

## THERAPEUTIQUE DES LEISHMANIOSES TEGUMENTAIRES DU NOUVEAU MONDE EXPERIENCE A PROPOS DE 326 CAS TRAITES PAR ISETHIONATE DE PENTAMIDINE A FORTES DOSES

E. LIGHTBURN, J-J. MORAND, J-B. MEYNARD, P. KRAEMER, B. CHAUDIER, F. PAGES,  
E. GARNOTEL, J-H. PATTE, S. BANZET, H. DAMPIERRE, J. LEPAGE, M. MORILLON, J-P. BOUTIN,  
P. HOVETTE, C. CHOUX

*Med Trop* 2003 ; 63 : 35-44

**RESUME** • Les auteurs rapportent l'analyse rétrospective des résultats thérapeutiques d'un traitement par iséthionate de pentamidine (4 mg/kg de pentamidine-base en IM à J1 et J3) au cours d'une « épidémie » de 326 cas de leishmanioses cutanées en Guyane Française survenus chez des militaires français en 1998 et 1999. Une grande disparité de réponse au traitement était retrouvée entre la série de patients traités sur place (série G : 205 patients) et la série de patients pris en charge à l'HIA Laveran, Marseille (série L : 32 patients). Le taux d'échec (25% pour la série L contre 5% pour la série G) était corrélé de manière très significative avec le délai de mise en route du traitement nettement plus élevé dans la série L. Une rhabdomyolyse importante (CPK supérieure à 5000 UI/l dans 85% des cas) était systématiquement retrouvée dès lors qu'elle était recherchée, cet effet indésirable n'ayant jamais été signalé auparavant. Ces résultats conduisent les auteurs à préconiser, à la lumière d'une revue récente de la littérature sur l'iséthionate de pentamidine, un traitement à des doses moindres mais administrées le plus précocement possible. Les auteurs font également la revue des autres thérapeutiques utilisées dans le Nouveau Monde, l'actualité étant essentiellement marquée par un nouveau traitement oral disponible, la miltefosine, et par les traitements topiques comme la paromomycine.

**MOTS-CLES** • Leishmaniose cutanée du Nouveau Monde - Guyane Française - Iséthionate de pentamidine - Rhabdomyolyse - dérivés stibiés - Immunothérapie - Miltefosine - Paromomycine.

MANAGEMENT OF AMERICAN CUTANEOUS LEISHMANIASIS : OUTCOME OF HIGH-DOSE PENTAMIDINE ISETHIONATE TREATMENT OF 326 CASES

**ABSTRACT** • The purpose of this retrospective analysis was to evaluate the outcome of pentamidine isethionate treatment (4 mg/kg of Pentamidine by the intramuscular route on Days 1 and 3) of cutaneous leishmaniasis in 326 cases that occurred during an outbreak among French military personnel in French Guyana from 1998 to 1999. A great difference was found between the 205 patients treated in French Guyana (series G) and 32 patients treated at the Laveran Military Hospital in Marseille, France (series L). Failure rate, i.e. 25% in series L versus 5% in series G, was significantly correlated with the delay to treatment which was much longer in series L. Extensive rhabdomyolysis was observed in all cases tested: this side-effect has not been reported. Based on these findings and a review of the literature on pentamidine isethionate, the authors recommend prompt treatment using lower doses. Other treatment alternatives for American cutaneous leishmaniasis are also presented including two of the latest developments in the field, i.e., oral treatment using miltefosine and topical treatment using agents such as paromomycin.

**KEY WORDS** • American cutaneous leishmaniasis – French Guyana – Pentamidine isethionate – Rhabdomyolysis – Antimonial derivatives – Immunotherapy – Miltefosine – Paromomycin.

• Travail des Services de Dermatologie (E.L., Assistant du SSA ; J-J.M., Spécialiste du SSA ; C.C., Spécialiste du SSA, Chef de Service), de Pathologie Infectieuse et Tropicale (P.K., Assistant du SSA ; B.C., Assistant du SSA ; P.H., Professeur agrégé du SSA, Chef de Service), de médecine des collectivités (E.P., Spécialiste du SSA) de Biologie (E.G., Spécialiste du SSA ; M.M., Professeur agrégé du SSA, Chef de Service), d'Anatomopathologie (J-H.P., Spécialiste du SSA) de l'HIA Laveran et du Service de Médecine des Collectivités (J-B.M., Assistant du SSA ; J-P.B., Professeur agrégé du SSA, Chef de Service) de l'IMTSSA, Marseille, des médecins d'unité (S.B., Médecin du SSA, 3ème REI, Kourou, H.D., médecin du SSA, 1er REC, Orange) et de la Direction Intégrées du Service de Santé en Guyane (J.L., Médecin en Chef du SSA, Médecin-chef des Forces Françaises en Guyane), Guyane.

• Correspondance : E. LIGHTBURN, Service de Dermatologie, HIA Laveran, 13998 Marseille-Armées, France • e-mail : ed.light@free.fr •

• Article sollicité.

Les leishmanioses tégumentaires sont des affections sou-

lues à la surveillance épidémiologique dans les années depuis plus de 20 ans. Alors qu'elles étaient auparavant essentiellement rencontrées par nos militaires en Afrique du Nord, la grande majorité des cas recensés aujourd'hui provient du Nouveau Monde, plus précisément de la Guyane Française où les militaires français remplissent des missions de souveraineté, de renseignement ou d'exercice au sein de la forêt tropicale, au contact du réservoir du parasite. Une série de 326 cas a ainsi été colligée en 1998 et 1999, « épidémie » dont nous avons déjà évoqué successivement les enseignements épidémiologiques (intérêt des mesures prophylactiques anti-vectorielles) et les particularités cliniques (caractère très polymorphe des présentations cliniques) (1, 2). Nous analyserons

ici pour cette même série les résultats en terme d'efficacité et de tolérance d'un protocole thérapeutique utilisant l'iséthionate de pentamidine avant de les comparer aux données de la littérature et de faire la synthèse des données récentes concernant les dérivés stibiés, traitement de référence toujours recommandé par l'OMS, et les nouvelles perspectives thérapeutiques comme l'immunothérapie, la miltefosine orale ou la paromomycine topique.

**EVALUATION RETROSPECTIVE DU PROTOCOLE THERAPEUTIQUE PAR PENTACARINAT® EN VIGUEUR EN GUYANE FRANCAISE**

**Patients et méthode**

Du 01 janvier 1998 au 31 décembre 1999, nous avons recensé 326 cas de leishmaniose cutanée contractée en Guyane Française par des militaires français à l'occasion d'un stage d'entraînement ou d'une mission en forêt tropicale. Une étude rétrospective de cette épidémie a été réalisée à partir des données de fiches standardisées pré-établies, la leishmaniose cutanée constituant la 24<sup>e</sup> maladie à déclaration obligatoire dans les armées.

Des fiches de déclaration au nombre de 293 (soit un taux global de couverture de 90 %) ont ainsi pu être centralisées et exploitées de façon rétrospective par le Service de Médecine des Collectivités de l'IMTSSA permettant à côté d'informations épidémiologiques de déterminer les caractéristiques des patients : sexe, âge, date de début des signes cliniques, date du diagnostic, nombre, taille et localisation des lésions, résultats des examens (examen direct, culture, histologie, identification de l'espèce parasitaire), modalités du traitement (date, lieu, type, protocole de réalisation et de surveillance, incidents) et évolution (guérison, échec, rechute).

La grande majorité des patients a bénéficié en première intention d'un traitement par Pentacarinat® (iséthionate de pentamidine) à la dose de 4 mg/kg de pentamidine-base à J1 et J3 par voie intramusculaire. Ce protocole a ainsi concerné 205 cas traités sur place en Guyane (série G) et 32 cas pris en charge au retour au niveau de l'HIA Lave ran à Marseille (série L). Les patients accueillis dans d'autres structures hospitalières ont été exclus de cette analyse, le traitement différant soit par les doses ou la voie d'administration du Pentacarinat®, soit par l'utilisation des dérivés stibiés en première ligne.

