
Le contrôle de la leishmaniose tégumentaire d'Amérique latine : témoignage d'une expérience de dialogue entre recherche biomédicale et recherche en services de santé

Dominique Le Ray¹

Introduction

L'état actuel de la surveillance et du contrôle de la leishmaniose tégumentaire latino-américaine est un état de confusion. La leishmaniose tégumentaire, tout le monde en parle : populations, services de santé, Ministères, Facultés de Médecine, médecins du secteur privé. Les outils de base existent, pour le diagnostic clinique et sa confirmation par le laboratoire, pour la thérapeutique, et pour la lutte anti-vectorielle. Mais personne ne sait comment organiser la prise en charge des malades et de l'endémie : absence de données de base et de leur traduction en termes de prévalence et d'incidence ; dysfonctionnement des services de détection ; absence d'approvisionnement en médicaments spécifiques ; thérapie lourde et coûteuse ; schémas thérapeutiques non standardisés, etc. Il est paradoxal de constater qu'en parallèle, les recherches fondamentales et appliquées se multiplient brillamment au niveau international, sans retombées au niveau opérationnel.

¹ Laboratoire de Protozoologie, Département de Parasitologie, Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold, Antwerpen.

Pourquoi cette absence d'interaction entre le laboratoire et le terrain ? Comment y remédier ? Nous avons été confrontés à ces questions au cours des dix dernières années avec nos partenaires boliviens. Une recherche conjointe s'est développée pour répondre à ces questions. A l'aide d'une méthodologie développée par l'Unité de Recherche et d'Enseignement en Santé Publique (URESP) d'Anvers, nous avons pu analyser nos essais et erreurs antérieurs de façon cohérente. C'est cette expérience de dialogue entre "verticalistes" (en l'occurrence, les leishmaniaques) et "horizontalistes" (les spécialistes en services de santé) qui est relatée ici.

Un projet de recherche verticale, succès ou échec ?

Au vu de l'absence de toute donnée concernant tant le parasite que le vecteur et le réservoir des leishmanioses dans le Département de Santa Cruz, Bolivie, un projet de recherche fut initié en 1983 à Yapacani, dans une zone de colonisation "libre" de la forêt primaire, par des équipes boliviennes (CENETROP) et européennes (IMT, ORSTOM). Ce projet multidisciplinaire avait pour objectifs : (i) de répondre aux besoins immédiats de la population à risque, en l'aidant à mettre sur pied un système de santé communautaire comprenant le traitement spécifique de la leishmaniose ; (ii) d'identifier les acteurs responsables de la transmission de la maladie : parasite, vecteur, réservoir ; (iii) de développer une approche moléculaire du génome et de la génétique du parasite, pour mieux comprendre la biologie de sa transmission et, si possible, pour en dériver des outils de recherche et de diagnostic plus précis. Ce projet de recherche, dit "LEISHBOL", fut sélectionné pour financement par le premier Programme STD (DG XII) de la Commission Européenne. Dans la mesure où tous ses objectifs de départ furent atteints en 4 ans (1983-86 ; Le Ray & Bermudez 1989), ce projet (Figure 1) fut un succès.

Ce projet fut aussi un échec, rétrospectivement. En effet, si ce projet se solda par un progrès effectif de nos connaissances, il n'en résulta aucun bé-

néfice durable pour la population à risque, faute de reprise du projet vertical par les services de santé. Que se passa-t-il ?

Un an avant la fin du projet et de son financement, nous (LEISHBOL) sommes allés trouver le médecin-chef du district de santé voisin. Nous lui avons dit : *“Voici ce qui a été fait, les services de santé communautaire ont été organisés, vous n’avez plus qu’à étendre votre district en y intégrant les 300 km² de notre projet”*. Il nous a répondu aussi sec : *“Pas possible. Nous n’avons ni les ressources humaines, ni les moyens budgétaires pour le faire. Et d’ailleurs, ce n’est pas ainsi que se pose le problème en termes de santé publique”*. Nous sommes repartis sans comprendre, d’autant plus que ce médecin de district avait été formé à Anvers par nos collègues de l’URESP. Et la population de Yapacani, avec laquelle nous avons travaillé pendant 4 ans, s’est retrouvée seule avec ses ulcères et autres problèmes de santé, en se demandant *“Où sont passés notre médecin de terrain, les experts de la ville, et le grand professeur d’Europe ?”*.

L’horizontal, peut-être quand même ?

Le responsable européen du projet vertical, perplexe, s’en fut alors frapper à la porte des horizontalistes de l’URESP : *“Cet échec d’un projet vertical ne peut plus se reproduire mais ... où est l’erreur ?”*.

Les horizontalistes firent au verticaliste un accueil fort civil. Le premier dialogue fut toutefois un parfait dialogue de sourds. Les horizontalistes : *“Intégrer votre projet dans les services de santé, hérésie!”*. Le verticaliste : *“... ??... Mais vous, vous me demandez à combien se chiffre le risque R de transmission ? Débile! Vous n’avez jamais vu un phlébotome ?”*.

Grâce à un minimum de bonne volonté, les deux parties arrivèrent à une conclusion commune : *“On ne se comprend pas. Donc, on s’assied et on cause.”*

Les horizontalistes, aux verticalistes : *“Oui, nous avons une méthodologie à vous proposer. Elle offre un fil conducteur à un groupe multidisciplinaire. Elle permet à ce groupe d’acquérir un vocabulaire commun, pour commencer.”*

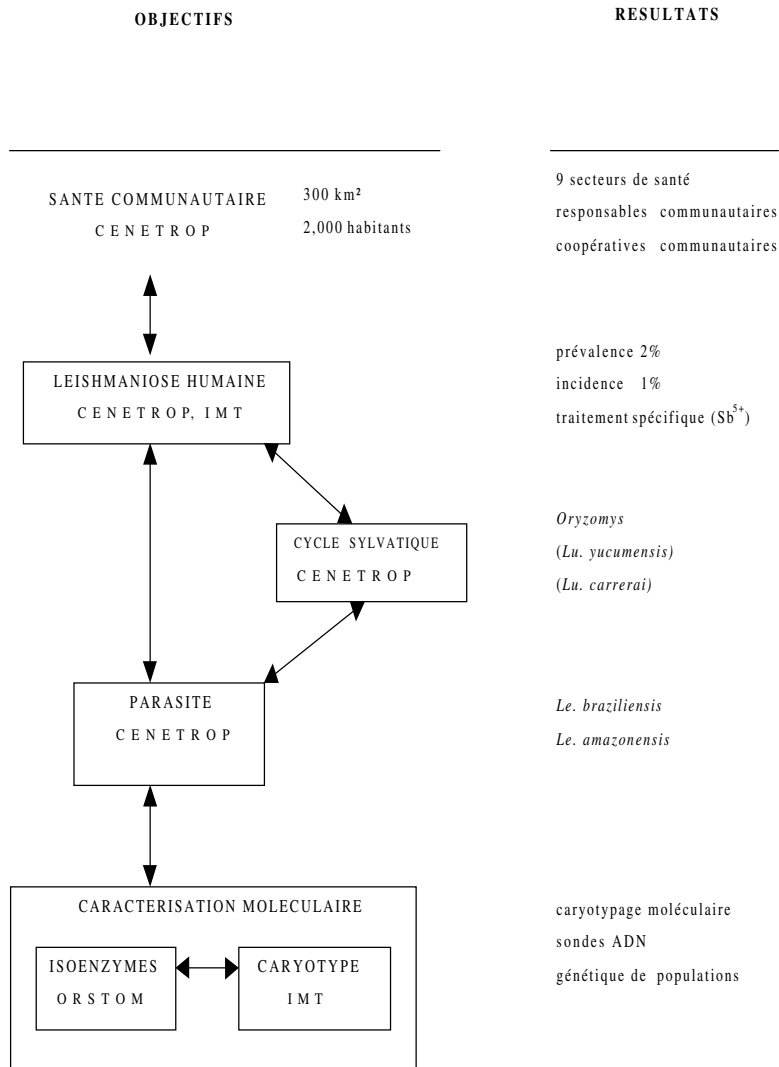
Cette méthode, dite “d’approche verticale”, procède par l’analyse en 7 étapes du problème spécifique de santé causé par la maladie ciblée :

