

## Traitement des leishmanioses en France : proposition d'un référentiel consensuel

Pierre A. Buffet<sup>1,6,10</sup>, Éric Rosenthal<sup>2,10</sup>, Jean-Pierre Gangneux<sup>3</sup>, Edward Lightburne<sup>4</sup>, Pierre Couppié<sup>5</sup>, Gloria Morizot<sup>6</sup>, Laurence Lachaud<sup>7</sup>, Pierre Marty<sup>8</sup>, Jean-Pierre Dedet<sup>9</sup>

1. Université Paris 6, UMR945 47, hôpital Pitié-Salpêtrière, service de parasitologie-mycologie, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France
2. Université de Nice Sophia-Antipolis, CHU de Nice, service de médecine interne, 06000 Nice, France
3. Université Rennes 1, CHU de Rennes, EA 4427 SeRAIC, laboratoire de parasitologie-mycologie, 35000 Rennes, France
4. Hôpital d'instruction des armées Laveran, service de dermatologie, 13013 Marseille, France
5. Université des Antilles et de la Guyane, centre hospitalier de Cayenne, service de dermatologie, 97306 Cayenne, France
6. Institut Pasteur, département de parasitologie, 75015 Paris, France
7. Université Montpellier 1, Centre national de référence des *Leishmania*, laboratoire de parasitologie, CHU de Nîmes, 30006 Nîmes, France
8. Université de Nice Sophia-Antipolis, CHU de Nice, hôpital de l'Archet, Inserm U 895, service de parasitologie-mycologie, BP 3079 06 202 Nice cedex 3, France
9. Université Montpellier 1, CHU de Montpellier, Centre national de référence des *Leishmania*, 34000 Montpellier, France

### Correspondance :

Pierre A Buffet, Université Paris 6, hôpital Pitié-Salpêtrière, UMR945, service de parasitologie-mycologie, Institut Pasteur, département de parasitologie, 47, boulevard de l'hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.  
pierre.buffet@psl.aphp.fr

Disponible sur internet le :  
23 novembre 2010

### ■ Key points

#### Therapy of leishmaniasis in France: Consensus on proposed guidelines

*Because it relies on potentially toxic, difficult-to-handle, or expensive compounds the therapy of leishmaniasis is still a complex issue in 2010, especially for visceral leishmaniasis in immuno-suppressed subjects, or in patients with cutaneous and mucosal involvement. This induces a wide diversity of observed therapeutic practices, some being sub-optimal.*

*The Société de Pathologie Exotique organised a meeting dedicated to the therapy of leishmaniasis in France that led to the first consensus on therapeutic guidelines.*

### ■ Points essentiels

Basé sur des produits potentiellement toxiques, peu maniables ou coûteux, le traitement des leishmanioses reste de prescription complexe en 2010, en particulier pour la forme viscérale de l'immunodéprimé, et pour les formes cutanées ou muqueuses. Cette complexité induit une grande diversité de prescriptions, certaines n'étant pas optimales.

La Société de pathologie exotique a consacré une séance au traitement des leishmanioses en France, au cours de laquelle a été proposé un premier référentiel consensuel.

L'amphotéricine B liposomale est indiquée en première intention dans la leishmaniose viscérale de l'immunocompétent (20 mg/kg cumulés) comme de l'immunodéprimé (30–40 mg/kg cumulés).

<sup>10</sup> Co-premiers auteurs.

**Liposomal amphotericin B** is the first-line option for visceral leishmaniasis both in immunocompetent, and immunosuppressed patients (cumulated doses of 20 mg/kg and 30–40 mg/kg, respectively).

**Secondary prophylaxis with either liposomal amphotericin B, pentamidine or meglumine antimoniate** is proposed to patients with heavy immunosuppression until immunity has been restored for at least 6 months.

While the efficacy of new topical formulations of paromomycin is being tested, patients with **Old World cutaneous leishmaniasis** may be left untreated, or be administered a combination of superficial cryotherapy plus intralésionnel antimony, or even – in complex situations – receive systemic therapy.

The efficacy of a short course of **pentamidine** (*L. guyanensis*/*L. panamensis*) and a 20-day schedule of **meglumine antimoniate** (*L. braziliensis*) is solidly established. However, in well-defined situations, **local therapy** of **New World cutaneous leishmaniasis** is now considered acceptable.

**P**arasites essentiellement zoonotiques, les *Leishmania* affectent de très nombreuses espèces de mammifères, dont l'homme, auxquelles elles sont transmises par la piqûre infectante d'un insecte vecteur, le phlébotome. Les leishmanioses représentent un groupe de maladies, les leishmanioses viscérales (LV), cutanées (LC) ou muqueuses (LM), qui sévissent sur quatre continents et affectent la santé des populations de 88 pays du monde. Leur aire géographique circumterrestre est globalement intertropicale, mais avec un fort débord sur les zones tempérées du sud de l'Europe, d'Afrique du Nord, d'Asie ou d'Amérique [1].

À l'échelle mondiale, la leishmaniose viscérale à *Leishmania donovani* (sous-continent indien et Afrique de l'Est) est au moins 100 fois plus fréquente que la leishmaniose viscérale à *L. infantum* (Bassin méditerranéen, Moyen Orient, Nordeste brésilien, et sporadiquement en Asie, en Afrique et dans le reste de l'Amérique latine). Les espèces responsables de leishmanioses cutanées sont les plus nombreuses. Leurs aires de répartition, qui se recouvrent peu en Europe, Asie et Afrique, sont en revanche très intriquées en Amérique latine [1].

## Leishmanioses en France

La France métropolitaine est une zone endémique de leishmaniose à *Leishmania infantum*, espèce dont le chien est le réservoir principal [2,3]. Les formes cliniques autochtones observées dans le sud de la France sont principalement viscérales (environ 20 cas par an), plus rarement cutanées, exceptionnellement muqueuses (<http://www.parasitologie.univ-montp1.fr/cnr12.htm>). Les praticiens français sont également confrontés à des cas d'importation, principalement de leishmaniose cutanée à *L. major* chez les migrants venant

**Une prophylaxie secondaire par amphotéricine B liposomale, pentamidine ou antimoniate de méglumine** est proposée aux patients fortement immunodéprimés, et maintenue 6 mois après restauration immunitaire.

En attendant la confirmation d'efficacité de nouvelles formulations de paromomycine topique, la **leishmaniose cutanée de l'Ancien-Monde** relève de l'abstention, ou de l'association de cryothérapie superficielle et d'injections intralésionnelles d'antimoniate de méglumine, voire – en cas de situation complexe – d'un traitement systémique.