Les modalités pratiques des injections ont été identiques pour les 2 séries de patients, seule la surveillance (tensionnelle, biologique et de l'électrocardiogramme) était accrue pour la série L suivant le protocole ci-dessous :

J0 : examen clinique (poids, pression artérielle (TA)...), bandelette urinaire (glycosurie, albuminurie, hémoglobinurie), électrocardiogramme (ECG) et bilan biologique : glycémie à jeun (GAJ), transaminases (ASAT, ALAT), urée, créatinine, créatine phosphokinase (CPK) et lactate déshydrogénase (LDH).

J1 : 1<sup>e</sup> injection intra-musculaire (IM) de Pentacarinat® à la dose de 4 mg/kg de pentamidine-base (soit

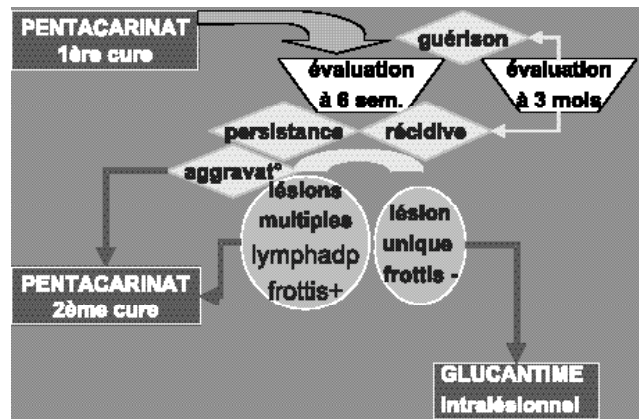


Figure 1 - Arbre décisionnel après une première cure de Pentacarinat®.

envi ron 7 mg/kg) après dilution dans de l'eau pour préparation injectable. Réalisation d'une IM profonde (aiguille de 50 mm) avec une injection lente du produit et un retrait rapide de l'aiguille. Maintien au repos en décubitus durant 6 h avec contrôle de la TA toutes les 2h pendant 6h, et de l'ECG 1 heure après.

J2 : bilan biologique de contrôle et bandelette urinaire

J3 : 2<sup>e</sup> injection avec le même protocole

J4 : bilan biologique de contrôle et bandelette urinaire

J15 : glycémie à jeun

Cette première cure était jugée efficace en cas de guérison à 6 semaines avec cicatrices séquellaires et en l'absence de récurrence à 3 mois d'observation. En cas d'échec, l'attitude variait en fonction du mode de résurgence, du nombre de lésions restantes, de l'existence ou non d'une dissémination lymphatique et de la présence de parasites aux frottis comme figuré sur les schémas décisionnels ci-contre. Une deuxième cure de Pentacarinat® était proposée devant un échec thérapeutique : aggravation, multiplicité des lésions, signes de dissémination intradémique et/ou lymphatique, lésion unique mais avec persistance de leishmanies visibles au frottis. Un échec après 2 cures de pentamidine imposait sur les mêmes critères le recours au schéma de 15 injections IM d'antimoniate de méglumine (Glucantime®). Seule une lésion isolée sans mise en évidence de parasite pouvait être traitée par infiltrations locales de Glucantime® (Fig. 1 et 2).

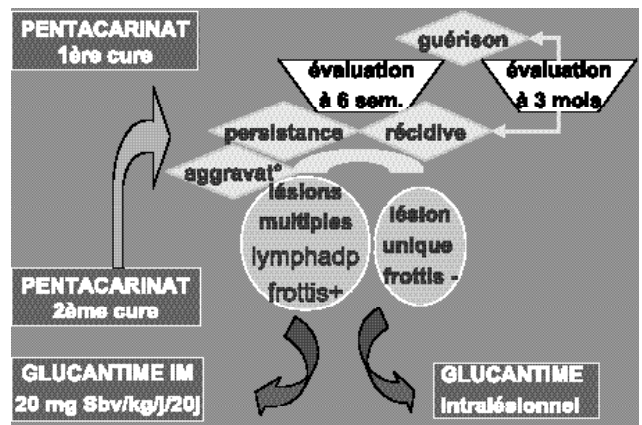


Figure 2 - Arbre décisionnel après une deuxième cure de Pentacarinat®.

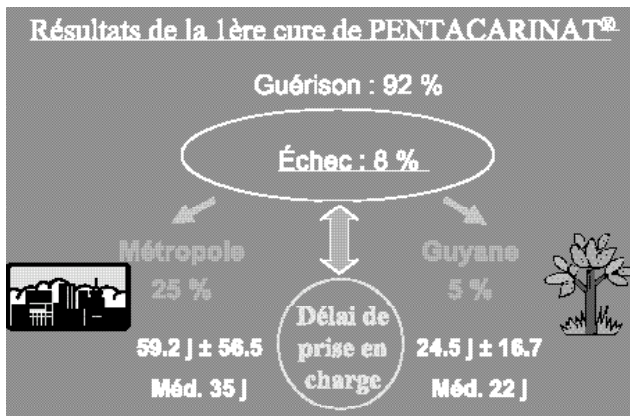


Figure 3 - Probable influence du délai de mise en œuvre du traitement dans les moins bons résultats thérapeutiques enregistrés en métropole avec le même protocole.

### Résultats

Les caractéristiques biométriques et cliniques des patients des 2 séries étaient analogues. On retrouvait un nombre moyen de lésions voisin (entre 2 et 3) avec des tailles similaires (1 à 2 cm en général, extrêmes à 0,5 et 4,5 cm). La recherche de signes de dissémination lymphatique ne fait pas partie du recueil standardisé des fiches épidémiologiques de déclaration hebdomadaire mais il existait chez les patients de la série L une présence très fréquente de signes de dissémination sous la forme d'un ou plusieurs nodules (11/32, 34%), d'une lymphangite parasitaire (3/32, 9%) et/ou d'une adénopathie satellite des lésions (12/32, 38%) (Tableau I).

Le délai de prise en charge et de mise en œuvre du traitement après apparition des lésions cutanées a été beaucoup plus long pour la série L (59,2 j ( 56,5, médiane 35 j, extrêmes 11 à 273 j) que pour la série G (24,5 j ( 16,7 j, médiane 22 j, extrêmes 0 à 116 j ) avec une différence significative ( $p < 0,00001$ ).

#### • Evaluation de l'efficacité

Dans notre série hospitalière de 32 patients (série L), nous avons observé après la première cure de Pentacarinat 24

guérisons (75 %) et donc 8 cas de récurrence (25%) sur le mode d'une persistance dans 5 cas, d'une aggravation dans 2 cas et d'une récurrence dans 1 cas. A contrario, sur les 187 patients dont l'évolution a pu être observée par nos médecins sur place en Guyane, on a constaté seulement 10 échecs thérapeutiques (5,34 %) à la première cure avec le même protocole et pendant la même période, soit une différence très significative ( $p = 0,0011$ , test exact de Fisher).

Cette différence de réponse au traitement a été analysée par rapport aux facteurs classiques d'échec. Nous n'avons retrouvé aucun lien significatif entre la survenue d'une récurrence et le type de lésion, sa taille, la présence de signes de dissémination lymphatique ou la dose d'iséthionate de pentamidine. Il existait dans la série L une corrélation des récurrences avec la localisation du site lésionnel dans une zone réputée difficile à traiter comme les poignets, les avant-bras ou les jambes ( $p=0,023$ , test exact de Fisher). Cependant, il n'y avait pas de différence significative en terme de localisation des lésions entre les 2 séries (par exemple, atteinte des membres inférieurs dans 28% des cas de la série L et 30% des cas de la série G).

Concernant les 8 échecs de la série L, les cultures réalisées ont permis de reconnaître l'espèce parasitaire comme étant *L. (V) guyanensis* dans 6 cas (espèce non identifiée dans 2 cas / 8). La seconde cure a été couronnée de succès chez ces 8 patients comme chez 9 patients en échec de la série G. La guérison apparente du dixième patient a nécessité une deuxième cure de Pentacarinat® réalisée dans notre service suivie de 3 cures de Glucantime® *in situ*. L'identification parasitaire a prouvé dans ce cas l'implication de *L. (V) braziliensis*.