- (i) description du problème de santé en question ;
- (ii) développement d’un modèle épidémiologique simple ;
- (iii) inventaire exhaustif des interventions théoriquement possibles ;
- (iv) identification des interventions prioritaires, c’est-à-dire pertinentes, efficaces et réalisables dans le contexte particulier où l’intervention doit avoir lieu ;
- (v) identification des niveaux des services de santé aptes, ou non, à prendre en charge opérationnellement ces interventions ;
- (vi) élaboration d’une stratégie opérationnelle pour chaque intervention : qui va faire quoi ? comment ? où ? à qui ? etc... ;
- (vii) proposition d’un cadre d’évaluation de ces différentes interventions.

Notre démarche conjointe entre verticalistes et horizontalistes nous conduisit à conclure par une huitième étape :

(viii) l’identification des recherches pertinentes à mener pour améliorer la documentation et l’opérationnalisation du programme de contrôle de la maladie-cible.

Figure 1. Le projet LEISHBOL (1983-86) à Yapacani, Santa Cruz, Bolivie.



La composition du groupe d'analyse verticale s'avéra déterminante dès le départ. Notre choix fut de réunir non seulement des représentants des différentes disciplines concernées, mais surtout d'impliquer en majorité des représentants "naïfs", c'est-à-dire non conditionnés par une expérience préalable du problème spécifique de santé en discussion, ni par une expérience personnelle du pays où se situe ce problème de santé. En pratique, le groupe¹ fut constitué de 5 personnes dont 4 ne connaissaient pas la leishmaniose, et dont 3 n'avaient pas l'expérience de la Bolivie (Figure 2). A ces 5 personnes s'ajoutèrent ponctuellement 2 cliniciens, à la demande du groupe, lorsque se posèrent des questions spécifiques de leur ressort.

Figure 2. Composition et expertises du groupe d'analyse verticale.

Compétences	Leishmaniose	Bolivie
Entomologiste	-	-
Protozoologiste	+	+
Nutritionniste	-	+
Santé publique (coordinateur)	-	-
Santé publique	-	-
Clinicien	+	-
Clinicien	+	-

Notre parcours des étapes de l'analyse verticale fut beaucoup moins lourd que nous ne le craignons au départ. Ce parcours nous prit un an, à raison d'une réunion par mois, de 2 heures chacune. Le rôle du coordinateur fut déterminant pour l'économie de temps : après chaque réunion, un compte-rendu écrit était rédigé et distribué par le coordinateur. Nous avions alors un mois pour réviser individuellement ce document selon notre expertise personnelle, révision menée essentiellement par recherche biblio-

¹ M. Coosemans, entomologiste ; D. Le Ray, protozoologiste ; V. Tellier, nutritionniste ; J. Vandervennet et B. Criel, santé publique, le dernier nommé assurant la coordination du groupe ; J. Van den Ende et F. Van Gompel, cliniciens.

graphique sur les questions litigieuses. En fin de parcours, les compte-rendus successifs de nos réunions résultèrent en un document de synthèse d'une vingtaine de pages.

Analyse verticale de la leishmaniose tégumentaire

DECRIRE LE PROBLEME DE SANTE

Cette première étape fut cruciale pour l'acquisition d'un vocabulaire commun par verticalistes et horizontalistes réunis dans le groupe d'analyse. Le nombre de malentendus découverts et explicités au cours des premières réunions fut considérable.

La leishmaniose tégumentaire latino-américaine se présente sous deux formes cliniques aisément reconnaissables. La lésion la plus fréquente est un ulcère cutané qui, en l'absence de surinfection bactérienne, est d'aspect typique, est indolore et tend à guérir spontanément. A cet ulcère peut succéder une métastase faciale mutilante qui implique progressivement les muqueuses du nez, de la cavité buccale et, dans les cas les plus avancés, du larynx et du sommet de l'arbre bronchique.

La leishmaniose est causée par un protozoaire, *Leishmania*, transmis par un petit diptère hématophage, le phlébotome. En Amérique Latine, le cycle de transmission des leishmanioses tégumentaires est encore le plus souvent un cycle primaire, sylvatique, dont le réservoir est constitué par de grands mammifères arboricoles de la canopée et par des rongeurs vivant au niveau du sol forestier. En parallèle à la progression de la colonisation et de la déforestation par l'homme, on assiste à une adaptation rapide des cycles de transmission des leishmanioses et à leur domestication. A cet égard, la leishmaniose tégumentaire peut être considérée comme une maladie d'avenir en Amérique Latine.

La leishmaniose tégumentaire latino-américaine, un problème de santé... ?

Techniquement parlant, une lésion ulcérate indolore et à guérison spontanée ne paraît pas poser problème à première vue. En réalité, il y a toujours une demande de prise en charge de la part du patient : l'ulcère est large (un à plusieurs centimètres de diamètre) et il guérit lentement (de 6 mois à 2 ans ?) ; il est souvent surinfecté (activités agricoles), il devient alors douloureux, atypique et chronique ; les lésions multiples dues à plusieurs piqûres infectantes simultanées ne sont pas rares et peuvent concerner toutes les parties du corps. L'ulcère leishmanien s'inscrit en fait dans la problématique plus générale de la dermatologie tropicale.