L'efficacité de la **pentamidine** en cure courte (*L. guyanensis*/*L. panamensis*) et de l'**antimoniate de méglumine** sur 20 jours (*L. braziliensis*) est bien établie. Toutefois, dans certaines situations, le traitement local de la **leishmaniose cutanée du Nouveau-Monde** peut être envisagé.

d'Afrique du Nord et d'Afrique sud-saharienne [4,5], ou des espèces américaines en Guyane, principalement dues à *L. guyanensis*, plus rarement à *L. braziliensis*, exceptionnellement à *L. amazonensis* (<http://www.parasitologie.univ-montp1.fr/cnr12.htm>).

En Guyane française, sévit la leishmaniose cutanée pouvant être dues à cinq espèces distinctes [6] : *L. guyanensis*, *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. lainsoni* et *L. naiffi*. Les deux premières ont un impact clinique important, la première en raison de sa fréquence, la seconde en raison de sa gravité potentielle (atteinte muqueuse secondaire possible).

## Traitement des leishmanioses : état de la question

La prescription d'un traitement anti-leishmanien reste complexe en 2010. Les produits disponibles sont peu nombreux, souvent anciens, fréquemment toxiques (*tableau I*) et pour certains, coûteux. Par ailleurs, la stratégie thérapeutique comprend non seulement le choix d'une molécule mais se base également sur la présentation clinique de la maladie, le terrain sous-jacent [7], et l'espèce infectante présumée (du fait d'une sensibilité variable des différentes espèces de *Leishmania* aux agents anti-leishmaniens) [8]. Les médicaments anti-leishmaniens classiques, dérivés pentavalents de l'antimoine : antimoniate de méglumine, (Glucantime®) et stibogluconate de sodium (Pentostam disponible uniquement dans les pays anglophones), sels de pentamidine, amphotéricine B désoxycholate (Fungizone®) et paromomycine, sont de maniement délicat. Les effets indésirables sont nombreux et peuvent être sévères (*tableau I*) [9–16]. Les toxicités rénale de l'amphotéricine B désoxycholate et de la paromomycine, cardiaque et hépatique des dérivés de l'antimoine, pancréatique de la pentamidine sont les principaux

TABLEAU I

Anti-leishmaniens utilisables en France et principaux effets secondaires en cas d'administration systémique

Famille	Molécule	Spécialité	Cible d'action	Principaux effets secondaires <sup>a</sup>
Polyène	Amphotéricine B désoxycholate	Fungizone <sup>®</sup>	Altération membranaire par fixation à l'ergostérol	Toxicité rénale (Fungizone <sup>®</sup> >> AmBisome <sup>®</sup> ), hypokaliémie, fièvre, frissons, nausées, vomissements
	Amphotéricine B liposomale	AmBisome <sup>®</sup>		
Dérivé pentavalent de l'antimoine	Antimoniote de méglumine	Glucantime <sup>®</sup>	Synthèse de l'ATP lors des métabolismes bioénergétiques (glycolyse, métabolisme des acides gras)	Toxicités cardiaque, hématologique, hépatique et rénale, asthénie, anorexie, céphalées, nausées, vomissements, myalgies, arthralgies, DRESS <sup>b</sup>
Hexadecyl-phosphocholine <sup>a</sup>	Miltéfosine	Impavido <sup>®</sup>	Cytostatique	Tératogénicité, diarrhées (50 % des cas), nausées, vomissements, intolérances rénale ou hépatique
Diamidine	Iséthionate de pentamidine	Pentacarinat <sup>®</sup>	Synthèse de l'ADN	Toxicités rénale et hématologique, troubles du métabolisme glucidique (hypoglycémie jusqu'au diabète définitif) et troubles électrocardiographiques
Azole	Fluconazole	Triflucan <sup>®</sup>	Synthèse de l'ergostérol	Bonne tolérance générale, nausées, flatulences, douleurs abdominales, diarrhées, rashes
Anti-ischémique et anti-TNF	Pentoxifylline	Torental <sup>®</sup>	Anti-TNF $\alpha$	Troubles digestifs (rares) Allergie, flush, hypotension

<sup>a</sup> Principaux effets secondaires en cas d'administration systémique.

<sup>b</sup> DRESS : Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).

facteurs limitant leur usage. De plus leur administration se fait exclusivement par voie parentérale, voire exclusivement (amphotéricine B) ou préférentiellement (pentamidine) intraveineuse en perfusion lente [17]. Ceci ajoute donc des contraintes logistiques à un profil de tolérance médiocre. Enfin, la tolérance locale des injections intramusculaires de dérivés de l'antimoine est inversement corrélée au volume injecté qui est important (17,5 mL d'antimoniote de méglumine pour un adulte de 75 kg). Malgré tous ces inconvénients, le traitement des leishmanioses a néanmoins été dominé au xx<sup>e</sup> siècle par les dérivés de l'antimoine, encore prescrits en première intention dans plusieurs formes de leishmaniose (tableau II).

Depuis plusieurs années, des progrès ont été enregistrés dans la prise en charge thérapeutique des leishmanioses. L'épidémie de co-infections *Leishmania*-virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en Europe, puis en Afrique de l'Est [18], et l'apparition des résistances aux dérivés de l'antimoine en Inde, ont contribué à l'utilisation grandissante de l'amphotéricine B dans la leishmaniose viscérale [19]. Le développement de formulations lipidiques d'amphotéricine B (liposomes ou complexes lipidiques) en ont amélioré le rapport bénéfice-risque. L'amphotéricine B liposomale (AmBisome<sup>®</sup>) est bien tolérée et a une pharmacocinétique et une diffusion qui permettent de raccourcir la durée d'administration [20,21]. La

miltéfosine, premier anti-leishmanien oral [11,22], est très efficace dans le traitement de la LV en Inde, où elle est prescrite en première intention dans certaines zones [23]. La paromomycine (ou aminosidine sulfate) parentérale est tout aussi efficace en monothérapie (par voie intramusculaire ou intraveineuse) et son usage se répand en Inde [24], où elle bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché depuis 2006. La pentamidine, efficace dans la LV uniquement à fortes doses, n'est plus utilisée du fait de sa toxicité. À faibles doses, elle reste une option raisonnable dans certaines formes de LC [25] ou en prophylaxie secondaire de la LV de l'immunodéprimé [26].

