

## **PKDL (*post-kala-azar dermal leishmaniasis*) en France : une étude descriptive rétrospective multicentrique.**

### **SYNOPSIS PROTOCOLE DE RECHERCHE HORS LOI JARDE**

**Responsable de traitement :**

*CHU de Toulouse, Hôtel-Dieu, 2 rue Viguerie, 31052 Toulouse cedex 9  
Tél : 05 61 77 86 03 / Télécopie : 05 61 77 84 11*

- **Co-investigateurs :**

**Responsable scientifique :**

Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL  
Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Toulouse  
& UMR INSERM/CNRS 1043, Equipe 5, Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan  
Place du Dr Baylac - TSA 40031  
31059 TOULOUSE, cedex 9, FRANCE  
E-mail: [martin-blondel.g@chu-toulouse.fr](mailto:martin-blondel.g@chu-toulouse.fr)

**Responsable de la mise en œuvre :**

Dr Stella ROUSSET  
Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Toulouse  
Place du Dr Baylac - TSA 40031  
31059 TOULOUSE, cedex 9, FRANCE  
E-mail: [rousset.st@chu-toulouse.fr](mailto:rousset.st@chu-toulouse.fr)

- Investigateurs associés :

Pr Antoine BERRY  
Laboratoire de Parasitologie – Mycologie, CHU de Toulouse  
Place du Dr Baylac - TSA 40031  
31059 TOULOUSE, cedex 9, FRANCE

Pr Laurence LACHAUD  
Centre National de Référence des Leishmanioses  
Laboratoire de Parasitologie – Mycologie, CHU de Montpellier  
39, avenue Charles Flahault  
34295 MONTPELLIER cedex 5, FRANCE

Pr Pierre BUFFET  
Institut National de la Transfusion Sanguine & Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur  
INSERM UMR\_S 1134, Université Paris Diderot- Paris 7, INTS  
6, rue Alexandre Cabanel  
75739 Paris Cedex 15, France