Dans les régions colonisées, l'incidence annuelle est en général relativement faible, de 1 à 3%. Mais la prévalence cumulative estimée sur base de la fréquence des cicatrices peut dépasser 50% de la population résidente, un fait non négligeable si l'on considère le risque de métastase muqueuse. Des données fiables concernant ce risque muqueux sont rares : les chiffres actuellement disponibles indiquent un risque de métastase estimé entre 1 et 10% des ulcères cutanés à *L.braziliensis*. En fait, suite à l'apport récent des techniques d'identification moléculaire, le risque de métastase muqueuse n'est pas limité à la seule espèce *braziliensis* : c'est l'ensemble du sous-genre *Viannia* qui se montre capable de métastase muqueuse, soit les 5 "espèces" reconnues pour le moment : *L.braziliensis*, *L.guyanensis*, *L.panamensis*, *L.lainsoni* et *L.peruviana*, cette dernière envahissant les muqueuses oronasales par contiguïté et non par métastase à distance. Seule *L.braziliensis* est métastatique sur l'ensemble du sous-continent latino-américain, les autres "espèces" ne l'étant que dans certaines régions géographiques (Dedet 1993, revue).

Les micro-épidémies sont fréquentes et peuvent toucher 50 à 100% des membres de groupes humains pénétrant en forêt primaire pour activités professionnelles diverses : défrichage agricole, chasse, abattage de bois précieux, prospection pétrolière, activités militaires, etc.

L'altération de la forêt primaire par les activités humaines résulte en une extension du risque leishmanien en Amérique Latine. Les cycles de transmission paraissent s'adapter rapidement non seulement à la forêt secondaire, mais aussi à l'habitat péri-domestique et même aux zones d'habitation suburbaines (Lainson *et al.* 1994).

Le traitement spécifique des leishmanioses repose sur les antimoniés pentavalents. Au stade cutané, le schéma thérapeutique de référence est de 20 mg Sb5+/kg/jour pendant 20 jours, ce qui se traduit par l'injection intramusculaire ou intraveineuse quotidienne de 10 ml d'antimoniate de méglumine pour un poids adulte moyen. Au stade muqueux, le schéma thérapeutique nécessite un minimum de 30 jours pour les mêmes antimoniés, mais le pourcentage moyen d'échec est important : 50%, le pronostic étant d'autant plus défavorable que le nombre de tissus entrepris (nez, lèvres, palais, etc.) est plus élevé. La seule alternative actuellement bien établie est l'antifongique amphotéricine B, à administrer en perfusion pendant 45 jours un jour sur deux, sous surveillance médicale constante vu sa haute toxicité, ce qui nécessite en pratique une hospitalisation de 90 jours au minimum (OMS 1990).

... un problème de santé publique ?

En zone d'endémie, ce ne sont pas seulement les patients individuels qui demandent une prise en charge médicale mais aussi les populations à risque, dans la mesure où elles ont pris conscience de l'origine de leurs problèmes ulcéreux, et dans la mesure où elles sont organisées en communautés. Ainsi par exemple, dans les syndicats agricoles du Département de Cuzco, Pérou, des associations officielles de leishmaniés se sont constituées spontanément suite au grand nombre de patients et à l'irrégularité des traitements. Le but de ces associations est normatif (manuels de diagnostic et de contrôle) et logistique (approvisionnement en antimoniés).

L'approvisionnement en antimoniés par les voies officielles est en effet irrégulier ou inexistant, pour de nombreuses raisons. Outre les problèmes de

fabrication (lots de polymères en proportions variables, et donc à teneur variable en antimoine) et de prévision (données de prévalence et d'incidence défectueuses), le coût du médicament lui-même représente un obstacle majeur. Pour l'antimoniote de méglumine, le prix par ampoule varie de 2 (prix d'usine) à 11 (marché local bolivien) dollars. Dans ce dernier cas, le coût d'un traitement cutané complet serait de 875 USD (Bermudez, comm. pers.), sans prendre en compte les coûts de l'hospitalisation éventuelle ni les coûts indirects (p.ex. pertes d'activité professionnelle).

Cette situation explique en partie l'absence de prise en charge des patients par les services de santé. Les patients sont en fait amenés à se débrouiller avec les moyens du bord. Ceux-ci peuvent aller jusqu'à des essais de cautérisation de l'ulcère leishmanien avec le gel acide des piles électriques.

HISTOIRE NATURELLE DE LA SOUFFRANCE

Pour décrire le problème de santé posé par la leishmaniose tégumentaire à partir des notions de base identifiées ci-dessus, l'histoire naturelle du développement de la maladie fut parcourue par le groupe en y positionnant les souffrances résultant pour le patient (Figure 3). Le bénéfice de cette analyse, non originale en soi, fut l'acquisition d'un vocabulaire commun à tous les membres du groupe : un résultat d'importance majeure pour la suite de l'analyse et, à plus long terme, pour l'harmonie des relations de travail entre verticalistes et horizontalistes!

FACTEURS DETERMINANT L'INFECTION ET LA MALADIE : APPORT DES HORIZONTALISTES, NECESSITE D'UNE RECHERCHE EPIDEMIOLOGIQUE

Ayant identifié en consensus la question de base : "le problème de santé ?", il était devenu possible de positionner sur son schéma (Figure 3) les facteurs déterminant ce problème. Il en résulta un modèle épidémiologique simple

(Figure 4) mais porteur de nombreuses questions (= ? sur les figures). Dans ce modèle, les différentes sous-populations se définissent en fonction des variables suivantes : infecté, ou non ; immun, ou non ; malade, ou non ; contagieux, ou non. Les flèches allant d'une sous-population à l'autre représentent des risques.

La question-clé fut en fait la nécessité de quantifier ces facteurs déterminants, afin de pouvoir évaluer objectivement le risque représenté par chacun de ces facteurs. Cette recherche de quantification imposa une prospection bibliographique extensive. Intentionnellement, seule une recherche bibliographique générale avait été menée *a priori*, au début de l'analyse. Une recherche approfondie n'était justifiée qu'au cours de l'analyse, pour répondre à des questions précises surtout d'ordre quantitatif, comme par exemple le pourcentage de patients "cutanés" à risque de développer une métastase muqueuse.

Il s'avéra en fait qu'il y avait d'énormes lacunes au niveau des connaissances quantitatives sur la leishmaniose tégumentaire, par manque de données fiables et publiées. En général, les conclusions rencontrées dans la littérature reposaient sur des impressions fragmentaires et insuffisamment documentées ne permettant pas de justifier les modalités proposées pour la prise en charge des patients leishmaniés. Face à ces carences, la conclusion apparut évidente aux yeux du groupe : nécessité impérieuse de procéder à la recherche de données de base correctes lors d'un projet ultérieur, sans préjuger de la pertinence de certaines données par rapport à d'autres.

Mais quelles sont les conditions à remplir pour pouvoir récolter des données correctes ? L'ensemble des verticalistes et des horizontalistes fut unanime : (i) éduquer la population à risque, en l'informant des déterminants-clé de "ses" leishmanioses, (ii) former les services de santé pour qu'ils soient à même de répondre aux questions soulevées, tout en restant dans le cadre de leur mission, (iii) définir en conséquence le rôle éventuel d'équipes mobiles verticales, lorsque la recherche des réponses aux questions soulevées n'est pas compatible avec la mission des services de santé de base.