Les médicaments de référence et les nouveaux anti-leishmaniens, en monothérapie ou en association, ont été évalués par de nombreux essais comparatifs prospectifs randomisés dans la leishmaniose viscérale à *L. donovani* [27,28]. Des comparaisons indirectes et de rares essais prospectifs suggèrent que ces produits sont efficaces également dans la leishmaniose à *L. infantum*. Toutefois, les doses cumulées d'amphotéricine B (liposomale ou non) nécessaires à l'obtention de taux de guérison sans rechute supérieurs à 95 % sont environ deux fois plus élevées dans la leishmaniose viscérale à *L. infantum* que dans la leishmaniose viscérale à *L. donovani*. Les données obtenues dans le sous-continent indien et en Afrique de l'Est fournissent donc un cadre général [19], mais les recommanda-

TABLEAU II

## Référentiel proposé pour la prise en charge des principales formes de leishmanioses rencontrées en France

Indications principales	Option
LV de l'immunocompétent	Amphotéricine B liposomale (dose totale 20 mg/kg) Enfant : 10 mg/kg J1 et J2 Adulte : 5 mg/kg J1 à J4
LV chez le patient VIH immunodéprimé : attaque	Amphotéricine B liposomale 30–40 mg/kg cumulés (posologie unitaire $\geq$ 5 mg/kg)
LV chez le patient VIH immunodéprimé : prophylaxie secondaire	Amphotéricine B liposomale (posologie unitaire $\geq$ 5 mg/kg) ou antimoniate de méglumine* (20 mg SbV/kg toutes les 2 à 4 semaines) ou iséthionate de pentamidine (3–4 mg/kg (sel) toutes les 2 à 4 semaines) Arrêt possible de la prophylaxie secondaire et surveillance clinicobiologique incluant PCR quantitative si : Absence de récurrence clinique depuis 3–6 mois Et CD4 > 200/mm <sup>3</sup> depuis au moins 6 mois Et remontée des CD4 avec un delta > 100/mm <sup>3</sup> sous traitement antirétroviral
LC à <i>L. major</i>	1. Lésion(s) en zone couverte peu gênante(s) et patient acceptant cette option : Abstention (cf. notes) + surveillance 2. Absence d'un ou plusieurs critères ci-dessus : Antimoniate de méglumine intralésionnel + cryothérapie (sous MEOPA et anesthésie épicutanée chez l'enfant de moins de 8 ans) 3. Lésions > 4 ou topographie incompatible avec injections ou échec : Malgré un faible niveau de preuve on propose : Amphotéricine B liposomale 20 mg/kg sur 2 à 8 jours ou Photothérapie dynamique ou fluconazole oral (2,5–3 mg/kg x 42 j éventuellement avec dose de charge) Dans tous les cas envisager la participation à une étude clinique sur aminosides topiques.
LC à <i>L. tropica</i> ou <i>L. infantum</i>	1. Antimoniate de méglumine intralésionnel + cryothérapie (sous MEOPA chez l'enfant de moins de 8 ans) 2. Lésions > 4 ou topographie incompatible avec injections. Malgré un faible niveau de preuve on propose : AmBisome 20 mg/kg sur 2 à 8 jours Dans tous les cas envisager la participation à une étude clinique sur aminosides topiques.
LC à <i>L. guyanensis</i> / <i>panamensis</i>	1. Iséthionate de pentamidine 4 mg/kg IV x 3 sur 5 jours ou 7 mg/kg unique IM (si contraintes de suivi) 2. Après échec de 2 cures d' iséthionate de pentamidine : Antimoniate de méglumine* (Glucontime). 20 mg SbV/kg/j x 20 jours IVL ou IM ou miltéfosine (ATU)
LC à <i>L. braziliensis</i>	1. Antimoniate de méglumine* 20 mg SbV/kg/j x 20 jours IVL ou IM 2. Après échec de 2 cures d'antimoniate de méglumine : Amphotéricine B liposomale 20 mg/kg sur 2 à 8 jours ou miltéfosine (ATU)
LM à <i>L. braziliensis</i>	Antimoniate de méglumine* 20 mg SbV/kg/j x 28 jours IVL ou IM + pentoxyfilline En cas d'échec, on propose : Amphotéricine B liposomale et/ou miltéfosine

LV : leishmaniose viscérale, LC : leishmanioses cutanées, LM : Leishmanioses muqueuses, VIH virus de l'immunodéficience humaine ; PCR : *Polymerase chain reaction*.

Notes :

Pentamidine, miltéfosine et dérivés de l'antimoine (DPA) contre-indiqués chez femme enceinte ou susceptible de l'être. DPA formellement contre-indiqués au moindre antécédent cardiaque. Nombreuses CI chez l'insuffisant rénal.

En dehors de foyers restreints [88], la leishmaniose cutanée reste rare chez les patients infectés par le VIH.

En cas d'abstention : soins antiseptiques et pansement sont proposés au patient.

En France, le coût direct d'un traitement avec l'amphotéricine B liposomale pour une LV de l'immunocompétent est d'environ 3500 €, le double pour l'immunodéprimé.

Le coût d'une cure de 28j avec la miltéfosine est d'environ 3000 €.

\* Limiter au maximum l'utilisation de l'antimoniate de méglumine chez le patient de plus de 45 ans (toxicité augmentée).

tions précises doivent reposer sur les données – plus rares – obtenues directement chez des patients infectés par *L. infantum*. D'une façon générale le choix thérapeutique s'est simplifié dans cette indication au cours de la dernière décennie chez le patient immunocompétent [21]. La prise en charge thérapeutique des patients immunodéprimés reste

complexe. Dans ce contexte, l'évolution peut être chronique [29] ou à l'inverse comporter des complications inhabituelles [18,30], et des manifestations cutanées pouvant s'intégrer dans un syndrome de restauration immunitaire [31,32]. Paradoxalement, bien que la leishmaniose cutanée soit moins grave que la leishmaniose viscérale, le choix thérapeutique y est

plus difficile. Les espèces responsables sont beaucoup plus nombreuses, et l'existence de traitements dont l'efficacité n'est pas prouvée complique le problème et jette le trouble chez le praticien prescripteur. Le risque d'évolution grave étant faible, le risque d'effets indésirables médicamenteux doit être réduit au minimum, ce qui peut conduire à préconiser une abstention inconfortable pour le patient et pour le médecin. [9,33,34] La littérature thérapeutique est riche dans le domaine de la leishmaniose cutanée localisée, mais les données publiées sont encore rarement pertinentes pour le contexte français. De nombreux traitements sont réputés efficaces dans les leishmanioses cutanées au vu d'expérimentations *in vitro* ou d'essais cliniques portant sur des formes cutanées spontanément curables, menés sur des effectifs réduits et sans groupe témoin. Plusieurs formes rares (leishmaniose cutanée diffuse, leishmaniose cutanée disséminée, leishmaniose muqueuse) n'ont donné lieu qu'à un très petit nombre (voire aucun) essai prospectif comparatif. Le choix thérapeutique s'appuie alors sur l'extrapolation des résultats obtenus dans les formes plus fréquentes [35].