## RESUME DE LA RECHERCHE

<p><b>RESPONSABLE SCIENTIFIQUE</b></p>	<p>Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Toulouse &amp; UMR INSERM/CNRS 1043, Equipe 5, Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan Place du Dr Baylac - TSA 40031 31059 TOULOUSE, cedex 9, France Tel: 05 61 77 96 99 /Fax 05 61 77 21 38 E-mail: martin-blondel.g@chu-toulouse.fr</p>
<p><b>TITRE</b></p>	<p><b>PKDL (<i>post-kala-azar dermal leishmaniasis</i>) en France : une étude descriptive rétrospective multicentrique.</b></p>
<p><b>JUSTIFICATION / CONTEXTE</b></p>	<p>Le PKDL (<i>post-kala-azar dermal leishmaniasis</i>) est une complication cutanée et/ou ophtalmologique retardée de la leishmaniose viscérale (1). Le PKDL est considéré comme un problème de santé publique dans les zones endémiques de leishmaniose viscérale du fait d'un rôle probable de réservoir dans la transmission. Les cas de PKDL rapportés dans la littérature en Europe de l'Ouest sont extrêmement rares. Ceux-ci semblent survenir surtout chez des patients vivant avec le VIH en phase de reconstitution immunitaire, après un diagnostic antérieur ou de manière concomitante à une leishmaniose viscérale (2–5). Il existe un continuum nosologique avec les leishmanioses cutanées disséminées (6). La physiopathologie de cette maladie semble faire intervenir un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, avec une réponse lymphocytaire T helper dissociée entre les viscères et la peau (7,8). Le traitement des PKDL reste non codifié à ce jour (9).</p> <p>Nous souhaiterions réaliser un travail collaboratif, recensant l'ensemble des observations de PKDL, survenues en France Métropolitaine et DOM-TOM, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 1<sup>er</sup> septembre 2020, chez l'adulte ou l'enfant, immunocompétent ou immunodéprimé.</p>
<p><b>OBJECTIFS</b></p>	<p>Les objectifs de cette étude sont de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer la fréquence des cas de PKDL recensés en France entre Janvier 2010 et Septembre 2020 ;</li> <li>- Décrire leurs caractéristiques épidémiologiques (âge, sexe, présence et type d'immunodépression sous-jacente, présence d'un syndrome de reconstitution immunitaire) ;</li> <li>- Décrire leurs caractéristiques nosologiques (nosologie dépendant de la chronologie entre l'apparition des lésions cutanées diffuses et le diagnostic de leishmaniose viscérale : <i>pré / para / post-kala-azar dermal leishmaniasis</i>) ;</li> <li>- Décrire leurs caractéristiques cliniques et biologiques (y compris description iconographique et anatomopathologique si possibles, et parasitologique) ;</li> <li>- Décrire les thérapeutiques mises en œuvre, et l'évolution des patients sous traitement (guérison, récurrence, séquelles, mortalité, survenue d'effets indésirables graves sous traitement).</li> </ul>
<p><b>SCHEMA DE LA RECHERCHE</b></p>	<p><b>1. Etude observationnelle, descriptive, rétrospective multicentrique, de type série de cas</b></p> <p>La population exposée correspond à l'ensemble des patients (adultes et enfants) ayant présenté un PKDL en France métropolitaine ou DOM-TOM entre Janvier 2010 et Septembre 2020.</p> <p>La procédure d'identification des cas passera par une consultation du Centre National de Référence des Leishmanioses (CHRU Montpellier), et un appel à observations diffusé aux différents centres de compétence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Réseau des infectiologues français (Infectioflash / SPILF)</li> <li>- Société française de Dermatologie (SFD)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Société française de Parasitologie (SFP, ANOFEL)</li> <li>- Réseaux sociaux : appel à contribution sur pages type « réseau des Jeunes Infectiologues de France (REJIF) ».</li> </ul> <p><b>2. Données recueillies</b></p> <p>Un questionnaire (CRF) sera créé sous format Microsoft Word, qui sera diffusé aux investigateurs ayant répondu positivement à l'appel à observations. Les investigateurs locaux pourront compléter le questionnaire, ou à défaut, faire parvenir par courrier ou par mail sécurisé le compte-rendu de la ou des hospitalisation(s), afin que nous complétions nous-mêmes le questionnaire.</p> <p><b>3. Cadre législatif de l'étude</b></p> <p>Cette étude est hors du cadre de la loi Jardé, et n'implique pas les personnes humaines, elle sera réalisée dans le cadre de la MR-004. Un engagement de conformité sera réalisé auprès de la CNIL. Le projet sera enregistré dans le répertoire public tenu par l'INDS et dans le registre interne des activités de traitement, conformément à l'article 30 du RGPD.</p>
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lésions cutanées disséminées survenant dans les suites d'une leishmaniose viscérale (PKDL, <i>post-kala-azar dermal leishmaniasis</i>) ;</li> <li>• Lésions cutanées disséminées survenant de manière concomitante à une leishmaniose viscérale (<i>para-kala-azar dermal leishmaniasis</i>) ;</li> <li>• Lésions cutanées disséminées précédant l'apparition d'une leishmaniose viscérale (<i>pré-kala-azar dermal leishmaniasis</i>) ;</li> </ul>
<b>CRITERES DE NON INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leishmaniose viscérale sans atteinte tégumentaire ;</li> <li>• Leishmaniose tégumentaire disséminée</li> </ul>
<b>CRITERES DE JUGEMENT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Critères de jugement principal : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Description des atteintes cutanées et des cadres nosologiques</li> </ul> </li> <li>• Critères de jugement secondaires : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Caractéristiques des patients</li> <li>○ Parasite en cause</li> <li>○ Évolution sous traitement</li> </ul> </li> </ul>
<b>TRAITEMENTS/STRATEGIES /PROCEDURES DE LA RECHERCHE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recueil rétrospectif au diagnostic de PKDL lors de l'initiation du traitement et dans les 24 mois suivants, des données : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Epidémiologiques (caractéristiques démographiques de la population d'étude, parasite en cause)</li> <li>○ Cliniques (atteinte cutanée, cadre nosologique), dont des données iconographiques si disponibles (photographies de lésions cutanées, images en microscopie optique de biopsies cutanées)</li> <li>○ Traitements mis en œuvre (molécules, durées, posologies)</li> <li>○ D'évolution des patients (guérison, récurrence, séquelles, décès ; survenue d'effets indésirables graves sous traitement)</li> </ul> </li> </ul>
<b>TAILLE D'ETUDE</b>	<p>La taille de l'étude correspondra au nombre de patients recensés.</p>
<b>DUREE DE LA RECHERCHE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Période d'inclusion des patients : du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 1<sup>er</sup> Septembre 2020.</li> <li>- Recueil des données : L'appel à observations sera diffusé courant Octobre 2020, les données seront recueillies entre Octobre 2020 et Juin 2021.</li> <li>- Analyse des données : entre Juin et Décembre 2021.</li> </ul>