Figure 3. Histoire naturelle et souffrance.

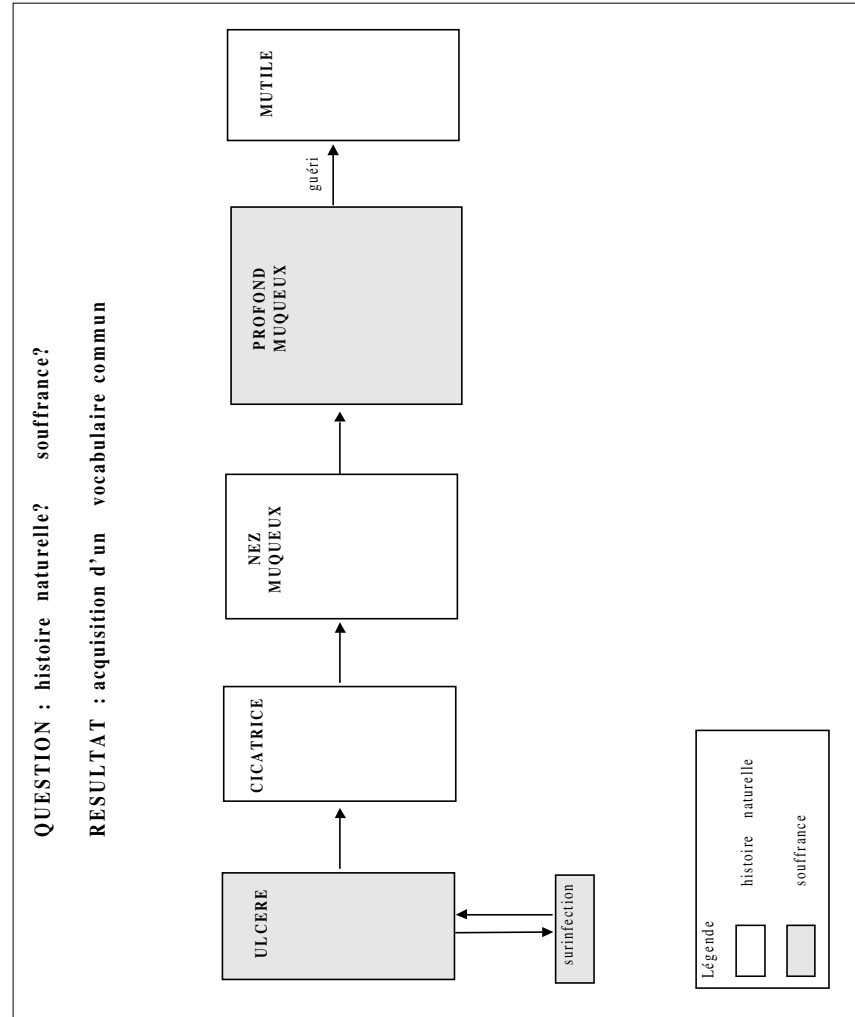
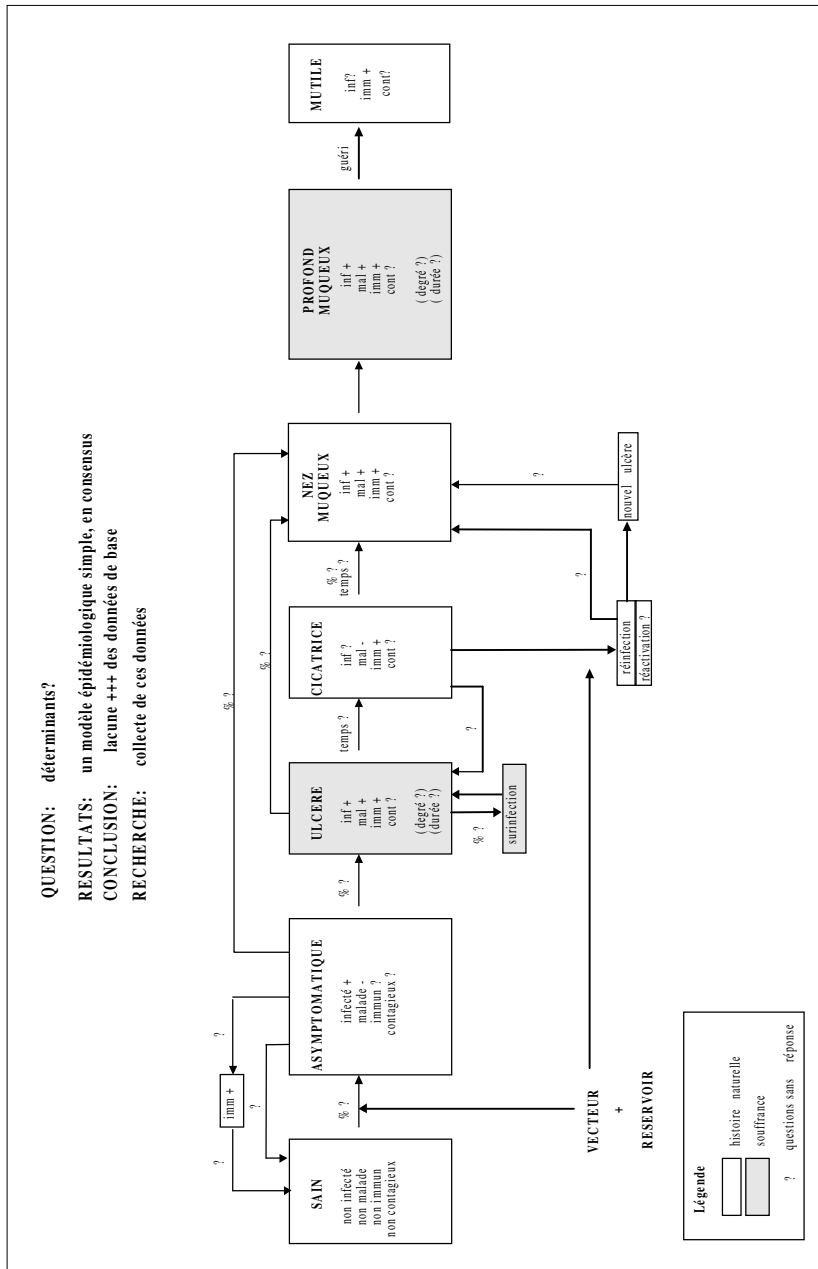


Figure 4. Les déterminants du modèle.



IDENTIFIER LES INTERVENTIONS POSSIBLES : APPORT DES VERTICALISTES,
NECESSITE D'UNE RECHERCHE CLINIQUE

Cette phase de l'analyse verticale se déroula en deux étapes (i) d'abord par identification des interventions théoriquement possibles, par exemple : prévenir l'infection en procédant à la vaccination des résidents "sains", c'est-à-dire non encore infectés, (ii) ensuite par identification des interventions effectivement possibles dans l'état actuel des connaissances et des moyens existants, par exemple : vaccination, non ; contrôle vectoriel, oui (Figure 5).