Ainsi, une mise au point sur le sujet s'avérait nécessaire. L'objectif de la journée que la Société de Pathologie exotique a consacré le 19 novembre 2008 au thème de la prise en charge thérapeutique des leishmanioses était de faire le point sur les avancées et les usages courants de la thérapeutique des leishmanioses (<http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T102-2-3392-7p.pdf>). La synthèse des communications et des travaux de la table-ronde a permis l'élaboration de la proposition de référentiel objet de cet article.

## Méthodologie

Durant la première phase de la séance spéciale de la Société de Pathologie Exotique du 19 novembre 2008, les différentes modalités de la prise en charge thérapeutique des principales formes de leishmaniose cutanée et viscérale pouvant être diagnostiquées en France ont été traitées par les conférenciers. La deuxième partie de la séance a été occupée par une table ronde regroupant 7 experts français (par ordre alphabétique : Pierre Buffet, Pierre Couppié, Jean Pierre Dedet, Jean Pierre Gangneux, Edward Lightburne, Pierre Marty et Éric Rosenthal). Elle a permis de dégager les points de convergence, et un accord sur le traitement de première intention des principales formes cliniques. Les points de désaccord ont été résolus par discussion collégiale et un tableau synoptique a été généré, relu et validé par tous les experts (*tableau II*).

## Résultats et propositions

### Principes généraux

Les indications thérapeutiques doivent tenir compte de la grande variabilité des formes cliniques et évolutives de leishmanioses, du terrain (comorbidités en particulier), ainsi que des

degrés très divers de gravité. L'espèce leishmanienne infectante doit être suspectée par un interrogatoire soigneux en quête du lieu de contamination et, le plus fréquemment possible, confirmée par des méthodes moléculaires ou enzymatiques.

### Leishmaniose viscérale

#### Consensus

#### Patient immunocompétent

Elle doit être traitée dès le diagnostic établi ; l'efficacité du traitement est, en effet, conditionnée par la durée d'évolution, les stades très avancés répondant moins bien à la thérapeutique. Le traitement d'autre part, doit faire appel à des produits confirmés.

L'amphotéricine B (AmB) liposomale (AmBisome®) est proposée comme traitement de première intention à une dose cumulée de 20 mg/kg chez l'immunocompétent et de 30 à 40 mg/kg en traitement d'attaque chez l'immunodéprimé (*tableau II*). Le schéma d'administration du traitement d'attaque est de 2 injections journalières de 10 mg/kg chez l'enfant et de 3–5 mg/kg par injection quotidienne chez l'adulte. L'utilisation de la dose unitaire pédiatrique (10 mg/kg) est envisagée dans le cadre d'un suivi standardisé. Le coût direct de ce traitement en France est d'environ 3500 €.

#### Patient immunodéprimé

##### Traitement d'attaque

Chez les patients infectés par le VIH, les rechutes cliniques de la leishmaniose sont fréquentes. Seul un essai randomisé a comparé l'AmB en complexes lipidiques (Abelcet®) à l'antimoniote de méglumine [36]. Il montre une efficacité comparable des deux molécules avec une tolérance en faveur du dérivé lipidique d'AmB étant mieux toléré. L'AmB liposomale est considérée par beaucoup comme le traitement de première ligne chez les patients co-infectés par le VIH.

##### Prophylaxie secondaire

Une prophylaxie secondaire est le plus souvent proposée [37–39], mais les données sont insuffisantes pour recommander un schéma bien défini. Certains estiment qu'un arrêt de la prophylaxie secondaire de la leishmaniose peut être envisagée chez les patients dont le compte des lymphocytes T CD4 est au delà de 200 à 350 cellules/mm<sup>3</sup> en réponse au traitement antirétroviral, mais que la prophylaxie devrait être poursuivie quand le compte des lymphocytes T CD4 est inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> [37–40]. Jusqu'à maintenant, les études *in vitro* sur des isolats prélevés chez des patients co-infectés *Leishmania*-VIH (donc soumis à une pression thérapeutique importante) n'ont pas montré de baisse significative de leur sensibilité à l'amphotéricine B [41,42].

#### Arguments justifiant les propositions

En 2006, une réunion d'experts organisée par l'OMS avait abouti aux conclusions suivantes [43] : « Une dose totale

d'AmB liposomale de 20 mg/kg est suffisante pour traiter les enfants et les adultes immunocompétents. Le schéma de répartition des doses n'est pas établi. Le traitement peut être administré à raison de 10 mg/kg deux jours consécutifs ou fractionné sur une durée plus longue, mais la pharmacocinétique de l'AmB liposomale suggère qu'une posologie initiale supérieure à 5 mg/kg permet d'atteindre des taux tissulaires plus élevés. Le schéma de thérapeutique comportant 10 mg/kg/j sur deux jours doit être validé chez l'adulte. » Dans la pratique quotidienne, deux études montrent une évolution radicale des prescriptions sur la dernière décennie, les dérivés de l'antimoine ayant été progressivement abandonnés pour des raisons de toxicité en faveur de l'Amphotéricine B liposomale, qui représente aujourd'hui le traitement de première intention quasi exclusif en Europe de l'Ouest [44,45]. En France, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) a émis un avis favorable à l'utilisation de l'AmB liposomale dans le traitement de première intention de la LV<sup>1</sup>. Cet avis permet aux établissements de santé d'être intégralement remboursés pour la prescription d'AmB liposomale dans ce cadre.

Les recommandations et les pratiques actuelles reposent cependant sur une littérature restreinte et des niveaux de preuve relativement faibles. Brièvement, treize essais cliniques ont évalué l'AmB liposomale dans la LV.[27] La plupart sont des études réalisées en Inde dans la LV liée à *L. donovani*. En Europe, l'efficacité dans la LV liée à *L. infantum* est de 90–98 % pour une dose totale de 18–21 mg/kg. Les schémas thérapeutiques sont nombreux, le plus utilisé en Europe étant l'administration 3 mg/kg en 6 injections les jours 1–5 et 10 [44]. Un schéma d'administration court a été récemment évalué chez l'enfant (10 mg/kg/j pendant deux jours), avec une efficacité comparable à une administration sur 5 jours, une amélioration clinique et biologique plus rapides, sans surcroît de toxicité [46]. Ce schéma utilisé par de nombreux pédiatres doit être validé chez l'adulte [43], une très courte série suggérant des résultats similaires à ceux observés chez l'enfant [47].

