; Donghia, N. M.; MacNair, C. R.; French, S.; Carfrae, L. A.; Bloom-Ackermann, Z.; Tran, V. M.; Chiappino-Pepe, A.; Badran, A. H.; Andrews, I. W.; Chory, E. J.; Church, G. M.; Brown, E. D.; Jaakkola, T. S.; Barzilay, R.; Collins, J. J. A Deep Learning Approach to Antibiotic Discovery. *Cell* **2020**, *180* (4), 688–702.e13. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8349178/>
- (164) Vamathevan, J.; Clark, D.; Czodrowski, P.; Dunham, I.; Ferran, E.; Lee, G.; Li, B.; Madabhushi, A.; Shah, P.; Spitzer, M.; Zhao, S. Applications of Machine Learning in Drug Discovery and

- Development. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2019**, *18* (6), 463–477.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6552674/>
- (165) Hassan M. Faidallah, Siva S. Panda, Juan C. Serrano, Adel S. Girgis, Khalid A. Khan, Khlid A. Alamry, Tanya Therathanakorn, Marvin J. Meyers, Francis M. Sverdrup, Christopher S. Eickhoff, Stephen G. Getchell, Alan R. Katritzky <https://sci-hub.fr/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27298002/>
- (166) Synthesis and antileishmanial evaluation of some 2,3-disubstituted-4(3H)-quinazolinone derivatives Yihenew Simegniew Birhan^{1*}, Adnan Ahmed Bekhit² and Ariaya Hymete <https://sci-hub.fr/10.1186/s13588-014-0010-1>
- (167) LeishVet guidelines for the practical management of canine leishmaniosis Laia Solano-Gallego, Guadalupe Miró, Alek Koutinas, Luis Cardoso, Maria Grazia Pennisi, Luis Ferrer, Patrick Bourdeau, Gaetano Oliva & Gad Baneth <https://link.springer.com/article/10.1186/1756-3305-4-86>
- (168) Toll-like receptor function and signaling Tsuneyasu Kaisho , Shizuo Akira, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675322/>
- (169) ETosis: A Microbicidal Mechanism beyond Cell Death d'après Anderson B Guimarães Costa, Michelle T C Nascimento, Amanda B Wardini, Lucia H Pinto-da-Silva, Elvira M Saraiva <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3321301/>
- (170) Leishmania Invasion and Phagosome Biogenesis https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-78267-6_14

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Arthur Bertin

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 22005123

N° Thèse : 55

Nom et Prénom : BERTIN Arthur

Sujet : Actualisation des connaissances sur la co-infection Plasmodium spp / Leishmania spp.

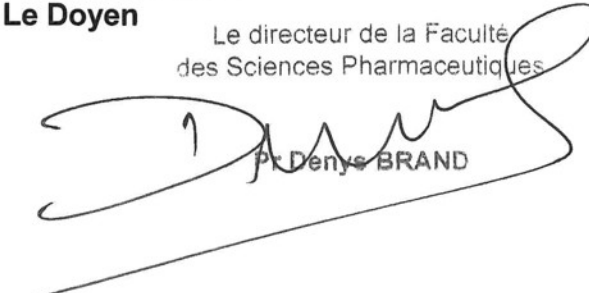
Tours, le : 01/07/2026

Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)

S. 

Vu et Transmis :
Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques


Pr Denis BRAND

NOM, PRENOM de l'étudiant BERTIN ARTHUR	N° 55
TITRE DE LA THÈSE Actualisation des connaissances sur la co-infection Plasmodium spp / Leishmania spp.	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE Cette thèse explore la co-infection entre Plasmodium spp. et Leishmania spp., deux agents responsables respectivement du paludisme et de la leishmaniose, deux maladies parasitaires majeures de santé publique dans les régions tropicales. Malgré une co-endémicité fréquente, cette association reste peu étudiée et ses implications cliniques, immunologiques et thérapeutiques sont encore mal caractérisées. A travers une analyse approfondie de la littérature scientifique, ce travail examine les interactions entre ces deux agents parasitaires au sein de l'hôte, ainsi que leurs conséquences sur le diagnostic, l'évolution clinique et la prise en charge des patients. Il met en évidence les mécanismes immunitaires impliqués, les difficultés diagnostiques liées aux manifestations cliniques communes ainsi que les enjeux thérapeutiques, notamment en termes d'efficacité et d'interactions médicamenteuses. L'objectif de cette thèse est de mieux comprendre cette co-infection afin de contribuer au développement de stratégies intégrées pour une prise en charge optimisée des patients dans une approche de santé globale.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY Paludisme ; Leishmaniose ; Diagnostic ; Immunologie ; Thérapeutique ; Approches Innovantes.	
JURY PRÉSIDENT : Mme DEBIERRE-GROCKIEGO Françoise, enseignant chercheur et Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie - TOURS MEMBRES : Mme GERMON Stéphanie, Pharmacien, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie – TOURS M. VEUX Rodolphe, Pharmacien titulaire - LE CONTROIS-EN-SOLOGNE M. SEREZAT Eliott, Pharmacien, Pharmacie Saint-Ouen - SAINT-OUEN	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : Mercredi 1er juillet 2026, 16h 30 à la faculté de pharmacie de Tours dans la salle des actes	