#### • Evaluation de la tolérance

De façon similaire chez les patients des 2 séries, nous avons noté quelques effets indésirables mineurs connus. Dans la série L, leur fréquence était inférieure à 10 % : il y a eu quelques malaises (3 cas), des nausées (2 cas), des épigastralgies (2 cas), des paresthésies buccales avec goût métallique (3 cas), une hyperthermie (1 cas). Les douleurs au point d'injection, constantes, ont été cependant d'intensité mineure à

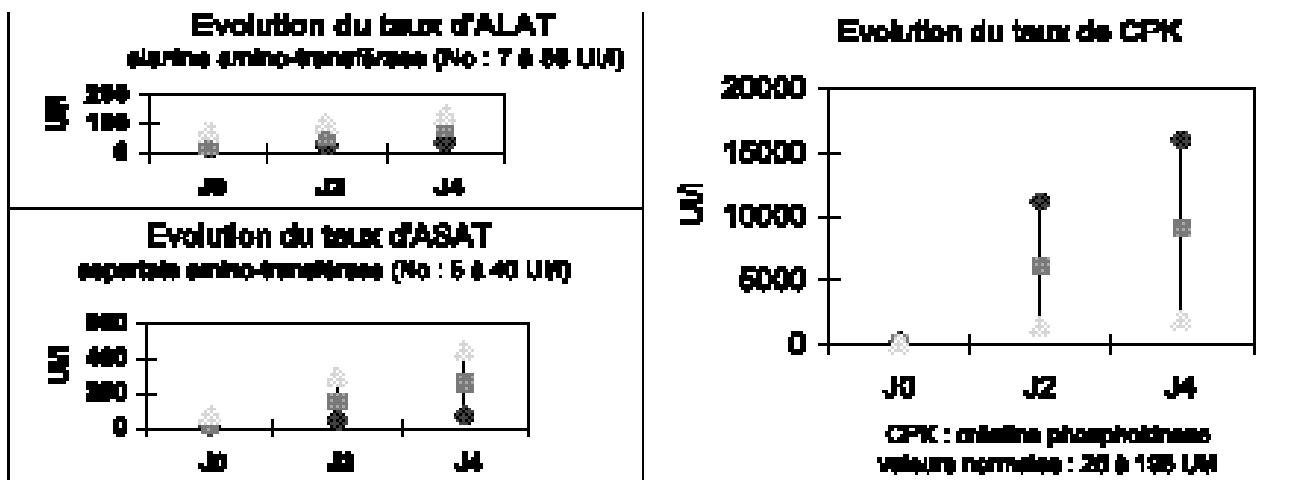


Figure 4 - Rhabdomyolyse importante bien qu'asymptomatique sous iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) aux doses de 4mg/kg de pentamidine-base à J1 et J3 par voie intra-musculaire.

Tableau I - Caractéristiques cliniques et résultats thérapeutiques comparés des séries guyanaise et marseillaise).

Caractéristiques cliniques	Série G (Guyane)	p	Série L (Métropole)
Nombre de patients	205		32
Taille moyenne des lésions	1,6 cm		1,4 cm
Nombre des lésions	3,05 ± 1,95	0,39	2,38 ± 1,05
Signes de dissémination			14/32 (44%)
Nodules périphériques			11/32 (34%)
Lymphangite parasitaire			3/32 (9%)
Adénopathie satellite			12/32 (38%)
Délai de traitement	24,5 ± 16,7	< 0,00001	59,2 ± 56,5
Echec 1 <sup>er</sup> cure	10/187 (5,34%)	0,0011	8/32 (25%)
Echec 2 <sup>e</sup> cure	1/10 <i>L. (V) braziliensis</i>		0/8

modérée. Il n'y a eu aucun cas d'allergie immédiate ni de trouble du rythme sur l'électrocardiogramme. Dans la série G, aucun incident n'a été signalé dans près de 68 % des cas ; 7,5 % des patients ont présenté une complication locale sous forme de réactions locales très importantes (3,6 %), d'un hématome de la fesse (2,4 %), ou d'une sciatalgie (1,5 %).

Sur le plan biologique, une hypoglycémie modérée a été mise en évidence dans notre étude en l'absence de tout symptôme dans 50 % des cas à J2 et une hyperglycémie transitoire à J15 a été notée dans 3 cas mais aucun diabète n'est survenu. En revanche, une cytolysé musculaire importante a été constamment observée. Elle s'accompagnait d'une insuffisance rénale fonctionnelle modérée dans un cas et d'une protéinurie le plus souvent minime et toujours transitoire (extrêmes : 0 à 0,97g / 24h) dans 53,1 % des cas. Mais il n'y a jamais eu d'anomalie du ionogramme ni d'hémoglobinurie à la bandelette urinaire. L'élévation des transaminases sériques prédominant nettement sur les ASAT et celle de la créatine phosphokinase (CPK) sont figurées sur les schémas ci-contre (Figure 4).

Cette myolyse était particulièrement marquée chez 4 des 5 patients d'origine asiatique présents dans cette étude (CPK supérieurs à 10000 UI/l) et ce sont trois d'entre eux chez lesquels a été notée une hyperglycémie à jeun retardée et transitoire. Il existait une corrélation inverse entre intensité de la myolyse (à travers le dosage des ASAT) et importance de la dose de pentamidine reçue ( $p=0,02$ , corrélation des rangs de Spearman). La corrélation subsistait entre l'importance de l'élévation des ASAT et le faible poids des sujets ( $p=0,01$ ).

## DISCUSSION

Dans le Nouveau Monde par opposition à l'Ancien, il existe un dogme lié à l'existence de formes cutanéomuqueuses qui impose l'utilisation d'un traitement systémique pour toute leishmaniose cutanée (même si certaines formes paraissent strictement localisées) *a fortiori* s'il existe déjà des signes de dissémination intradermique, lymphatique ou hémato-gène (3).

Pour le traitement des leishmanioses cutanées du Nouveau Monde, l'OMS préconise l'utilisation de dérivés stibiés ou dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA) en première intention. Cependant, quelques pays d'Amérique Latine leur préfèrent les sels de pentamidine - représentés par le mésylate de pentamidine (Lomidine®, supprimée) et l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) - devant une efficacité comparable, une toxicité et un coût moindres. C'est le cas de la Guyane Française.

## Commentaires sur les indications, l'efficacité et la tolérance des sels de pentamidine

L'efficacité des sels de pentamidine dans les leishmanioses cutanées localisées du Nouveau Monde est prouvée pour certaines espèces. Des taux de guérison équivalents à ceux observés avec les DPA ont été obtenus avec l'iséthionate de pentamidine dans 2 études récentes menées par la même équipe en Colombie où *L. (V) panamensis* est prédominant : 96% à 1 an avec un schéma de 7 injections IM de 2 mg/kg tous les 2 jours dans un essai randomisé (4), 84% avec un schéma raccourci à 4 injections IM de 2 mg/kg tous les 2 jours et 96% avec un schéma raccourci mais renforcé à 4 injections IM de 3 mg/kg tous les 2 jours dans un essai ouvert (5). Une étude rétrospective au Surinam (présence quasi exclusive de *L. (V) guyanensis*) retrouve un taux de guérison comparable de 90% avec l'iséthionate de pentamidine (après 3 à 4 injections d'une dose de 300 mg espacées d'une semaine) avec un résultat comparable à celui qui était obtenu sous mésylate de pentamidine (6). Des résultats analogues ont été depuis longtemps observés dans des essais ouverts en Guyane (7), au Brésil (8) et en Guyane Française.

Depuis plus de 20 ans, le choix de l'iséthionate de pentamidine s'est imposé en Guyane Française sur son efficacité reconnue sur *L. (V) guyanensis*, le plus souvent en cause (95% des souches parasitaires), sa tolérance aux doses usuelles réputée meilleure que les DPA et la simplicité du protocole thérapeutique. D'abord avec la Lomidine®, puis à partir de 1992 avec le Pentacarinat®, la mise au point de schémas thérapeutiques s'est progressivement faite au fil d'essais ouverts auxquels de nombreux médecins militaires ont participé (9). L'efficacité meilleure et la tolérance moins bonne du mésylate de pentamidine (Lomidine®) par rapport à l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) à doses équivalentes tenaient à une concentration plus grande en pentamidine-base dans la Lomidine® que dans le Pentacarinat® (120 mg de Lomidine® = 120 mg de pentamidine-base alors que 300 mg de Pentacarinat® = 171 mg de pentamidine-base).