Les agents anti-leishmaniens autres que l'amphotéricine B liposomale n'ont pas ou peu d'indications en France dans le traitement de la leishmaniose viscérale :

- L'antimoniote de méglumine reste une alternative théorique possible, mais son index thérapeutique est plus faible que celui de l'amphotéricine B liposomale (AmBisome®). À son profil de tolérance défavorable chez l'adulte (en particulier chez le sujet de plus de 45 ans), s'ajoute la nécessité d'une hospitalisation prolongée, et un risque peut-être supérieur de sélection de parasites résistants.
- La miltéfosine (Impavido®) a obtenu en 2004 l'autorisation de mise sur le marché européen. Elle est disponible en

autorisation temporaire d'utilisation en France en cas d'échec du traitement de première ligne. En dépit de sa formulation orale, elle se caractérise par un profil de tolérance moins avantageux que l'AmBisome® et un coût élevé en cas d'administration sur 28 jours (environ 3500 € en France). Plusieurs évaluations cliniques récentes ou en cours visent à optimiser le schéma d'administration (posologie et durée du traitement), grâce à son association avec d'autres anti-leishmaniens [19]. L'association aura également comme bénéfice de diminuer le risque d'émergence de résistance vis-à-vis de cette molécule à longue demi-vie [48–50]. La place éventuelle de combinaisons thérapeutiques dans la LV à *L. infantum* n'est pas connue.

- L'aminosidine sulfate n'a pas été évaluée dans la LV liée à *L. infantum* et n'est pas disponible en France dans cette indication sauf, dans des rares situations complexes, en ATU nominative.

### Leishmaniose cutanée

La conduite à tenir dépend du type et des caractères de la lésion, de l'espèce en cause, du risque de dissémination et du souhait du malade [9,35,51]. Schématiquement, trois attitudes peuvent être envisagées : abstention thérapeutique et surveillance, traitement local, ou traitement général. Les éléments étayant les propositions formulées dans le référentiel, issus de l'analyse de la littérature disponible et de l'expérience des experts sont résumés ci-dessous, forme clinique par forme clinique, voire lorsque c'est nécessaire espèce par espèce.

#### Leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde

De nombreuses modalités thérapeutiques ont été évaluées ou sont en cours d'évaluation dans le traitement de la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde, mais seuls le fluconazole oral [52], les injections intralésionnelles d'antimoniote de méglumine, la photothérapie dynamique et les formulations d'aminosides topiques [53] ont été considérés comme d'efficacité validée dans une revue systématique récente [54]. Les résultats d'efficacité au cours de ces essais varient en fonction des espèces de leishmanies en cause, de la zone géographique, ou de ces deux facteurs à la fois. Dans la majorité des cas, l'interrogatoire précis du patient permet de suspecter l'espèce infectante avec une bonne fiabilité (Morizot et Buffet, données personnelles). Dans les autres cas, les techniques moléculaires permettent en général une identification rapide [55].

#### Leishmaniose cutanée à *L. major*

La majorité des patients pris en charge pour une leishmaniose cutanée en France métropolitaine ont été contaminés en Afrique (Maghreb, Sahel), où *L. major* prédomine [4,5]. Lorsque les lésions sont en zone couverte, peu gênantes et que le patient accepte cette option, une abstention avec surveillance est envisageable.

<sup>1</sup> ([http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/4fe322c8c8711c0227a0b2150587aeb9.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4fe322c8c8711c0227a0b2150587aeb9.pdf)).

Les injections intralésionnelles d'antimoniote de meglumine (de 2 à 5 mL de Glucantime® répartis aux pôles de la ou des lésions) répétées à 1 semaine ou 10 jours d'intervalle sont contraignantes [9] et douloureuses. L'anesthésie locale préalable est rarement pratiquée car elle gêne l'instillation intradermique du traitement. De surcroît, la douleur induite par l'injection d'antimoniote de méglumine étant liée au volume injecté (et non à une sensation liée au produit lui-même), l'anesthésie locale par injection ne réduit pas l'inconfort, pas plus que l'adjonction d'anesthésique local dans la seringue. L'antimoniote de méglumine est injecté pur dans la bordure puis le centre de la lésion, en veillant à diriger l'aiguille de telle sorte que le produit ne s'échappe pas par l'ulcération, ce qui réduirait l'efficacité. Il est en général très pénible pour le patient de « bénéficier » du traitement de plus de trois lésions en une séance. En cas de forme multilésionnelle, il est souvent possible de faire porter le traitement sur les lésions les plus gênantes (ulcération, taille, zone exposée au regard), dont le nombre dépasse rarement trois, et de s'abstenir de traiter les lésions moins gênantes qui guériront spontanément, ou qui pourront être traitées dans un second temps. Cette approche permet parfois d'éviter un traitement systémique dont les risques ne seraient pas contrebalancés pas le bénéfice attendu. Plusieurs essais indépendants montrant que la combinaison d'antimoine intralésionnel et de cryothérapie est plus efficace que chaque technique utilisée seule (tableau III) [56–60] n'ont pas été inclus dans l'analyse systématique de Gonzalez et al. [54]. Pourtant malgré une technique de randomisation imprécisément décrite dans les articles, ces essais prospectifs, comparatifs, de qualité ont fourni des résultats reproductibles d'un foyer à l'autre (*L. major*). Alors que le taux de rémission à 6 semaines était de 44 % à 57,4 % sous intralésionnelles seules, et de 55,15 % à 68 % sous cryothérapie seule, 89,5 % à 100 % des patients étaient guéris par l'association (tableau III). La procédure de réalisation du traitement combiné apparaît à la (figure 1). Parce que les conclusions de ces essais sont cohérentes entre elles (et avec l'expérience pratique), cette option a

été conservée en première intention dans le référentiel (tableau II). Un blanchiment très bref de 10 secondes est considéré comme suffisant par les auteurs des essais, qui recommandent en outre d'appliquer la cryothérapie avant d'effectuer l'injection et Kamesipour, données personnelles). Elle est facilement disponible en France et son niveau de preuve d'efficacité est plus élevé que celui des alternatives.

Acceptables bien souvent chez l'adulte, les injections intralésionnelles d'antimoniote de méglumine sont toutefois difficile à réaliser dans certaines localisations [61] et chez l'enfant hors d'une structure pédiatrique. La recherche d'alternatives plus maniables est donc toujours d'actualité.

Depuis la première utilisation clinique de la paromomycine topique dans la leishmaniose cutanée en 1968 plus de 20 essais comparatifs comportant au moins un bras paromomycine topique ont été publiés [62]. Ces données sont résumées en 3 points dans une méta-analyse récente [63] :

- les formulations contenant du chlorure de methylbenzethonium (formulations de 1ère génération) sont en général efficaces, contrairement à la plupart des formulations n'en contenant pas (2ème génération) ;
- les réactions cutanées locales sont généralement plus fréquentes et plus intenses avec les formulations de 1ère génération ;
- la paromomycine systémique est inefficace dans la leishmaniose cutanée.