Cette phase de l'analyse verticale fut la plus longue : elle souleva le plus de discussions techniques, et elle nécessita une recherche bibliographique approfondie, avec appel aux cliniciens pour éclaircir la problématique thérapeutique. A nouveau surgit la difficulté de trouver dans la littérature des données "dures", en particulier des essais cliniques quantifiés et validés statistiquement.

Les résultats en furent surprenants pour l'ensemble du groupe :

(i) il n'existe apparemment aucune preuve bibliographique permettant d'affirmer que les antimoniés pentavalents administrés au stade cutané préviendraient la métastase muqueuse, ou même qu'ils en réduiraient le risque. En d'autres termes, le bénéfice marginal des antimoniés au stade cutané pour la prévention de la métastase muqueuse n'est pas établi. Quant à la réduction de la souffrance cutanée en soi, s'il est acquis que les antimoniés permettent une guérison plus rapide de l'ulcère, le bénéfice marginal qu'ils procurent par comparaison à la cicatrisation spontanée reste lui aussi à évaluer.

Il y avait donc lieu de mettre en question le dogme "*ulcère leishmanien = antimoniés*". Cette mise en question est d'autant plus d'actualité que, dans la majorité des situations, ni les patients ni les services de santé n'ont accès

aux antimoniés. Le problème de l'approvisionnement en antimoniés pour le traitement du stade cutané serait alors essentiellement un faux problème.

Reste l'aspect éthique : "*le malade a droit au traitement*". Après de chaudes discussions, le groupe clarifia ses divers vocabulaires et exprima un consensus : le patient doit bien évidemment être traité, mais il ne faut pas confondre traitement et traitement spécifique aux antimoniés. Il existe des alternatives à ce dernier, en premier lieu les traitement topiques antiseptique et antibiotique.

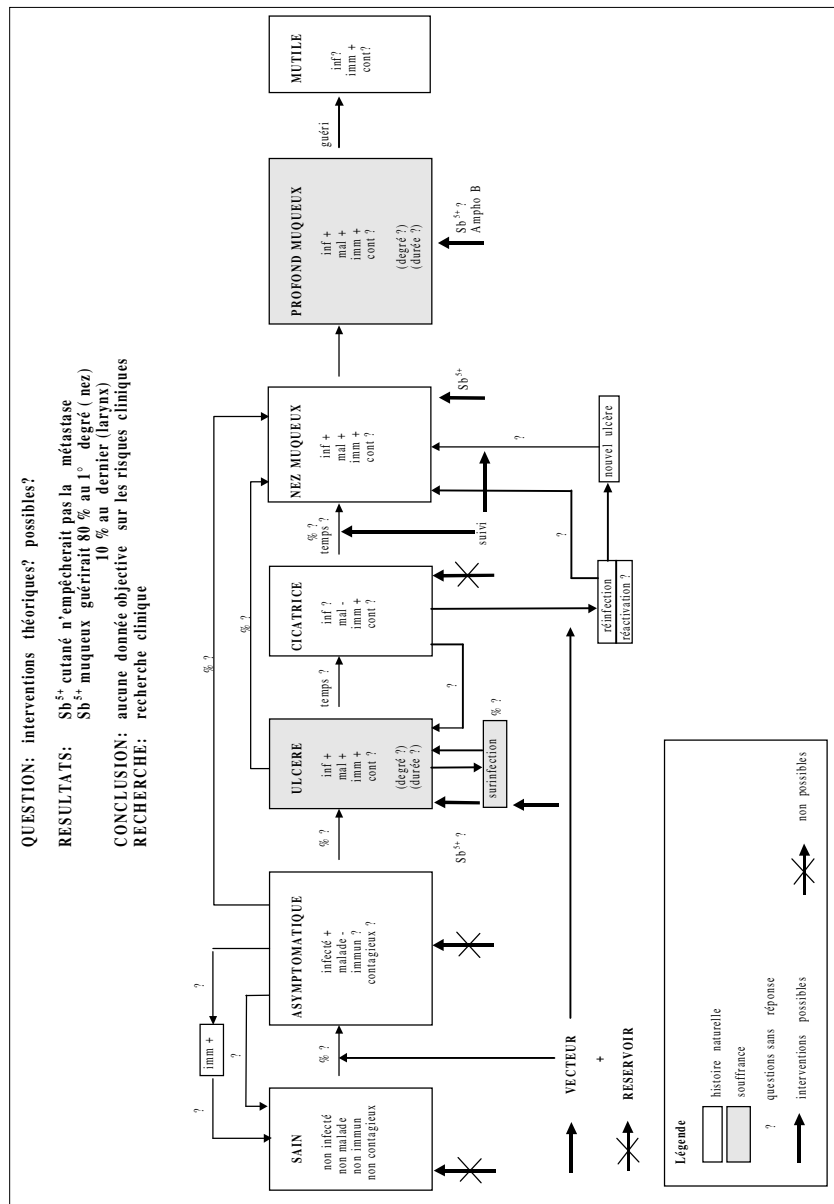
(ii) il est affirmé couramment qu'au stade muqueux les antimoniés échouent à guérir le malade dans 50% des cas. Cette affirmation appelle des nuances importantes. Une seule étude clinique à notre connaissance s'est attachée à catégoriser les patients muqueux en fonction du degré de leur atteinte muqueuse (nombre de tissus atteints) et à corrélérer ces catégories cliniques avec l'issue du traitement par antimoniés. Il apparaît alors (Llanos-Cuentas 1991) que les antimoniés sont efficaces à 80-90% aux premiers stades muqueux (atteinte des muqueuses nasales et orales) alors que leur efficacité se réduit à 10% aux stades muqueux avancés (larynx, pharynx, bronches).

La confirmation de cette étude entraînerait deux conséquences pour la prise en charge des patients muqueux. D'abord, le traitement alternatif par l'amphotéricine B, hautement toxique et nécessitant l'hospitalisation du patient, ne serait pas impératif pour l'ensemble des cas muqueux, mais seulement pour les cas avancés. Une seconde conséquence est plus importante car elle est préventive des complications muqueuses : un bénéfice peut être attendu du diagnostic précoce de la métastase, par exemple par surveillance des muqueuses nasales chez les patients ayant fait un ulcère cutané, que celui-ci ait été traité ou non par les antimoniés. Les critères de périodicité et de durée de cette surveillance nasale restent à déterminer.

La conclusion de cette phase de l'analyse est qu'il paraît urgent d'entreprendre des études cliniques quantitatives pour tester la validité des opinions courantes et des hypothèses concernant les traitements et les risques dans la leishmaniose tégumentaire.

L'ensemble de notre discussion sur ces points a été alimenté de façon cruciale par le Pr. A. Llanos-Cuentas, ses travaux cliniques publiés (encore trop peu nombreux au vu de l'importance du sujet) et ses communications orales sur ses résultats en cours de rédaction.