En 1994, ces observations ont donc conduit le Dr Pradinaud (Centre Hospitalier de Cayenne) à recommander un schéma court de 2 injections IM de 4 mg/kg de pentamidine-base soit 7 mg/kg de Pentacarinat® à 2 jours d'intervalle à répéter en cas de résurgence avec une efficacité de 87 % à la première cure et une résolution de 80% des échecs primaires après la deuxième cure (10, 11). Ce dernier schéma thérapeutique a été appliqué par nos médecins militaires présents sur place en Guyane de 1994 à 1999.

Nous avons observé un taux de résurgence après la première cure de 25 % des cas (8 / 32), taux bien supérieur

à celui de 15 % rapporté par R. Pradinaud dans la même région avec le même protocole (10, 11) ce qui nous incite à penser que ce chiffre est peut-être sous-estimé en Guyane pour cause de « perdus de vue » alors que tous nos patients ont été revus par nous-même ou les médecins de leur unité de rattachement.

Cependant, le taux beaucoup plus faible d'échec de la première cure quand elle a été réalisée sur place (5 %) nous fait accrédi ter l'hypothèse d'une bien meilleure efficacité du traitement quand il est administré très tôt et que les délais de mise en œuvre par rapport au début des signes cliniques sont raccourcis (Tableau I, Fig. 3). Une série prospective de 198 cas récemment publiée en Guyane va dans le même sens en montrant que la présence de signes de dissémination intradermique (papules satellites) multiplie le risque de résistance ou de récurrence après la première cure par 3,5 après apparition par la taille et le nombre de lésions, autres facteurs d'échec (12).

Le fort taux de récurrence de notre série métropolitaine n'est pas expliqué par l'espèce parasitaire en cause puisque dans les 6 cas où l'identification a été possible, il s'agissait de *L. (V) guyanensis*. Cette constatation permet d'écarter dans ce groupe le rôle qu'aurait pu jouer *L. (V) braziliensis* dont la réputation de moindre sensibilité aux sels de pentamidine ne paraît pas surfaite au regard de l'évolution de notre seul patient atteint. Cette observation renforce d'ailleurs l'intérêt épidémiologique de l'identification iso-enzymatique des leishmanies (13).

Sur le plan de la toxicité, les effets indésirables des sels de pentamidine ont été largement décrits. Leur utilisation dans la leishmaniose viscérale a été limitée par leurs effets systémiques à type d'hypotension, d'hypoglycémie et de néphrotoxicité mais avec des doses thérapeutiques bien supérieures à celles employées dans les leishmanioses tégumentaires (9, 14). De la même façon, au cours de la pneumocystose du sida, les effets toxiques sont surveillés pour des posologies importantes avec des cas de troubles du rythme cardiaque parfois létaux, de pancréatite, de diabète secondaire, d'hépatite, d'insuffisance rénale. Deux cas de diabète ont cependant été publiés après traitement de leishmanioses cutanées avec des doses cumulées supérieures ou égales à 2 g de pentamidine-base, l'un au Brésil avec une forme cutanéomuqueuse multitraitée, l'autre en Guyane chez un jeune militaire. Les autres effets secondaires rapportés sont d'exceptionnels cas d'allergie et la survenue fréquente de nausées, céphalées, myalgies, douleurs au point d'injection, goût métallique (3, 7, 9, 10, 14, 15).

Dans notre étude, nous n'avons eu que peu d'effets indésirables signalés par les patients en dehors de la survenue constante de douleurs au point d'injection mais d'intensité très modérée et de quelques « embarras gastriques ». Nous avons attribué ce bon déroulement aux conditions optimales de repos imposées à nos patients.

Les anomalies biologiques que nous avons constatées en sont d'autant plus étonnantes. L'élévation des aminotransférases sériques était attendue. Elle atteignait jusqu'à 6 fois la normale dans une précédente étude réalisée dans le service pour des doses thérapeutiques moindres (protocole fixe de 900 mg répartis en 3 injections) avec une élévation pré-

dominant sur les ASAT qui donnait déjà un profil musculaire à cette cytololyse (16, 17).

L'importance de la myolyse est telle dans notre étude (augmentation des ASAT et CPK jusqu'à 11 et 82 fois la normale respectivement) que l'on peut parler de rhabdomyolyse sévère (CPK supérieures à 5000 UI/l dans 66 % des cas à J2 et 87.5 % des cas à J4) mais non compliquée d'hyperkaliémie ni d'insuffisance rénale organique (18).

La rhabdomyolyse peut rester cliniquement asymptomatique malgré des chiffres de CPK élevés (200 fois la normale), et l'absence de myalgies intenses ou d'une fatigabilité musculaire ce qui était le cas chez nos patients, n'est donc pas un critère de tolérance satisfaisant (19). Aucun cas de myoglobinurie n'a été détecté par le dépistage d'hémoglobinurie à la bandelette urinaire mais cela n'est pas contradictoire car cette anomalie est beaucoup plus transitoire que l'élévation des CPK dont la clearance est très lente (20).

Les 4 patients ayant dépassé 10000 UI/l de CPK étaient asiatiques et 3 d'entre eux ont présenté une hyperglycémie à jeun d'apparition retardée ; cela pourrait poser le problème d'une susceptibilité individuelle. Cependant, c'est le faible poids des sujets qui semble responsable d'une plus grande toxicité au sein de notre population ( $p = 0.01$ ).

On ne retrouve dans la revue de la littérature qu'un seul cas de rhabdomyolyse avec insuffisance rénale aiguë rapporté chez un patient séropositif pour le VIH et aux antécédents de toxicomanie ayant reçu 4 mg/kg/j pendant 7 jours d'iséthionate de pentamidine par voie intraveineuse et n'ayant bénéficié d'aucune autre drogue néphrotoxique (21).

A notre connaissance, notre équipe a été la première à rapporter cet effet adverse (22). Depuis, une équipe strasbourgeoise a observé 2 cas semblables de rhabdomyolyse sévère sous pentamidine chez des patients atteints de leishmaniose tégumentaire au retour de Guyane (23).

Il est probable que cet effet secondaire soit sous-évalué et qu'il soit responsable des cas de fièvre et de myalgies prolongées, des nécroses localisées à type « d'abcès aseptique », des manifestations cliniques et biologiques qualifiées jusque là « d'hépatite », et éventuellement des pancréatites, puisque celles-ci semblent favorisées par l'insuffisance rénale (17), avec, en filigrane, le risque de diabète définitif.

Il ne paraît pas licite que la pentamidine soit éliminée de notre arsenal thérapeutique déjà peu fourni à l'instar de certains hypocholestérolémiants mis récemment à l'index pour le même type d'effet indésirable. Nous devons cependant rester vigilants et attentifs à cette toxicité jusque là méconnue et réévaluer la tolérance de schémas thérapeutiques classiques ou différents.

## Les dérivés stibiés

Les dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA), qui existent sous forme d'antimoniote de méglumine (Glucantime®) et de stibogluconate de sodium (Pentostat®), médicaments anciens dont l'efficacité et la tolérance sont comparables, constituent le traitement de référence recommandé par l'OMS (3, 4). Seul le Glucantime® est commercialisé en France.

La dose recommandée est de 20 mg Sbv/kg/jour/20 jours en IM (sans limitation de dose). Ce traitement est couramment administré en ambulatoire en zone d'endémie. Le suivi est basé sur la clinique, un électrocardiogramme (ECG) tous les trois jours (qui pour certains auteurs ne serait nécessaire que pour des doses plus importantes), et un bilan biologique avant traitement, aux 3<sup>e</sup>, 7<sup>e</sup> et 14<sup>e</sup> jours comprenant l'hémogramme, la numération plaquettaire, le dosage des transaminases (ASAT, ALAT), d'amylase et lipase.