<b>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</b>	Une analyse descriptive de l'ensemble des données sera effectuée aux différents temps pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires. Les statistiques descriptives classiques (moyenne, écart-type, étendue, effectif et pourcentage) seront présentées à l'aide de tableaux et de graphiques afin d'appréhender au mieux les différents marqueurs.
<b>RETOMBES ATTENDUES</b>	Ce travail constituera la première série de cas français de PKDL. Il permettra d'évaluer la fréquence de cette maladie, et d'en décrire des aspects cliniques, épidémiologiques et les pratiques thérapeutiques utilisées. Nous espérons sensibiliser les praticiens à cette maladie extrêmement rare en Europe de l'Ouest, dont la morbidité est cependant importante, et dont la prise en charge thérapeutique constitue un défi.
<b>REFERENCES</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zijlstra EE, Musa AM, Khalil E a. G, el-Hassan IM, el-Hassan AM. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2003 Feb;3(2):87–98.</li> <li>2. Roustan G, Jiménez JA, Gutiérrez-Solar B, Gallego JL, Alvar J, Patrón M. Post-kala-azar dermal leishmaniasis with mucosal involvement in a kidney transplant recipient: treatment with liposomal amphotericin B. <i>Br J Dermatol.</i> 1998 Mar;138(3):526–8.</li> <li>3. Rihl M, Stoll M, Ulbricht K, Bange F-C, Schmidt R-E. Successful treatment of post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL) in a HIV infected patient with multiple relapsing leishmaniasis from Western Europe. <i>J Infect.</i> 2006 Jul;53(1):e25-27.</li> <li>4. Antinori S, Longhi E, Bestetti G, Piolini R, Acquaviva V, Foschi A, et al. Post-kala-azar dermal leishmaniasis as an immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with acquired immune deficiency syndrome. <i>Br J Dermatol.</i> 2007 Nov;157(5):1032–6.</li> <li>5. Celesia BM, Cacopardo B, Massimino D, Gussio M, Tosto S, Nunnari G, et al. Atypical Presentation of PKDL due to <i>Leishmania infantum</i> in an HIV-Infected Patient with Relapsing Visceral Leishmaniasis. <i>Case Rep Infect Dis.</i> 2014;2014:370286.</li> <li>6. Zijlstra EE. PKDL and other dermal lesions in HIV co-infected patients with Leishmaniasis: review of clinical presentation in relation to immune responses. <i>PLoS Negl Trop Dis.</i> 2014;8(11):e3258.</li> <li>7. Khalil EAG, Khidir SA, Musa AM, Musa BY, Elfaki MEE, Elkadaru AMY, et al. Post-Kala-Azar Dermal Leishmaniasis: A Paradigm of Paradoxical Immune Reconstitution Syndrome in Non-HIV/AIDS Patients. <i>J Trop Med.</i> 2013;2013:275253.</li> <li>8. Zijlstra EE. The immunology of post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL). <i>Parasit Vectors.</i> 2016 Aug 23;9(1):464.</li> <li>9. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. 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). <i>Am J Trop Med Hyg.</i> 2017 Jan 11;96(1):24–45.</li> </ol>