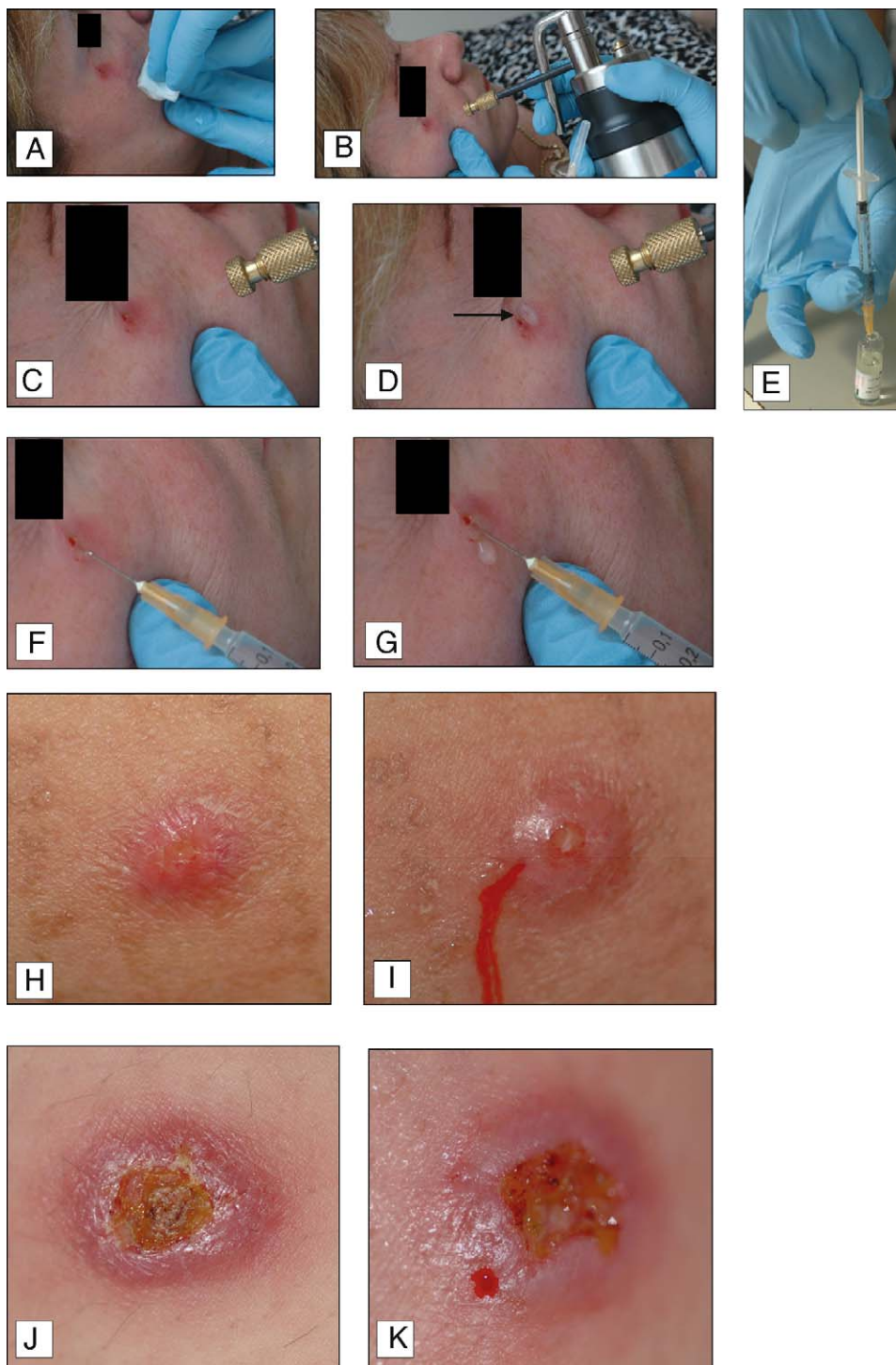
L'efficacité d'une formulation de 3<sup>e</sup> génération ne contenant pas de chlorure de méthylbenzéthonium [64,65] a été supérieure au placebo dans une étude de Phase 2 (essentiellement pédiatrique) franco-tunisienne [53]. Une étude de Phase 3 est en cours en Tunisie. L'objectif est une mise sur le marché dans un avenir raisonnablement proche, ce qui simplifierait la prise en charge thérapeutique de la leishmaniose cutanée à *L. major* tant en zone d'endémie que chez les voyageurs. Cette formulation de 3<sup>ème</sup> génération devrait être prochainement disponible en France dans le cadre d'un essai thérapeutique. Si l'inclusion du patient n'est pas possible, le référentiel recommande l'abstention ou

TABLEAU III

Résultats des essais comparant la cryothérapie, les injections intralésionnelles de dérivés de l'antimoine et la combinaison de ces deux interventions

Référence	N° de patients inclus	Taux de guérison à 6 semaines		
		Antimoine intralésionnel seul	Cryothérapie seule	Cryothérapie + antimoine intralésionnel
El-Darouti1990 Arabie Saoudite	54	44 % (MA)	68 %	100 % (MA)
Asilian 2003 Iran	180	50 % (MA)	Non fait	89,5 % (MA) 92,3 % (SSG)
Asilian 2004 Iran	400	57,43 % (MA)	55,15 %	90,9 % (MA)

MA : Méglumine antimoniote. SSG : Sodium stibogluconate.



**FIGURE 1**  
**Procédure de traitement**  
**d'une lésion de**  
**leishmaniose cutanée par**  
**cryothérapie superficielle**  
**sui vie par l'injection**  
**intralesionnelle de dérivés de**  
**l'antimoine**

Nettoyer la lésion avec un antiseptique plusieurs minutes avant la réalisation du geste (A). Appliquer l'azote liquide – idéalement par projection – sur le centre et les bords (B-D) de la lésion afin d'obtenir un blanchiment durant 10 secondes (D). Prélever stérilement le produit pur (ici, antimoniate de meglumine, E) et l'injecter immédiatement après l'application d'azote liquide en un ou plusieurs points (F, G) jusqu'à ce que la lésion soit entièrement infiltrée (H et J aspect avant injection, I et K aspect immédiatement après injection). La procédure est répétée 2 à 10 fois tous les 2 à 15 jours.

l'association de cryothérapie superficielle (azote liquide) et d'injections intralésionnelles de l'antimoniate de méglumine. La photothérapie dynamique, validée par un seul essai prospectif comparatif [66] requiert un équipement assez coûteux

qui n'est pas encore largement disponible. Une anesthésie locale topique n'est pas toujours suffisante pour réduire l'inconfort, imposant une anesthésie par injection dont les contraintes sont comparables à celles des injections intralésionnelles



de dérivés de l'antimoine. Dans l'essai disponible, la photothérapie dynamique a l'avantage considérable d'être efficace en une seule séance.