La diminution des doses ou l'arrêt du traitement peuvent s'imposer en cas de stibio-intolérance (nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, diarrhée, myalgies, arthralgies) ou stibio-intoxication : allongement de l'espace QT et/ou inversion de l'onde T avec sous-décalage ST sur l'ECG, amylase supérieure à 3 fois la normale au 3<sup>e</sup> jour ou à 5 fois la normale ensuite, lipase supérieure à 10 fois la normale au 3<sup>e</sup> jour ou à 15 fois ensuite, ASAT et ALAT supérieures à 5 fois la normale. Outre la toxicité cardiaque, pancréatique et hépatique, on peut également observer une atteinte hématologique (anémie généralement modérée, leucopénie parfois marquée, thrombopénie et agranulocytose exceptionnelles) et une phlébite de la veine perfusée en cas d'injection intraveineuse.

Une nouvelle cure est préconisée en l'absence de cicatrisation à 1 mois 1/2 et en cas de récurrence ou d'aggravation.

L'efficacité des DPA dans la cicatrisation de leishmanioses cutanées localisées est également fonction d'une part de l'espèce parasitaire en cause et de la dose cumulative et par injection, et d'autre part de la qualité de la réponse immunitaire de l'hôte.

À la dose recommandée de 20 mg Sbv/kg/jour/20 jours, elle est supérieure à 90 % dans plusieurs essais comparatifs récents bien contrôlés rapportés en Amérique latine au Guatemala (24) et au Belize (25) où domine *L. (V) braziliensis*, en Colombie (26) et au Panama (27) où *L. (V) panamensis* est prévalent. Seule une étude colombienne a montré des résultats très décevants à ces doses avec un taux de guérison de seulement 39 % (28).

Une dose moindre donne des résultats moins bons (1, 12, 23, 24) si l'on excepte trois études, la première menée au Guatemala (*L. (V) braziliensis* et *L. (L) mexicana*) avec 90% d'efficacité d'une cure de 10 jours seulement à 20 mg Sbv/kg/jour (29), la deuxième au Brésil (*L. (V) braziliensis*) avec 84% d'efficacité d'une cure de 30 jours à 5 mg Sbv/kg/jour (30) et la troisième chez des militaires américains ayant séjourné au Panama (*L. (V) panamensis*) avec 100% d'efficacité (sur 19 patients) d'une cure de 10 jours à 20 mg Sbv/kg/jour (31).

Si l'efficacité sur *L. (V) braziliensis*, *L. (L) mexicana* et *L. (V) panamensis* paraît indéniable, elle est moins certaine sur *L. (V) guyanensis*. Une étude récente très intéressante menée au Brésil (32) a comparé deux groupes atteints par *L. (V) braziliensis* (groupe B, zone de Corte de Pedra, Sud de l'Etat de Bahia) et *L. (V) guyanensis* (groupe G, zone de Manaus, Etat d'Amazonie). Le taux de guérison après une première cure de 20 mg Sbv/kg/jour/20 jours en IM ou IV a été nettement inférieur pour le groupe G (26.3 %) que pour le groupe B (50.8 %) avec une significativité ( $p=0.006$ ) per-

sistant après ajustement par les autres facteurs prédictifs d'échec thérapeutique (âge, durée d'évolution, site et nombre des lésions). Cette moindre sensibilité de *L. (V) guyanensis* ne nous engage donc pas à abandonner la pentamidine au profit des DPA en Guyane Française.

L'importance de la réponse immunitaire cellulaire de l'hôte dans la pathogénicité de la maladie est maintenant mieux connue. La production de cytokines pro-inflammatoires déjà augmentée chez les patients atteints de leishmaniose cutanée est démultipliée sous traitement par les DPA : taux d'IL-8 x 20, d'IL-6 x 10, IL-1 bêta et de TNF-alpha x 3 dans une étude turque (33). Ces phénomènes expliquent probablement l'incapacité des DPA administrés précocement devant des lésions débutantes à empêcher la formation d'ulcérations (34). Ils peuvent également être à l'origine d'une moindre efficacité chez les enfants, quelle que soit la durée du protocole, comme dans cette étude colombienne ayant comparé les taux d'efficacité de cures de 10 et 20 jours dans des groupes âgés de moins de 5 ans (11 et 25%), de 5 à 15 ans (67 et 75%) et de plus de 15 ans (81 et 83%) (35). Enfin le caractère bien souvent réfractaire à plusieurs cures de dérivés stibiés des formes cutanées muqueuses (hyper-réactivité TH1-TH2) paraît plus logique. Une perspective très intéressante dans ces cas-là semble être l'association de la pentoxifylline (400 mg *per os* x 3/j/30j) à un traitement antimonial classique. La guérison durable de 9 patients sur 10 dans une série brésilienne semble devoir être rapportée à son activité inhibitrice du facteur nécrosant de tumeur alpha (TNF $\alpha$ ) (36) et cette indication devrait être prochainement validée si l'essai randomisé en double-aveugle mené actuellement dans la région de Bahia s'avère concluant.

## Alternatives thérapeutiques

L'aminosidine sulfate (paromomycine), antibiotique aminoglycosidique proche de la néomycine, administré par voie intraveineuse, a démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans la leishmaniose viscérale mais n'a pas donné pour l'instant, utilisé seule, de résultats convaincants tout au moins sur *L. (V) braziliensis* dans une étude récente. Son efficacité sur d'autres espèces parasitaires reste intéressante à valider compte tenu de son profil de tolérance (analogue aux autres aminosides) et de son faible coût (25).

L'amphotéricine B a souvent été recommandée en seconde ligne pour les leishmanioses viscérales résistantes aux DPA mais leur utilisation était limitée par la toxicité aiguë avec index thérapeutique étroit de la forme libre. La forme liposomale est moins toxique et semble donner des résultats expérimentaux encourageants. Cependant, le seul cas clinique rapporté dans le Nouveau Monde sur une leishmaniose cutanée à *L. (V) braziliensis* au Panama est un échec et aucune étude clinique n'est actuellement en cours (37).

L'allopurinol, inhibiteur du métabolisme des purines, a suscité quelque intérêt en particulier pour une équipe colombienne qui lui trouvait une efficacité supérieure à celle de l'antimoniate de méglumine (28) mais une étude récente randomisée, contre placebo et en double-aveugle dans le même pays a eu des résultats très décevants sur *L. (V) panamensis* (2/3

patients) et *L. (V) braziliensis* (1/3 patients) (26). Il garde peut être sa place en association (38).

L'efficacité du kétoconazole rapportée dans de petites études ouvertes a été confirmée à la dose de 600 mg par jour pendant 28 jours par 2 essais randomisés et contrôlés contre stibogluconate et/ou placebo avec un taux de 76 % au Panama contre *L. (V) panamensis* (27) et de 89 % au Guatemala contre *L. (L) mexicana* (30). La sensibilité de *L. (V) guyanensis* paraît au contraire extrêmement réduite au regard d'une étude réalisée en Guyane Française (39). Dans un essai expérimental, la résistance naturelle de *L. (V) braziliensis* semble diminuer in vitro en présence de terbinafine ce qui permet d'envisager des schémas thérapeutiques associant ces deux molécules dont l'hépatotoxicité serait moindre (14). En revanche, l'itraconazole s'est révélé inefficace en Colombie dans la seule étude randomisée disponible (4). Quant au fluconazole, son efficacité sur *L. major* n'a pas suscité d'étude clinique dans le Nouveau Monde (40).

La disulone dont quelques essais ont montré l'intérêt en Inde a nettement déçu dans une petite étude menée en Colombie (41).

## Perspectives thérapeutiques

### • Voie de l'immunothérapie

L'immunochimiothérapie est probablement la voie thérapeutique la plus séduisante de ces dix dernières années sur le plan physiopathologique. Plusieurs études ont déjà mis en évidence la capacité de l'interféron  $\gamma$  à activer les macrophages pour tuer les leishmanies intracellulaires. Il a été employé avec succès en association aux DPA dans des leishmanioses cutanées étendues résistant aux dérivés stibiés utilisés seuls mais avec des effets indésirables notables (fièvre, syndrome pseudo-grippal) (14). Il a également été récemment testé au Mexique avec succès sur des leishmanioses cutanées diffuses touchant des patients infectés par *L. (L) mexicana* sous la forme d'une polychimiothérapie associant la pentamidine et l'allopurinol à l'interféron  $\gamma$  recombinant (38). C'est très probablement par le biais d'une telle production d'interféron  $\gamma$  que les vaccins mis au point par une équipe brésilienne à partir de formes promastigotes de leishmanies tuées se révèlent relativement efficaces en prophylaxie (50% de protection) mais surtout en thérapeutique. Leur utilisation en monothérapie a été concluante (taux de guérison de 76 % en intramusculaire et 95 % en sous cutané) mais au prix d'un doublement du temps de traitement par rapport à une cure standard de DPA. En association, ces vaccins ont permis une guérison plus rapide avec une réduction importante des doses quotidiennes et totales de DPA et ainsi de la toxicité et du coût de ce traitement (42-44).

La vaccination constitue de toute manière un axe très prometteur exploré par plusieurs pays d'Amérique Latine comme ce large essai randomisé contrôlé en double aveugle conduit en Equateur auprès d'enfants vivant en zone rurale. Le vaccin, préparé à partir d'un mélange de formes promastigotes tuées couplé au BCG, a conféré à 72.9 % des sujets concernés une protection encore efficace au bout d'un an après seulement deux injections (résultats très significatifs par rapport au groupe contrôle n'ayant reçu que 2 injections de BCG) (45, 46).

### • Apparition d'un nouveau traitement oral

La miltefosine (hexadecylphosphocholine), développée initialement en tant qu'agent anti-tumoral, a montré son efficacité et sa bonne tolérance dans la leishmaniose viscérale depuis 1999, largement confirmée depuis (47). Elle constitue de fait le premier traitement oral disponible dans le traitement des leishmanioses cutanées qui soit réellement prometteur au regard d'un essai de phases I/II sur 72 militaires colombiens atteints de leishmaniose cutanée localisée. La guérison a été obtenue au bout de 3 à 4 semaines de traitement dans 66 à 94 % des cas selon la dose reçue (50 à 150 mg/j), au prix d'effets indésirables (également dose-dépendants) à type de sensations vertigineuses notées par 40% des patients. Le meilleur index thérapeutique semble correspondre à une dose de 2.25 mg/kg/j pendant 3 à 4 semaines (48). Cet essai conforte la constatation antérieure d'une efficacité de la miltefosine en topique sur des lésions expérimentales de leishmaniose cutanée (49).

### • Place des traitements topiques

Certains auteurs remettent en question le dogme concernant l'absence de place à accorder aux traitements locaux dans les leishmanioses tégumentaires du Nouveau Monde. Leurs arguments sont une efficacité très incomplète des traitements systémiques actuellement disponibles couplée à une toxicité non négligeable et un coût financier souvent difficile à supporter dans les zones d'endémie.

De nombreuses formulations topiques ont été récemment expérimentées (à base d'aminosides, de plantes, ...) dans des essais ouverts le plus souvent non contrôlés. Seule la paramomycine (PM) a vraiment fait l'objet de plusieurs essais comparatifs aux résultats contradictoires (50). Son efficacité sur les infections dues à *Leishmania major* a été démontrée depuis près de 20 ans par El On (51) à travers ses travaux expérimentaux et surtout un essai randomisé en double aveugle contre placebo avec un taux de guérison de 74% (contre 27% pour le groupe placebo). Dans le Nouveau Monde, le premier essai clinique a été réalisé en Equateur et rapportait en 1994 un taux de guérison de 85 % (52). Il s'agissait d'une étude non contrôlée dont les résultats encourageants ont été contredits 4 ans plus tard par une étude colombienne contrôlée contre placebo (53). Cependant, l'espoir renaît avec un essai récent randomisé en double aveugle et contre placebo au Guatemala (54) qui a inclus 35 patients traités avec succès (guérison à 1 an: 85.7 %) par une pommade formulée à 15 % de PM et 12 % de chlorure de méthyle benzethonium (CMB). Un essai concluant a également concerné des cas de leishmaniose cutanée avec présence de signes de dissémination en complément d'une cure de DPA classique (53).

Les auteurs rapportent des effets indésirables strictement locaux à type de irritation voire d'intolérance (brûlures, prurit, vésicules) le plus souvent en rapport avec le taux de CMB (surfactant cationique utilisé comme désinfectant entre 0.1 et 0.2 %). Les formulations de paramomycine moins dosées en MCB ou utilisant d'autres agents de pénétration comme l'urée à 10 % sont mieux tolérées mais souvent moins

efficaces, le MCB étant doté d'une activité anti-leishmanienne qui lui est propre (50, 51).

Deux autres aminoglycosides, kanamycine et gentamycine, ont montré quelque activité dans des formulations à base de CMB alors que néomycine, amikacine et tobramycine n'étaient pas actives (50, 51). Une formulation (WR-279396) à base de plusieurs aminosides (15% PM + 0.5% gentamycine + 10 surfactants) a permis dans un essai expérimental de phase 2 d'obtenir une accélération significative de la guérison de lésions dues à *L (V) panamensis* (55) mais pas d'obtenir une différence significative en terme de guérison par rapport au placebo. Les résultats expérimentaux de cette association comparativement aux formulations PM-CMB semblent pourtant montrer une efficacité meilleure sur *L (V) panamensis* et *L (L) amazonensis*, et équivalente sur *L major* et *L (L) mexicana*. Si la tolérance clinique est bien meilleure, la comparaison de ces 2 formulations *in vivo* resterait à l'avantage de PM-CMB avec 90% de guérisons contre 65% pour PM-gentamycine dans un essai non publié de la même équipe en Colombie sur 45 patients (52,55).

L'amphotéricine B liposomale est aussi à l'origine de formulations topiques (solutions alcooliques à partir d'Amphocil® ou Abelset®) qui n'ont été testées que dans l'Ancien Monde (56).

La miltefosine est disponible en une forme topique commercialisée dans 22 pays sous le nom de MilteX® comme agent antitumoral sur les métastases cutanées d'adénocarcinome mammaire ou de mélanome (57). Cependant, l'efficacité par voie cutanée de la molécule n'a pas été retrouvée dans 2 essais cliniques menés en Syrie et en Colombie contrairement à des essais expérimentaux prometteurs (49, 50).

D'autres approches résultent des progrès réalisés dans la compréhension des phénomènes immuno-pathologiques comme l'utilisation de « donneurs de NO (monoxyde d'azote) ». La génération de NO est en effet un des mécanismes majeurs par lesquels les macrophages activés parviennent à tuer les leishmanies intracellulaires. L'utilisation d'une crème à base de S-nitro-acétylpénicillamine a permis des améliorations cliniques dans un essai sur 16 patients en Equateur (58).

L'imiquimod, (Aldar®) comme son analogue le risiquimod, est un immunomodulateur utilisé dans le traitement des condylomes génitaux qui a montré sa faculté à stimuler la synthèse de NO *in vitro* et à activer les macrophages contre les leishmanies. Il n'a jamais été utilisé seul mais a permis en association aux DPA de guérir 12 patients qui résistaient aux cures de DPA classiques dans un essai ouvert (59).

De nombreux autres topiques sont à l'étude, mais le plus souvent au stade expérimental et essentiellement dans l'Ancien Monde : dotrimazole, miconazole, terbinafine, itraconazole, chlorpromazine, amitryptiline, trifluralin (herbicide), extraits de plantes (licochalcone A). La recherche doit s'intéresser également aux différents moyens d'améliorer les formulations déjà disponibles en terme d'augmentation de l'absorption cutanée, le choix du véhicule apparaissant aussi essentiel que celui du principe actif. L'utilisation d'éventuelles méthodes physiques comme l'ionophorèse ou les ultra-sons est assez séduisante sur le principe, beaucoup moins sur le coût (50).

## La paromomycine topique : un traitement idéal pour le militaire français en Guyane?

L'utilisation d'un topique à base de PM 15 % -CMB 12 % nous semble particulièrement intéressante pour des militaires en mission d'exercice: comment imaginer en effet traitement plus précoce qu'un tube de pommade emporté par le militaire lui-même avant son départ dans la forêt guyanaise. Toute lésion cutanée suspecte car ulcéro/croûteuse/nodulaire indolore non prurigineuse et survenant après un séjour en forêt pourrait même bénéficier d'un traitement présomptif au stade où la lésion débutante ne présente aucun signe de dissémination intradermique. Si elle est adoptée, cette nouvelle stratégie de traitement sera-t-elle à l'origine dans 15 ou 20 ans d'une augmentation des formes cutanéomuqueuses ?

Le cas de la Guyane Française (moins de 5% de formes à *L (V) braziliensis*) se rapproche de celui du Guatemala (prédominance *L (V) panamensis* 75% et *L (L) mexicanensis* 25%) où les formes cutanéomuqueuses restent rares. Il reste bien sûr à savoir si la sensibilité de *L (V) guyanensis* à la PM rejoint celle de *L (V) panamensis*.

Le seul cas d'infection à *L. braziliensis braziliensis* identifié dans notre série a eu une évolution très particulière car le patient avait présenté des signes initiaux de dissémination hématogène et a nécessité, outre 2 cures de Pentacarinat®, 3 séries d'infiltrations de Glucantime® *in situ* avant de « guérir ». Cette réponse extrêmement lente nous fait redouter un caractère non définitif de sa guérison apparente et la survenue possible dans 15 à 30 ans d'une forme cutanéomuqueuse et ce, malgré l'utilisation d'un traitement systémique (2).

Recourir à un tel traitement topique dans les armées semble donc tout à fait pertinent mais ne peut se concevoir pour des lésions débutantes sans signes de dissémination intradermique et dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle et contre placebo.

---

## CONCLUSION

---

Les dérivés pentavalents de l'antimoine restent la référence pour l'OMS malgré la lourdeur du protocole thérapeutique. Certaines équipes désavouent depuis longtemps l'usage de l'iséthionate de pentamidine dans cette indication par le risque de diabète induit, pourtant exceptionnel, mais l'on ne peut nier l'efficacité de cette molécule sur certaines espèces de leishmanies, sa simplicité d'emploi et son moindre coût. Au vu des résultats de notre étude, il nous paraît cependant licite en pratique d'évaluer de façon systématique le niveau de cette rhabdomyolyse et sa corrélation éventuelle à l'importance de la dose injectée. Une surveillance biologique des enzymes musculaires, du ionogramme sanguin et de la fonction rénale lors du traitement s'impose autant que le contrôle de la tolérance glucidique à distance de celui-ci. Les mesures préventives doivent comprendre une hydratation suffisante et un repos physique prolongé après le traitement afin de limiter le risque d'une rhabdomyolyse d'effort. Un schéma d'administration plus étalé pourrait s'avérer moins toxique et



le mode d'injection pourrait être remis en cause au profit de la voie intraveineuse.

Parallèlement, la moins bonne efficacité du même traitement dans notre étude rapportée à l'expérience du service de Dermatologie du centre hospitalier de Cayenne et à celle des médecins militaires en poste en Guyane Française paraît expliquée par un délai nettement plus court dans le dépistage, la consultation et la mise en œuvre de la première cure. De meilleurs résultats thérapeutiques seront donc peut-être obtenus non pas sur l'augmentation des doses mais sur une plus grande précocité du traitement. Celle-ci sera rendue possible par une sensibilisation des personnes exposées au risque leishmanien, non seulement aux mesures de lutte anti-vectorielle mais aussi à l'intérêt du dépistage précoce d'une lésion débûtante très souvent non ulcérée, croûteuse, papuleuse ou nodulaire et exempte de signes de dissémination intradermique. Dès lors, un traitement topique comme la paromomycine pourrait trouver sa place.

Quant aux résultats qui découleront de ces études, il nous faudra pour en juger attendre une nouvelle épidémie...

## REFERENCES

- 1 - LIGHTBURNE MEYNARD JB, MORAND JJ *et Coll* - Surveillance épidémiologique des leishmanioses tégumentaires en Guyane. Synthèse de données militaires sur 10 ans. *Med Trop* 2002; **62** : 545-553.
- 2 - LIGHTBURNE E, MORAND JJ, GARNOTEL E *et Coll* - Panorama clinique des leishmanioses tégumentaires du nouveau Monde. *Med Trop* 2002; **62** : 637-656.
- 3 - BUFFET P, CAUMES E, GENTILINI M - Traitement des leishmanioses cutanées localisées. *Ann Dermatol Venereol* 1994; **121** : 503-511.
- 4 - SOTO-MANCIPE J, GROGL M, BERMAN J - Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis* 1993; **16** : 417-425.
- 5 - SOTO-MANCIPE J, BUFFET P, GROGL M, BERMAN J - Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Med Hyg* 1994; **50** : 107-111.
- 6 - LAI A FAT EJ, VREDE MA, SOETOSENOJO RM, LAI A FAT RF - Pentamidine, the drug of choice for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Surinam. *Int J Dermatol* 2002; **41** : 796-800.
- 7 - LOW-A-CHEER, ROSE P, RIDLEY D - An outbreak of cutaneous leishmaniasis in Guyana : epidemiology, clinical and laboratory aspects. *Ann Trop Med Parasitol* 1983; **77** : 255-260.
- 8 - TALHARI S, GOMES SARDINHA JC, MENDES SCHETTINI AP, ARIAS J, NAIFF RD - Tratamento da leishmaniose tegumentar americana. Resultados preliminares com a pentamidina. *An Bras Dermatol* 1985; **60** : 361-364.
- 9 - PRADINAUD R, SERVANS G, SAINTE-MARIE D *et Coll* - Bilan de 10 années de traitement de la leishmaniose tégumentaire par la pentamidine en Guyane Française : à propos de 1025 cas. *Nouv Dermatol* 1991; **10** : 456-461.
- 10 - PRADINAUD R - Le traitement de la leishmaniose tégumentaire par la pentamidine en Guyane Française. *Med Trop* 1994; **54** : 418-22.
- 11 - PRADINAUD R - Comment traiter une leishmaniose cutanée avec l'iséthionate de pentamidine ? *Nouv Dermatol* 1999; **18** : 352.
- 12 - NACHER M, CARME B, SAINTE-MARIE D *et Coll* - Influence of clinical presentation on the efficacy of a short course pentamidine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol* 2001; **95** : 331-336.
- 13 - PRATLONG F, MARTINI A, LAMBERT M *et Coll* - Intérêt de la culture et de l'identification isoenzymatique des leishmanies dans le diagnostic et l'épidémiologie des leishmanioses. *Medecine et Armees* 1994; **22** : 61-65.
- 14 - MOSKOWITZ PF, KURBAN AK - Treatment of cutaneous leishmaniasis : Retrospectives and advances for the 21st century. *Clin Dermatol* 1999; **17** : 305-315.
- 15 - DEDET JP - Cutaneous leishmaniasis in French Guiana : a review. *Am J Trop Med Hyg* 1990; **43** : 25-28.
- 16 - LARRIVIERE-CHOU C, ARMINGAUD P, BRANQUET D *et Coll* - Résurgences de leishmaniose cutanée après traitement en Guyane : prise en charge thérapeutique à propos de 15 observations. *Nouv Dermatol* 1996; **15** : 530-532.
- 17 - SANDS M, KRON MA, BROWN RN - Pentamidine : a review. *Rev Infect Dis* 1985; **7** : 625-634.
- 18 - VEENSTRA J, SMIT WM, KREDIET RT, ARISZ L - Relationship between elevated creatine phosphokinase and the clinical spectrum of rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; **9** : 637-641.
- 19 - CHICHMANIAN RM, MIGNOT G, SPREUX A - Rhabdomyolyses médicamenteuses. *Ann Med Int* 1991; **142** : 587-591.
- 20 - GABOW PA, KAEHNY WD, KELLEHER SP - The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; **61** : 141-152.
- 21 - SENSACOVIC JW, SUAREZ M, PEREZ G *et Coll* - Pentamidine treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Association with acute renal failure and myoglobinuria. *Arch Intern Med* 1985; **145** : 2247.
- 22 - LIGHTBURN E, MORAND J-J, PAGES F *et Coll* - Leishmaniose tégumentaire du Nouveau Monde : 37 observations en milieu militaire au retour de Guyane Française en 1999. *Nouv Dermatol* 2000; **19** : 389-394.
- 23 - LIEBER-MBOMEYO A, LIPSKER D, MILEA M, HEID E - Rhabdomyolyse induite par l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat) lors du traitement d'une leishmaniose cutanée : 2 cas. *Ann Derm Venereol* 2002; **129** : 50-2.
- 24 - NAVIN T, ARANA B, ARANA F, *et coll.* - Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992; **165** : 528-534.
- 25 - HEPBURN N, TIDMAN M, HUNTER J - Aminosidine (paromomycine) versus sodium stibogluconate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *Trans Soc R Trop Med Hyg* 1994; **88** : 700-703.
- 26 - VELEZ I, AGUDELO S, HENDRICKX E, *et coll.* - Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Colombian cutaneous leishmaniasis : a randomized, controlled triad. *Ann Intern Med* 1997; **126** : 232-236.
- 27 - SAENZ R, PAZ H, BERMAN J - Efficacy of Ketoconazole against *Leishmania braziliensis panamensis* cutaneous leishmaniasis. *Am J Med* 1990; **89** : 147-155.
- 28 - MARTINEZ S, GONZALES M, VERNAZA M - Treatment of cutaneous leishmaniasis with allopurinol and stibogluconate. *Clin Infect Dis* 1997; **126** : 232-236.
- 29 - ARANA B, NAVIN T, ARANA F, *et coll.* - Efficacy of a short course (10 days) of high-dose meglumine antimoniate with or without interferon- $\gamma$  in treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Clin Infect Dis* 1994; **18** : 381-384.
- 30 - OLIVEIRA-NETO M, SCHUBACH A, MATTOS M *et Coll* - A low dose antimony treatment in 159 patients with American cutaneous leishmaniasis : extensive follow-up studies (up to 10 years). *Am J Trop Med Hyg* 1997; **57** : 651-655.
- 31 - WORTMANN G, MILLER RS, OSTER C *et Coll* - A randomized, double-blind study of the efficacy of a 10- or 20-day course of sodium stibogluconate for treatment of cutaneous leishmaniasis in United States military personnel. *Clin Infect Dis* 2002; **35** : 261-267.
- 32 - ROMERO GA, GUERRA MV, PAES MG, MACEDO VO - Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil : therapeutic response to meglumine antimoniate. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **65** : 456-65.

- 33 - KOCYIGIT A, GUR S, GUREL M *et Coll* - Antimonial therapy induces circulating proinflammatory cytokines in patients with cutaneous leishmaniasis. *Infect Immun* 2002; **70** : 6589-91.
- 34 - MACHADO P, ARAUJO C, DA SILVA AT *et Coll* - Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. *Clin Infect Dis* 2002; **34** : 69-73.
- 35 - PALACIOS R, OSORIO LE, GRAJALEW LF, OCHOA MT - Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to species. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **64** : 187-193.
- 36 - LESSA HA, MACHADO P, LIMA F *et Coll* - Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **65** : 87-89.
- 37 - WARTMAN G, FRASER S, ARONSON N *et Coll* - Failure of amphotericin B lipid complex in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1998; **26** : 1006-1007.
- 38 - BECKER I, VOLKOW P, VELASCO-CASTREJON O *et Coll* - The efficacy of pentamidine combined with allopurinol and immunotherapy for the treatment of patients with diffuse cutaneous leishmaniasis. *Parasitol Res* 1999; **85** : 165-70.
- 39 - DEDET JP, PAPET P, ESTERRE P *et Coll* - Echec du kétoconazole dans le traitement de la leishmaniose cutanée à *Leishmania braziliensis guyanensis* en Guyane Française. *Médecine Mal Infect* 1987; **1** : 4-8.
- 40 - ALRAJHI AA, IBRAHIM EA, DE VOL EB *et Coll* - Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002; **346** : 891-895.
- 41 - OSORIO L, PALACIOS R, CHICA M, OCHOA M - Treatment of leishmaniasis in Colombia with dapsone. *Lancet* 1998; **351** : 498-499.
- 42 - GENARO O, TOLEDO VP, DA COSTA CA *et Coll* - Vaccine for prophylaxis and immunotherapy. *Brazil Clin Dermatol* 1996; **14** : 503-512.
- 43 - MAYRINK W, PINTO J, DA COSTA CA *et Coll* - Evaluation of the potency and stability of a candidate vaccine against American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1999; **61** : 294-295.
- 44 - MACHADO-PINTO J, PINTO J, DA COSTA CA *et Coll* - Immunotherapy for cutaneous leishmaniasis : a controlled trial using killed *Leishmania (Leishmania) amazonensis* vaccine plus antimonial. *Int J Dermatol* 2002; **41** : 73-78.
- 45 - ARMIJOS RX, WEIGEL MM, AVILES H *et Coll* - Field trial of a vaccine against New World cutaneous leishmaniasis in an at-risk child population : safety, immunogenicity, and efficacy during the first 12 months of follow-up. *J Infect Dis* 1998; **177** : 1352-1357.
- 46 - VELEZ ID, DEL PILAR AGUDELO S, ARBELAEZ MP *et Coll* - Safety and immunogenicity of a killed *Leishmania (L.) amazonensis* vaccine against cutaneous leishmaniasis in Colombia : a randomized controlled trial. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000; **94** : 698-703.
- 47 - SUNDAR S, JHA TK, THAKUR CP, ENGEL J *et Coll* - Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002; **347** : 1739-1746.
- 48 - SOTO J, TOLEDO J, GUTIERREZ P *et Coll* - Treatment of American Cutaneous Leishmaniasis with Miltefosine, an Oral Agent. *Clin Infect Dis* 2001; **33** : 57-61.
- 49 - SCHMIDT-OTT R, KLENNER T, OVERATH P, AEBISCHER T - Topical treatment with hexadecylphosphocholine (Miltefosine) efficiently reduces parasite burden in experimental cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; **93** : 85-90.
- 50 - GAMIER T, CROFT SL - Topical treatment for cutaneous leishmaniasis. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; **3** : 538-544.
- 51 - EL-ON J, HALEVY S, GRUNWALD MH, WEINRAUCH L - Topical treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* : a double-blind control study. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27** : 227-231.
- 52 - KRAUSE G, KROEGER A - Topical treatment of American cutaneous leishmaniasis with paromomycin and methylbenzethonium chloride : a clinical study under field conditions in Ecuador. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; **88** : 92-94.
- 53 - SOTO J, FUYA P, HERRERA R, BERMAN J - Topical paromomycin methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimonate as treatment for American cutaneous leishmaniasis : controlled study. *Clin Infect Dis* 1998; **26** : 56-58.
- 54 - ARANA BA, MENDOZA CE, RIZZO NR, KROEGER A - Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 2001; **65** : 466-470.
- 55 - SOTO JM, TOLEDO JT, GUTIERREZ P *et Coll* - Treatment of cutaneous leishmaniasis with a topical antileishmanial drug (WR279396) : phase 2 pilot study. *Am J Trop Med Hyg* 2002; **66** : 147-151.
- 56 - VARDY D, BARENHOLZ Y, NAFTOLIEV N *et Coll* - Efficacious topical treatment for human cutaneous leishmaniasis with ethanolic lipid amphotericin B. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; **95** : 184-6.
- 57 - CLIVE S, LEONARD RC - Miltefosine in recurrent cutaneous breast cancer. *Lancet* 1997; **349** : 621-622.
- 58 - LOPEZ-JARAMILLO P, RUANO C, RIVERA J *et Coll* - Treatment of cutaneous leishmaniasis with nitric oxide donor. *Lancet* 1998; **351** : 1176-1177.
- 59 - AREVALO I, WARD B, MILLER R *et Coll* - Successful treatment of drug-resistant cutaneous leishmaniasis in humans by use of imiquimod, an immunomodulator. *Clin Infect Dis* 2001; **33** : 1847-1851.