Figure 5. Les interventions possibles.



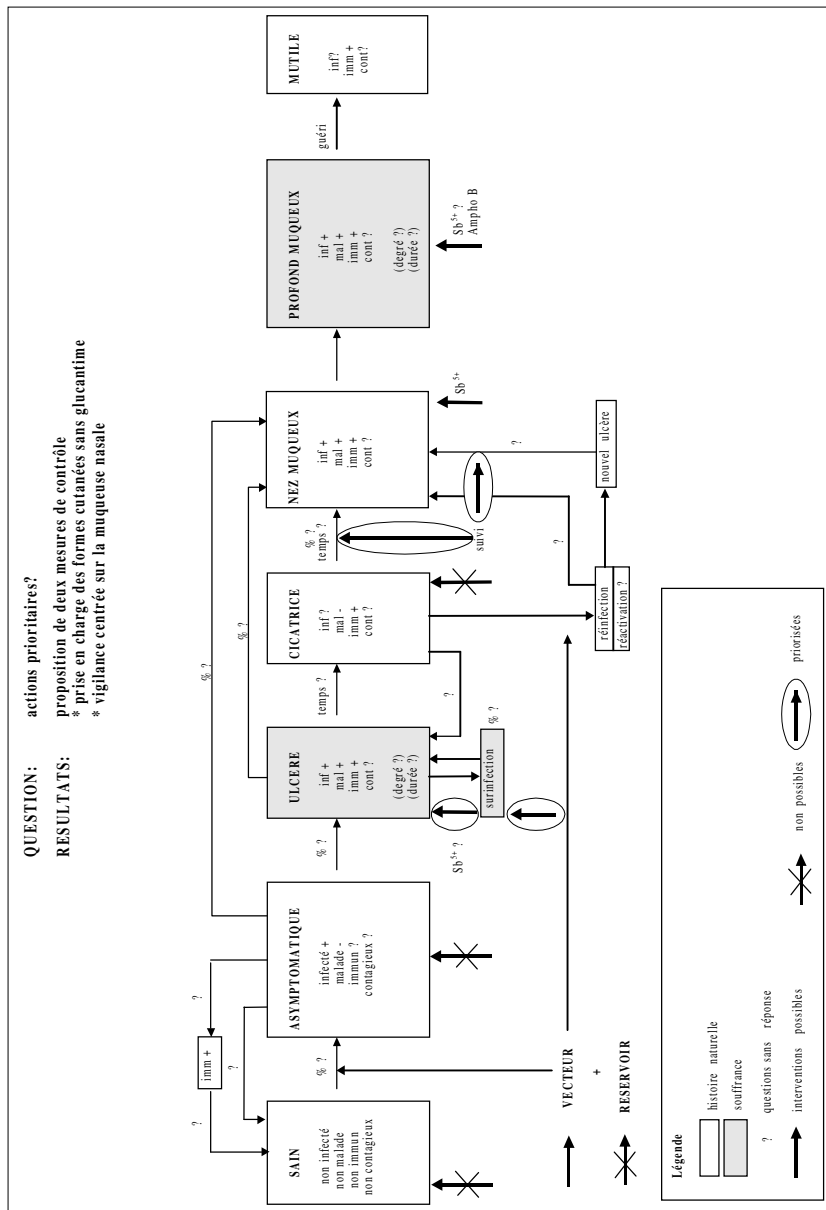
IDENTIFIER LES INTERVENTIONS PRIORITAIRES : RETOUR AUX HORIZONTALISTES

Jusqu'ici, l'analyse verticale s'est développée en dehors de toute considération pratique de temps et de lieu. La phase ultérieure a pour but d'identifier les interventions à mener en priorité en fonction de la situation réelle du/des district(s) de santé où doit se situer le projet d'intervention. Cette phase constitue donc l'opérationnalisation des deux étapes précédentes. Ainsi, par sélection et hiérarchisation des interventions pertinentes, une stratégie d'intervention et de recherche se voit identifiée en consensus par horizontalistes et verticalistes.

Les critères de sélection des interventions possibles sont essentiellement leur efficacité, leur faisabilité et leur acceptabilité. En fonction de ces critères, 5 interventions ont été retenues par le groupe (Figure 6) interventions dont les trois premières sont à développer en toute priorité, à savoir :

- (i) la prise en charge des ulcères, de préférence sans recours aux antimoniés, avec une attention spéciale pour le traitement de la surinfection des ulcères ;
- (ii) le dépistage précoce de la métastase muqueuse par vigilance centrée sur la muqueuse nasale, vigilance tant de la part des patients à ulcère actif ou cicatrisé que de la part des services de santé ;
- (iii) le traitement spécifique des métastases muqueuses ;
- (iv) le cas échéant, la réhabilitation chirurgicale des mutilés, anciens métastasés guéris ;
- (v) le cas échéant, une intervention anti-vectorielle, lorsque la transmission péri-domestique ou intra-domiciliaire s'est établie et a été prouvée.

Figure 6. Les interventions prioritaires.



Une phase d'essai à petite échelle de la stratégie retenue est nécessaire avant de pouvoir en généraliser l'application. Cet essai permettra de tester en conditions opérationnelles, par exemple à l'échelle d'un district, les protocoles et instructions destinés au personnel des services de santé de base, afin de les valider ou de les corriger. Cet essai permettra aussi d'identifier avec plus de précision les besoins logistiques (matériel diagnostique, médicaments, ...) et les nécessités de formation continue du programme d'intervention.

Cette troisième étape a été la plus facile, au grand étonnement des chercheurs dits "fondamentaux". Les chercheurs "horizontaux" ont pris l'initiative de l'identification des priorités, dans le cadre des services de santé primaires et communautaires. Les chercheurs "verticaux" ont suivi activement sans difficultés ni fortes discussions : horizontalistes et verticalistes disposaient d'un vocabulaire et d'une vision communs qui avaient été acquis pendant les deux premières étapes de l'analyse verticale. La perplexité du chercheur "vertical", suite à l'échec du projet LEISHBOL relaté précédemment, trouvait ici sa réponse.

QUELLES RECHERCHES POUR QUELS BESOINS ? RETOUR AUX VERTICALISTES, AVEC LES HORIZONTALISTES.

Les questions encore sans réponse (voir les points d'interrogation sur la Figure 6) dans la leishmaniose tégumentaire sont étonnamment multiples, pour un sujet apparemment aussi rebattu depuis plus d'un demi siècle. L'ensemble des questions se positionne en fait sous l'ombrelle d'une question centrale : "quel est le risque de ... ?", et de son corollaire : "que nous faut-il savoir pour pouvoir contrôler, ou pour mieux contrôler ?". L'identification des facteurs de risque est une voie de recherche qui concerne autant le verticaliste que l'horizontaliste. L'avantage majeur de l'analyse verticale est le fait que l'identification des questions de recherche et leur priorisation découlent de la démarche commune d'analyse, et non plus d'une identification faite *a priori* de manière univoque par les seuls verticalistes. Quelques exemples

illustreront cette affirmation, en partant des interventions prioritaires de contrôle identifiées dans l'étape précédente (Figure 6) au niveau des lésions cutanées et au niveau des lésions muqueuses.

La nécessité de recherches cliniques comparant la prise en charge des ulcères cutanés avec et sans antimoniés a été clairement identifiée (Figure 5) comme une priorité absolue, en termes de souffrance cutanée comme en termes de risque de métastase muqueuse.

En parallèle à ces facteurs "environnementaux" que sont les modalités de la prise en charge thérapeutique, d'autres facteurs de risque possibles ressortent tant à l'hôte qu'au parasite. Leur identification permettrait d'apporter une réponse aux questions priorisées par l'analyse verticale, en particulier : quels sont les facteurs de risque de métastase muqueuse, pourquoi ces risques sont-ils limités à 1 à 10% des cas cutanés, quels sont éventuellement les marqueurs prédictifs du risque muqueux ?

En ce qui concerne l'hôte, l'importance de sa constitution génétique sur la qualité de sa réponse immune à l'infection est soupçonnée depuis longtemps (Walton & Valverde 1977), elle s'est vue confirmée récemment par la démonstration de gènes de résistance aux leishmanies (Blackwell *et al.* 1994), les mécanismes cellulaires du contrôle immunitaire de l'infection sont en cours d'identification (Ho *et al.* 1994), ils pourraient fournir des marqueurs prédictifs de résistance et de sensibilité, et améliorer la prise en charge thérapeutique (Squires *et al.* 1993).

En ce qui concerne le parasite, son diagnostic gagnerait en sensibilité et en spécificité par recours aux marqueurs moléculaires récemment développés mais non encore évalués opérationnellement. Les marqueurs actuellement disponibles permettent d'identifier dans les tissus infectés la présence de *Leishmania*, et de distinguer les *braziliensis* des *mexicana* non métastatiques (Lopez *et al.* 1993). En outre, la recherche de caractères génétiques propres aux sous-populations *braziliensis* des métastases muqueuses permet-

tra de situer le rôle du parasite dans le risque muqueux. Dans l'affirmative, non seulement une porte s'ouvrirait vers l'accès aux bases moléculaires de la virulence parasitaire, mais ces bases, une fois identifiées, pourront donner lieu au développement de nouveaux outils moléculaires de valeur tant diagnostique que pronostique et épidémiologique. Après l'évaluation de ces nouveaux outils se posera la question de leur pertinence opérationnelle : ici encore l'analyse verticale permettra d'identifier une réponse adéquate commune aux concepteurs et aux utilisateurs, tout en évitant le piège trop fréquent de la performance technologique à tout prix.

Ces quelques exemples ne sont pas purement spéculatifs. Dans le cas des ulcères cutanés à *Leishmania peruviana*, sur la base d'une étude clinique quantitative, un gradient dans le diamètre de l'ulcère s'observe du Nord au Sud du Pérou, et ce gradient est concomitant à un gradient génétique parasitaire correspondant à une variation continue de la taille de certains chromosomes (Llanos-Cuentas & Dujardin, *in* Dujardin 1995). L'analyse de l'un des chromosomes concernés y a démontré la présence, en nombre variable de copies, de gènes codant pour une protéine impliquée dans le parasitisme des cellules-hôtes (Dujardin *et al.* 1994). La connaissance de l'organisation génomique de ces gènes et de leur séquences nucléotidiques (Victoir *et al.* 1995) a fourni des amorces d'amplification PCR permettant un diagnostic *in situ* au niveau des ponctions-biopsies. Une étude similaire est en cours sur les populations cutanées et muqueuses de *L.braziliensis*, et s'avère elle aussi prometteuse (Dujardin *et al.*, *in* Arevalo & Le Ray 1996).

Dans ces trois situations : recherche clinique, recherche moléculaire, recherche appliquée, les résultats acquis ne pourront être interprétés qu'à l'aide de données épidémiologiques correctes. La récolte de ces dernières dépend en partie du bon fonctionnement des services de santé de base. La boucle interactive entre chercheurs horizontalistes et chercheurs verticalistes se voit ainsi bouclée.

Les verticalistes en général, et en particulier les chercheurs dits “fondamentaux” dans le contexte des soins de santé, émergèrent heureux de cette étape de la discussion, avec le sentiment de disposer enfin d’un cadre de référence où positionner leur recherche plus correctement en fonction des besoins des patients et des services de santé, sans “prostituer” pour autant leur qualité de chercheur.

Il fut donc décidé de commun accord d’ajouter une huitième étape à l’analyse verticale initialement développée par l’URESP : “Quelles recherches, pour quels besoins ?”

Conséquences et retombées en Bolivie

EFFETS DIRECTS

Cet exercice d’analyse verticale a pu avoir immédiatement une suite concrète, grâce à un projet bilatéral boliviano-belge financé par la Coopération belge (AGCD) pour quatre années (1993-1997).

La demande de la Bolivie à la Belgique concernait le renforcement institutionnel, conjoint et complémentaire, de la Faculté de Médecine et du Secrétariat Régional de la Santé dans le Département de Cochabamba. Les objectifs généraux qui furent assignés au projet sont la Médecine tropicale et la Santé, avec quatre objectifs spécifiques : services de santé, malnutrition, maladie de Chagas et leishmanioses. Le projet est géré en partenariat par les professionnels boliviens du Ministère de la Santé et de l’Université, avec l’appui et l’expertise de leurs homologues belges dans les quatre disciplines concernées : trois laboratoires de l’Institut de Médecine Tropicale Prince Léopold et un laboratoire de la Faculté de Médecine de l’Université Libre de Bruxelles.

Les interventions à mener par le projet furent identifiées dès le départ par analyse verticale des trois interventions spécifiques : nutrition, Chagas

et leishmanioses. Pour chaque intervention, un groupe bolivien d'analyse verticale et de gestion se constitua, avec des membres de la Faculté de Médecine et du Secrétariat de la Santé de Cochabamba.

Après deux ans, à mi-course du projet, un bilan intérimaire très positif peut être fait. Une série d'acquis importants se met déjà en place à Cochabamba :

- les groupes d'analyse verticale, constitués conjointement par des membres de la faculté de médecine et par les services de santé, ont procédé à l'analyse de leurs problématiques respectives : nutrition, Chagas, leishmanioses.
- le groupe "Leishmanioses" a mené son analyse verticale avec des résultats similaires à ceux de l'exercice effectué par le groupe belge, il a entrepris la formation des services de santé dans les 2 districts de Cochabamba concernés par la leishmaniose, et il a demandé un appui méthodologique au groupe belge pour le suivi de leurs conclusions.

EFFETS INDIRECTS

A Cochabamba, l'introduction de l'analyse verticale comme méthodologie de référence a entraîné indirectement une série de remises en question structurelles de la part des interlocuteurs concernés :

- Le Secrétariat Régional de la Santé a entrepris sa réorganisation, en déverticalisant les services de santé à partir du sommet ; il a identifié un besoin de formation méthodologique en santé primaire, de niveau "maîtrise en sciences", pour certains de ses cadres.
- L'Université et la Faculté de Médecine de Cochabamba ont décidé de mettre sur pied un cours de post-graduat en médecine tropicale, dont le programme comprendra une formation à la gestion des services de santé

primaire ainsi que des enseignements sur des problèmes de santé spécifiques, en référence réciproque. Ceci avec l'intention, à plus long terme, de procéder à la réactualisation des études de médecine elles-mêmes.

- Le Secrétariat National de la Santé de Bolivie participe aux réunions d'évaluation de l'avancement du projet ; il considère le projet rassemblant Secrétariat Régional et Université comme une priorité et une référence nationales qui répondent aux nouvelles décisions gouvernementales de décentralisation : départementalisation et participation populaire (municipalisation) ; il veut confier aux centres universitaires de recherche (tels que les centres de recherche biomédicale et de médecine tropicale créés par la Faculté de Médecine de Cochabamba, avec leurs réseaux de laboratoires de recherche et de diagnostic) un rôle normatif, formateur et de contrôle de qualité au plan national.

Conclusion

LA METHODOLOGIE

Suite à l'expérience dont nous avons voulu témoigner par ce document, il nous paraît que la méthodologie de l'analyse verticale d'un problème de santé s'est montrée efficace, exportable et reproductible.

L'analyse verticale a constitué pour nous un outil de dialogue, d'action, et de recherche : dialogue entre disciplines académiques et dialogue entre académiques et gestionnaires de la santé, pour des interventions de contrôle plus pertinentes et pour des objectifs de recherche mieux appropriés, à propos d'un problème de santé spécifique.

Cette méthodologie devrait permettre d'organiser un contrôle de la leishmaniose plus efficace et moins coûteux : l'analyse verticale permet de structurer ce que l'on savait déjà, de le faire, et de le faire avec ce qu'on a.

Enfin en termes de médecine tropicale européenne, l'analyse verticale peut nous aider à relever le défi de l'avenir : (ré)concilier le vertical et l'horizontal, en recherche comme en intervention, par l'identification de leurs complémentarités respectives.

LA COOPERATION

En termes de coopération Nord-Sud et Sud-Sud, l'analyse verticale permet, pour les leishmanioses en Bolivie, de gérer simultanément action et recherche, l'action étant le projet mené à la demande du Ministère national de la Santé et de la Coopération Belge (AGCD), et la recherche étant formulée et financée par des projets de type STD/INCO DC (Commission Européenne, Programmes de la DG XII).

Références

Arevalo J & Le Ray D (1996) : Clonal variability of the parasite as a predictive tool for different clinical manifestations in tegumentary leishmaniasis of Peru and Bolivia, Final report of EC contract TS3-CT92-0129.

Blackwell JM, Barton CH, White JK, Roach T, Shaw MA, Whitehead SH, Mock BA, Searle S, Williams H & Baker AM (1994) Genetic regulation of leishmanial and mycobacterial infections : the Lsh/Ity/Bcg gene story continues. *Immunology Letters* **43**, 99-107.

Dedet JP (1993) *Leishmania* et leishmanioses du continent américain. *Annales de l'Institut Pasteur/actualités* **4**, 3-25.

Dujardin JC, De Doncker S, Victoir K, Le Ray D, Arevalo J & Hamers R (1994) Size polymorphism of chromosomes bearing gp63 genes in *Leishmania* of the *braziliensis* complex : evidence for rearrangement of the gp63 genes in *L. braziliensis* and *L. peruviana*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* **88**, 445-448.

Dujardin JC (1995) Significations de la variabilité caryotypique dans les populations naturelles de leishmanies néotropicales. Thesis Dr Wet, Vrije Universiteit Brussel, Brussels.

Ho JL, Badaro R, Hatzigeorgiou D, Reed SG & Johnson WD (1994) Cytokines in the treatment of leishmaniasis : from studies of immunopathology to patient therapy. *Biotherapy* **7**, 223-235.

Lainson R, Shaw JJ, Silveira FT, de Souza AA, Braga RR & Ishikawa EA (1994) The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to the eco-epidemiology of the disease in Amazonia. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **89**, 435-443.

Llanos Cuentas A (1991) Tratamiento de leishmaniasis mucosa : analisis de los factores asociados con la respuesta terapeutica a los antimoniales pentavalentes. Thesis Dr Med, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.

Le Ray D & Bermudez H (1989) Leishmanioses en Bolivie. in Commiss. Europ. Commun. EUR 12143 EN, Science and Technology for Development, First Programme 1983-1986, Research Projects Final Reports, pp. 241-247.

Lopez M, Inga R, Cangalaya M, Echevarria J, Llanos-Cuentas A, Orrego C & Arevalo J (1993) Diagnosis of *Leishmania* using the polymerase chain reaction : a simplified procedure for field work. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene* **49**, 348-356.

OMS (1990) Lutte contre les leishmanioses, *Série de Rapports techniques* 793, 1-176.

Squires KE, Rosenkaimer F, Sherwood JA, Forni AL, Were J & Murray HW (1993) Immunochemotherapy for visceral leishmaniasis - A controlled pilot trial of antimony versus antimony plus interferon-gamma. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene* 48, 666-669.

Unger JP, Criel B & Mercenier P (1998) L'approche verticale : une méthodologie d'identification des priorités stratégiques du contrôle des maladies tropicales. In *Intégrations et Recherche*. Van Lerberghe W & de Béthune X Eds., *Studies in Health Services Organisation & Policy* 8, 25-54. ITGPress, Antwerp.

Victoir K, Dujardin JC, De Doncker S, Barker DC, Arevalo J, Hamers R & Le Ray D (1995) Plasticity of gp63 gene organization in *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) peruviana*. *Parasitology* 111, 265-273.

Walton BC & Valverde L (1977) Racial differences in espundia. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* 73, 23-29.

Remerciements

L'auteur est redevable à ses collègues boliviens, et en particulier aux Drs. Carlos La Fuente, Fanor Balderrama, Hernan Bermudez, Mario Recacocha et German Villarroel, de lui avoir appris la médecine tropicale, leur pays et ses besoins. La rédaction finale de ce document a bénéficié des commentaires des Drs. Bart Criel, Véronique Tellier et Xavier de Béthune.

Le projet bilatéral "Medicina tropical y Salud en el Departamento de Cochabamba" (1993-1997) est financé par l'Agence Générale de Coopération au Développement (Belgique). Les projets de recherche en leishmanioses (projets "LEISHBOL" et "LEISHBOLPE") mentionnés dans ce

document ont bénéficié du soutien financier du Programme EC-STD (contrats TSD-M-434/022, TS2-M-0315 et TS3-CT 920.129, de 1983 à 1996).