Le fluconazole, administré par voie orale, a donné des résultats moins convaincants en France [5] qu'en Arabie Saoudite [52] et doit être administré pendant 6 semaines.

#### Leishmaniose cutanée à *L. tropica* & *L. infantum*

L'efficacité des injections intralésionnelles d'antimoine a été validée en Syrie [67] et mise en doute en Iran [57,68]. Le référentiel recommande la même approche que pour la leishmaniose cutanée à *L. major*, considérant – sans preuve directe – que le bénéfice d'efficacité apporté par la cryothérapie est extrapolable. L'expérience clinique indique que le nombre de séances nécessaires à la guérison d'une lésion à *L. tropica* est parfois plus élevé que pour une lésion à *L. major*.

#### Leishmanioses cutanées du Nouveau Monde

Dans les leishmanioses cutanées de Nouveau Monde, l'indication thérapeutique dépend de l'espèce infectante (prouvée ou suspectée).

#### Traitement de première intention

*Leishmaniose cutanée à L. guyanensis ou L. panamensis*  
Le traitement de première intention est l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat<sup>®</sup>) [25,69], par voie intramusculaire ou intraveineuse, et doit être administré le plus tôt possible [70,71]. Le schéma (dose unique de 7 mg/kg ou 3 injections de 4 mg/kg) dépend du contexte logistique. En Guyane, compte tenu de l'étendue du territoire, de la faible densité de population et de l'éclatement des structures sanitaires, le traitement minute par voie IM est privilégié d'autant que l'efficacité de la dose unique de 7 mg/kg de Pentacarinat<sup>®</sup> n'est pas inférieure à la même dose injectée 2 fois à 48 h d'intervalle [72]. L'élévation des créatines phosphokinases (CPK) à 48 h est habituelle mais sans conséquence clinique. L'expérience des médecins des armées concorde avec les Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du Pentacarinat<sup>®</sup> à 4 mg/kg/injection et à préconiser la voie IV lente (sur 1h30) pour des raisons de meilleure tolérance et d'une efficacité similaire. Aucun cas de rhabdomyolyse n'a été noté chez les 35 patients traités par ce nouveau protocole depuis 2000 dans les HIA Clermont Tonnerre (Brest), Legouest (Metz), Sainte-Anne (Toulon) et Laveran (Marseille) contrairement à une série antérieure où l'iséthionate de pentamidine était administrée à plus forte dose et par voie IM [70].

La réalisation de prélèvements en vue de l'obtention d'une identification parasitaire est préconisée (avant l'initiation du traitement) notamment pour les cas de leishmaniose tégumentaire contractée en Guyane compte tenu de la présence dans ces zones de *L. braziliensis* avec une prévalence en augmentation en Guyane Française (>8 %). L'identification de l'espèce permettra de redresser l'indication du traitement de deuxième intention en cas d'échec.

#### Leishmaniose cutanée à *L. braziliensis*

Cette forme est réputée moins sensible aux sels de pentamidine [17,73]. Les dérivés de l'antimoniate de méglumine s'imposent comme la référence l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à la dose de 20 mgSbv<sup>2</sup>/kg/j x 20j mais les effets indésirables obligent souvent à interrompre la cure avant son terme ou à en diminuer les doses quotidiennes [9,16,74]. L'amphotéricine B liposomale peut constituer une alternative avec des résultats qui semblent meilleurs pour l'amphotéricine B liposomale (AmBisome<sup>®</sup>) que pour l'Abelcet<sup>®</sup> probablement pour des raisons pharmacocinétiques [75,76]. Dans notre expérience, la tolérance a été excellente avec un protocole utilisé pour la leishmaniose viscérale (dose totale de 18 mg/kg en 6 perfusions J1–5 et J10) et les résultats encourageants en termes d'efficacité sur *L. braziliensis* : 3 patients traités avec guérison des deux patients infectés par *L. braziliensis* et échec pour le patient infecté par *L. guyanensis*.

#### Traitement des rechutes ou échecs

S'il s'agit de *L. guyanensis* ou *L. panamensis*, en cas d'échec après une première cure (échec constaté à un mois du traitement devant l'absence de ré-épithélialisation en cours et/ou la persistance d'un frottis positif, voire échec plus tardif jusqu'à un an après traitement), le choix se portera sur une deuxième cure d'iséthionate de pentamidine, puisque les dérivés pentavalents de l'antimoine semblent moins efficaces sur cette espèce [77]. En cas d'échec persistant après deux cures, le Glucantime<sup>®</sup> reste l'alternative de référence à la dose de 20 mgSbv/kg/j x 20j. D'autres options pourraient être envisagées : un imidazolé par exemple mais le kétoconazole qui a montré son efficacité dans le Nouveau Monde sur *L. panamensis* et *L. mexicana* [8] semble en revanche inefficace sur *L. guyanensis*. La miltefosine, utilisée avec succès dans la leishmaniose viscérale a montré une efficacité sur certaines espèces (*L. panamensis* en Colombie – mais pas sur *L. braziliensis*) et une tolérance acceptable avec une élévation minime de la créatinine, des nausées et en moyenne un à deux vomissements par cure à la dose de 2,5 mg/kg/j x 28j [78] mais encore non testée sur *L. guyanensis*. La miltéfosine (Impavido<sup>®</sup>) a obtenu en 2004 l'autorisation de mise sur le marché européen. Elle est disponible en autorisation temporaire d'utilisation en France dans la leishmaniose viscérale mais n'a été que rarement utilisée dans le traitement de la leishmaniose cutanée. Enfin, il nous paraît licite de s'abstenir d'un traitement systémique avec *L. guyanensis* ou *L. panamensis* devant une ou deux lésions isolées persistantes accessibles à des injections locales d'antimoniate de méglumine, voire à un traitement topique par paromomycine si l'on en dispose dans le cadre d'un essai clinique [79]. En accord avec d'autres auteurs, nous

<sup>2</sup> Sels d'antimoine pentavalents.

pensons que les traitements locaux peuvent retrouver une place dans les leishmanioses cutanées du Nouveau Monde non liées à *L. braziliensis* en l'absence de signes de dissémination [74].

### Leishmaniose cutanéomuqueuse à *Leishmania braziliensis*

#### Traitement de la lésion cutanée primaire

Le traitement de la lésion cutanée primaire de la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM), principalement à *L. braziliensis*, est prôné pour éviter si possible la diffusion des parasites vers les muqueuses faciales. Toutefois, un traitement systémique bien conduit n'empêche pas toujours la survenue d'une atteinte muqueuse ultérieure [80]. Le traitement recommandé est encore l'antimoniote de méglumine à la dose de 20 mg Sb<sup>v</sup>/kg/jour pendant 20 jours. Une publication récente rapporte la guérison d'un cas par amphotéricine B liposomale [76].

#### Traitement des atteintes muqueuses

Le traitement des atteintes muqueuses doit être aussi précoce que possible afin de limiter l'extension des mutilations. Les antimoniés s'utilisent à la dose standard recommandée (20 mg SbV/kg/j), en cure de 28 jours. Le taux de guérison obtenu varie de 30 à 87 % suivant les auteurs, les pays et l'état d'avancement de l'infection, mais aussi en fonction de la présentation du produit : une étude comparative a montré que l'efficacité de l'antimoniote de méglumine était supérieure à celle du sodium stibogluconate [81]. Avec l'antimoniote de méglumine, [81] on rapporte, au Brésil, des taux de guérison compris entre 88 et 91 %, et un taux de récurrence de 22 %. L'association de pentoxifylline orale (400 mg 3 fois par jour) durant le traitement par antimoniote de méglumine a permis de réduire de façon importante (presque de moitié) le temps nécessaire à la guérison [82].

L'amphotéricine B désoxycholate est couramment employée dans les cas avancés ou chez les non répondeurs au traitement antimoné, y compris au cours de campagnes sanitaires [83]. La guérison peut être obtenue à partir de 1 g, mais une dose plus élevée (2 à 3 g) est en général nécessaire. Les cas de résistance à l'amphotéricine B semblent exister, bien que peu d'observations documentées soient disponibles. Dans la statistique d'Amato et coll. [81], le taux de guérison atteignait 82 %, pour un taux de récurrence de 7 %.

La pentamidine est également efficace dans la leishmaniose muqueuse, mais nécessite pour ce faire des doses voisines de la toxicité, en particulier pancréatique [81].

La miltéfosine enfin a été utilisée en Bolivie, à la dose de 2,5 mg/kg, avec des taux de guérison d'environ 70 %, que la durée du traitement soit de 4 ou de 6 semaines [84,85].

L'association de l'IFN ou de la paromomycine aux antimoniés pentavalents peut apporter une solution. Il est indispensable que des essais de l'amphotéricine B encapsulée dans les liposomes soient rapidement effectués pour déterminer l'intérêt de cette formulation dans le traitement de l'atteinte muqueuse [86,87].

## Conclusion

Ces propositions constituent le premier référentiel français disponible et devraient faciliter la standardisation de l'approche thérapeutique ainsi que la formulation de conseils thérapeutiques en lien avec le Centre National de Référence des Leishmaniasis. L'ensemble des experts a accepté de participer à la mise en place d'un observatoire aidant à cette standardisation et au recueil d'informations.

**Conflits d'intérêts :** Pour Pierre Buffet, consultanat pour Sanofi-Aventis, et intervention ponctuelle pour Glaxo – Smith Kline ; pour Jean-Pierre Gangneux, bourses de recherche et expertises pour Gilead et Pfizer ; les autres co-auteurs ne signalent aucun conflit d'intérêt.

## Références

- [1] Couppié P, Clyti E, Sobesky M, Bissuel F, Del Giudice P, Sainte-Marie D *et al.* Comparative study of cutaneous leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients and non-HIV-infected patients in French Guiana. *Br J Dermatol* 2004;151:1165-71.
- [2] Marty P, Pomares-Estran C, Hasseine L, Delaunay P, Haas H, Rosenthal E. Actualités sur les leishmanioses en France *Arch Pediatr* 2009 (16 Suppl 2):S96-100.
- [3] Pratlong F, Rioux JA, Marty P, Faraut-Gambarelli F, Dereure J, Lanotte G *et al.* Isoenzymatic analysis of 712 strains of *Leishmania infantum* in the south of France and relationship of enzymatic polymorphism to clinical and epidemiological features. *J Clin Microbiol* 2004;42:4077-82.
- [4] Pratlong F, Dereure J, Ravel C, Lamy P, Balard Y, Serres G *et al.* Geographical distribution and epidemiological features of Old World cutaneous leishmaniasis foci, based on the isoenzyme analysis of 1048 strains. *Trop Med Int Health* 2009;14:1071-85.
- [5] Morizot G, Delgiudice P, Caumes E, Laffitte E, Marty P, Dupuy A, *et al.* Healing of Old World cutaneous leishmaniasis in travellers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:48-52.
- [6] Dedet JP. Cutaneous leishmaniasis in French Guiana: a review. *Am J Trop Med Hyg* 1990;43:25-8.
- [7] Buffet P, Deray G, Grogil M, Martinez F, Jacobs C. Tolerance and pharmacokinetics of antimony in a patient with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1477.
- [8] Navin TR, Arana BA, Arana FE, Berman JD, Chajon JF. Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992;165:528-34.
- [9] Buffet P, Caumes E, Gentilini M. Traitement de la leishmaniose cutanée localisée. *Ann Dermatol Venerol* 1994;121:503-11.
- [10] Gangneux JP. Traitement de la leishmaniose viscérale : modalités récentes. *Presse Med* 1999;28:2057-66.

- [11] Gangneux JP, Marty P. Traitement de la leishmaniose viscérale : le point sur l'intérêt et les limites de la miltefosine. *Sante* 2001;11:257-8.
- [12] Marty P, Rosenthal E. Treatment of visceral leishmaniasis: a review of current treatment practices. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:1101-8.
- [13] Rosenthal E, Marty P. Recent understanding in the treatment of visceral leishmaniasis. *J Postgrad Med* 2003;49:61-8.
- [14] Berman J. Current treatment approaches to leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:397-401.
- [15] Alvar J, Croft S, Olliaro P. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Adv Parasitol* 2006;61:223-74.
- [16] Jeddi F, Caumes E, Thellier M, Jauréguiberry S, Mazier D, Buffet P. Drug hypersensitivity syndrome induced by meglumine antimoniate. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80:939-40.
- [17] Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, Luz-Cjuno M, Echevarria J, Miranda C *et al.* Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:133-7.
- [18] Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP *et al.* The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:334-59.
- [19] den Boer ML, Alvar J, Davidson RN, Ritmeijer K, Balasegaram M. Developments in the treatment of visceral leishmaniasis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009;14:395-410.
- [20] Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 2010;362:504-12.
- [21] Rosenthal E, Delaunay P, Jeandel PY, Haas H, Pomares-Estran C, Marty P. Le traitement de la leishmaniose viscérale en Europe en 2009. Place de l'amphotéricine B liposomale. *Med Mal Infect* 2009;39:741-4.
- [22] Berman J, Bryceson AD, