

## **Des infections parasitaires et fongiques inégalement maîtrisées**

Des succès indéniables dans la chimioprophylaxie primaire et secondaire des affections parasitaires opportunistes au cours du sida ont eu lieu, notamment contre la pneumocystose et la toxoplasmose. Cependant, de nombreuses difficultés subsistent. Elles sont liées au faible nombre de principes actifs, à leur toxicité et à leur inefficacité vis-à-vis d'agents parasitaires “ nouveaux ” ou émergents. En général, les connaissances fondamentales sur la biologie des agents parasitaires et fongiques opportunistes sont insuffisantes. Il apparaît nécessaire de développer des méthodes de détection utiles aux recherches sur de nouvelles stratégies thérapeutiques, mais aussi au diagnostic et au contrôle du traitement de parasitoses opportunistes. D'une façon générale, des systèmes de culture in vitro et des modèles animaux reproductibles font encore défaut.

### **Pneumocystose**

Les modèles animaux classiques de pneumocystose ont permis de mettre au point des protocoles thérapeutiques et préventifs actuellement utilisés chez l'homme. *Pneumocystis carinii* est sensible à des médicaments comme l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim (SMZ-TMP), pentamidine ou d'autres molécules anti-protistes. La plupart des antifongiques sont inefficaces, mais echinocandines et papulocandines se sont montrées actives chez l'animal (Schmatz et coll., 1990). Le SMZ-TMP ou la pentamidine en aérosol sont les médicaments les plus utilisés en prévention primaire et secondaire chez les patients atteints par le VIH. Malheureusement, les effets indésirables du SMZ-TMP sont amplifiés chez ces patients et la pentamidine en aérosol pourrait favoriser le développement de foyers pulmonaires atypiques et/ou extrapulmonaires.

D'autres molécules sont actives sur le parasite - pyriméthamine, triméthexate, disulone, DFMO, atovaquone, associations clindamycine-primaquine, clarithromycine-TMP -, mais en apparence moins que l'association SMZ-TMP; leur utilisation est plutôt conseillée dans les formes modérées de pneumocystose ou en chimioprophylaxie.

Il faut signaler que les recherches dans le domaine de la thérapeutique et de la prévention de la pneumocystose chez le patient atteint du sida doivent tenir compte de l'importante hétérogénéité génétique des populations naturelles de *P. carinii*. En effet, les isolats de *P. carinii* provenant de différentes espèces d'hôte ne sont pas identiques. Ainsi, des différences génomiques (Sinclair et coll., 1991; Wakefield et coll., 1992; Mazars et coll., 1995), caryotypiques (Yoganathan et coll., 1989; Lundgren et coll., 1990; Hong et coll., 1990; Weinberg et Bartlett, 1991), antigéniques (Furuta et UeJa, 1987; Linke et coll., 1989; Lundgren et coll., 1991; Gigliotti, 1992), ultrastructurales (Dei-Cas et coll., 1994), d'infectivité (Furuta et Ueda, 1987; Aliouat et coll., 1993c, 1994) ou dans le comportement du parasite in vitro (Aliouat et coll., 1993b) ont été rapportées. L'importance médicale de ces différences, qui sont souvent corrélées avec l'espèce de l'hôte, est aujourd'hui indiscutable. Par exemple, elles doivent être considérées dans le choix de sondes nucléiques pour le diagnostic de pneumocystose par PCR ou par hybridation in situ. De plus, les différences entre isolats peuvent être corrélées avec leur virulence - pouvant par exemple, expliquer la moindre incidence de la pneumocystose chez le patient atteint de sida en Afrique (Carme et coll., 1991) - ou avec leur susceptibilité aux molécules anti-Pneumocystis. En effet, les *P. carinii* provenant du rat semblent plus sensibles in vitro à la pentamidine que les parasites provenant de la souris (Aliouat et coll., 1993b).

Pour conclure, l'association TMP-SMZ ou la pentamidine en aérosol utilisée à titre prophylactique ont permis d'abaisser considérablement la prévalence de pneumocystose chez le patient atteint de sida avéré. Elle était de 60 à 80 % avant 1989; elle est actuellement d'environ 20 à 40 % dans les pays dont l'infrastructure sanitaire est acceptable. Cependant, la mortalité due à la pneumocystose au cours du sida, et même en dehors du sida, reste alarmante (Sepkowitz et coll., 1995).

Il faut souligner le fait que des efforts sont encore nécessaires pour améliorer la thérapeutique et la prophylaxie de la pneumocystose. L'efficacité thérapeutique des médicaments disponibles est significative mais elle est loin d'atteindre 100 %; surtout, elle ne permet pas d'éviter les récurrences. De plus, ces médicaments ont une toxicité considérable qui se trouve amplifiée chez le patient séropositifs au VIH.

## **Toxoplasmose**

Rappelons que dans la pathogénie de la toxoplasmose chez le patient immunodéprimé, le phénomène-clef est apparemment la transition brady-zoïte-tachyzoïte. En conséquence, deux objectifs thérapeutiques peuvent être formulés

- tuer les bradyzoïtes intrakystiques chez les patients immunodéprimés;
- bloquer la différenciation bradyzoïte-tachyzoïte.

Cependant, aucune molécule inhibant cette différenciation n'est connue. Les traitements disponibles pour traiter la toxoplasmose chez les patients présentant un sida avéré font appel aux associations anti-DHPS/DHFR, dont la plus utilisée est pyriméthamine/sulfadiazine. Ces molécules agissent sur les tachyzoïtes mais pas sur les bradyzoïtes. L'atovaquone pourrait avoir une action sur les formes intrakystiques, qui ne semble pourtant pas significative. De plus, l'atovaquone induirait la différenciation tachyzoïte-bradyzoïte (Tomavo et coll., 1995).

## **Cryptosporidiose**

Les connaissances fondamentales sur ce parasite sont encore embryonnaires. Les systèmes de culture sont imparfaits et il n'y a pas de modèles animaux standardisés, ce qui rend difficile toute recherche thérapeutique. Le seul médicament actif chez l'homme est la paromomycine, un aminoglycoside qui n'est pas absorbé mais qui agit dans la lumière intestinale. Cet antibiotique a indéniablement une action sur le parasite (White et coll., 1994), entraîne une diminution des diarrhées mais n'évite pas les récurrences. De plus, la paromomycine n'agit pas sur le côlon et la voie biliaire, deux localisations possibles de *Cryptosporidium* (Rehg, 1994). L'azithromycine a montré expérimentalement une certaine activité sur ce parasite (Rehg, 1994). Les autres molécules pour lesquelles une certaine activité a été rapportée sont l'octréotide et le colostrum de bovin hyper-immunisé (Bonnin et coll., 1992).

## **Autres parasitoses et mycoses**

### **Isosporose**

*Isospora belli* est sensible à l'association SMZ-TMP et à d'autres associations d'antifolates. Cependant, deux problèmes se posent vis-à-vis de cette parasitose chez l'immunodéprimé

- la toxicité des molécules actives pour les patients atteints de sida;
- les récurrences, qui sont fréquentes pourraient être dues à la réactivation de formes quiescentes tissulaires (qui évoquent l'hypnozoïte de *Plasmodium*) (Markus, 1991).

### **Microsporidioses**

En ce qui concerne le traitement de ces affections, il faut signaler que les anti-parasitaires disponibles s'avèrent inactifs ou insuffisants. Un benzimidazole, l'albendazole, a une certaine action sur *S. intestinalis* et *Enc. hellem* mais il est très faiblement actif contre *Ent. bienewisi*, l'espèce la plus fréquente. La fumagilline s'avère efficace en traitement local (microsporidiose oculaire).

### **Cryptococcoses et candidoses**

L'amphotéricine B. donnée par voie parentérale, fut longtemps le seul traitement des cryptococcoses et des candidoses œsophagiennes. Ce médicament pose toutefois de difficiles problèmes de maniabilité et de tolérance, que diverses formulations lipidiques contribuent à améliorer. Les triazolés, bien tolérés et actifs par voie orale autant qu'intraveineuse, ont cependant transformé le traitement de ces mycoses.

Le problème actuel le plus important concerne les candidoses oropharyngées, beaucoup moins graves mais beaucoup plus fréquentes (incidence voisine de 100 %) que les candidoses œsophagiennes et les cryptococcoses, et dont la prophylaxie est nécessaire pour éviter les récurrences, spontanément constantes. Cette prophylaxie repose classiquement sur des traitements topiques d'efficacité insuffisante et peu maniables (goût, fréquence des prises dans la journée); elle est donc progressivement remplacée par des triazolés donnés par voie orale qui, dans cette indication discutable, posent des problèmes d'une autre nature risque d'émergence de mutants résistants, coût élevé.

### **BIBLIOGRAPHIE**

ALDER J. MITTEN M, SHIPKOWITZ N. HERNANDEZ L. HUI YH, MARSH K CLEMENT J. Treatment of experimental *Pneumocystis carinii* infection by combination of clarithromycin and sulphamethoxazole. *J Antimicrob Chemother* 1994, 33: 253-263

ALIOUAT A, DEI-CAS E. OUAISSI MA, PALLUAULT F. SOULEZ B. CAMUS D. In vitro attachment of *Pneumocystis carinii* from mouse and rat origin. *Biol Cell* 1993a, 77: 209-217

ALIOUAT A, CAILLIEZ JC, SÉGUY N. DEI-CAS E. POLONELLI L, GERLONI M, CONTI S. CAMUS D. Inhibitory effect of a yeast killer toxin to the in vitro *Pneumocystis carinii* attachment. *Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Disease* 1993b, 5: 102-106

- ALIOUAT EM, MAZARS E. DEI-CAS E. CESBRON JY, CAMUS D. Intranasal inoculation of mouse, rat or rabbit-derived *Pneumocystis* in SCID mice. *J Protozool Res* 1993c, 3: 94-98
- BISSUEL F. COTTE L, DE MONTCLOS M, RABODONIRINAM, TREPO C. Absence of systemic absorption of oral paromomycin during long-term, high-dose treatment for cryptosporidiosis in AIDS letter. *J Infect Dis* 1994, 170: 749-750
- BONNIN A, DEI-CAS E. CAMERLYNCK P. *Gyptosporidium* and *Isospora*. *Molecular and Cell Biology of Opportunistic Infections in AIDS*, S. Myint et A. Cann, Eds, Chapman & Hall, Londres 1992
- CARME B. MBOUSSA J. ANDZIN L, MBOUNI E. MPELE P. DATRY A. *Pneumocystis carinii* is rare in AIDS in Central Africa. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1991, 85: 80
- DEI-CAS E. Infections à microsporidies, *Isospora* et *Sarcocystis*. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Maladies Infectieuses)*, Paris: Editions Technique 1994, 8-503-A-10, 6p
- DEI-CAS E. MAZARS E. ODBERG FERRAGUT C, ALIOUAT EM, DURAND I, DRIDBA M, PALLUAULT F. CAILLIEZ JC, SEGUY N. CREUSY C, CAMUS D. Ultrastructural, genomic, isoenzymatic and biological features make it possible to distinguish rabbit *Pneumocystis carinii* from other mammal *Pneumocystis* strain. *J Euk Microbiol* 1994, 41 (Suppl.): 84
- DENNING DW. Treatment of invasive aspergillosis. *J Infect* 1994, 28 Suppl 1: 25-33
- DIETERICH DT, LEW EA, KOTLER DR, POLES MA, ORENSTEIN JM. Treatment with albendazole for intestinal disease due to *Enterocytozoon bieneusi* in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1994, 169: 178-183
- FURUTA T, UEDA K. Intra- and inter-species transmission and antigenic difference of *Pneumocystis carinii* derived from rat and mouse. *Jpn J Exp Med* 1987, 57: 11-17
- GIGLIOTTI F. HARSAN AG, HAIDARIS CG, HAIDARIS P. *Pneumocystis carinii* is not universally transmissible between mammalian species. *Infect Immun* 1993, 61: 2886-2890
- JACOBSON MA, BESCH CL, CHILD C, HAFNER R. MATTS JP, MUTH K. WENTWORTH DN, NEATON JD, ABRAMS D, RIMLAND D et coll. Primary prophylaxis with pyrimethamine for toxoplasmic encephalitis in patients with advanced human immunodeficiency virus disease: results of a randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *J Infect Dis* 1994, 169: 384-394
- LARSEN RA, BOZZETTE SA, JONES BE, HAGHIGHAT D, LEAL MA, FORTHAL D, BAUER M, TILLES JG, MCCUTCHAN JA, LEEDOM JM. Efluconazole combined with floctosine for treatment of cryptococcal meningitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994, 19: 741-745
- LEHMANN ED, HOPKINS KD, GOSLING RG. Treatment of opportunistic infections in AIDS. *Lancet* 1995, 346: 588-590
- LIDMAN C, BERGLUND O, TYNELL E. LINBACK S. ELVIN K. Aerosolized pentamidine as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: efficacy, mortality and morbidity. *AIDS* 1994, 8: 935-939
- LUND-GREN B. COTTON R. LUND-GREN JD, EDMAN JC, KOVACS JA. Identification of *Pneumocystis carinii* chromosomes and mapping of five genes. *Infect Immun* 1990, 58: 1705-1710

MARKUS MB. Origin of extra-intestinal stages of *Isospora belli* in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Medical Hypotheses* 1991,35: 278

MAZARS E. ODBERG FERRAGUT C, DEI-CAS E. FOURMAUX MN, ALIOUAT EM, BRUN-PASCAUD M, MOUGEAOT G. CAMUS D. Polymorphism of the thymidylate synthase gene of *Pneumocystis carinii* from different host species. *J Euk Microbiol* 1995, 42: 26-32

MILLON L MANTEAUX A, REBOUX G. DROBACHEFE C, MONOD M, BARAU T, MICHELBIAND Y. Fluconazole-resistant recurrent oral candidiasis in human immunodeficiency virus-positive patients: persistence of *Candida albicans* strains with the same genotype. *J Clin Microbiol* 1994, 32: 1115-1118

POWDERLY WG, FINKELSTEIN DM, FEINBERG J. FRAME P. HE W. VAN DER HORST C, KOLETAR SL, EYSTER ME, CAREY J, WASKIN H. HOOTON TM, HYSLOP N. SPECTOR SA, BOZZETTE SA. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency. *N Engl J Med* 1995, 332: 700-705

REHG JE. A comparison of anticytosporidial activity of paromomycin with that of other aminoglycosides and azithromycin in immunosuppressed rats. *J Infect Dis* 1994, 170: 934-938

SCAGLIA M, ATZORI C, MARCHETTI G. ORSO M, MASERATI R. ORANI A, NOVATI S. OUIARO R Effectiveness of aminosidine (paromomycin) sulfate in chronic *Cryptosporidium* diarrhea in AIDS patients: an open, uncontrolled, prospective clinical trial *J Infect Dis* 1994, 170: 1349-1350

SCHMATZ D, ROMANCHECK M, PITTAREUI L, SCHWARTZ R. FROMTLING R. NOUSTADT K. VANMIDDLESWORTH F. WILSON K. TURNER M. Treatment of *Pneumocystis carinii* with 1,3-glucan synthesis inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87: 5950-5954

SEPKOWITZ KA, BROWN AE, ARMSTRONG D. *Pneumocystis carinii* pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome: more patients, same risk. *Arch Int Med* 1995,155: 1125-1128

SINCLAIR K. WAKEFIELD AE, BANERJI S, HPKIN JM. *Pneumocystis carinii* organisms derived from rat and human hosts are genetically distinct. *Mol Biochem Parasitol* 1991, 45: 183-184

STERNBERG S. The emerging fungal threat news. *Science* 1994, 266, 5191, 1632-1634

TOMAVO S. SOETE M, DUBREMETZ JF, BOOTHROYD JC. *Toxoplasma gondii* mutant predisposed to the bradyzoite form is resistant to drugs targeted to mitochondrial function. *Proc Nat Acad Sc (USA)*, soumis. 1994

WEINBERG GA, BARTLETT MS. Comparison of pulsed field gel electrophoresis karyotypes of *Pneumocystis carinii* derived from rat lung, cell culture and ferret lung. *J Protozool* 1991, 38 (Suppl.): 64-65

WHITE AC JR, CHAPPELL CL, HAYAT CS, KIMBALL KT, FLANIGAN TP, GOODGAME RW. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial *J Infect Dis* 1994, 170: 419-424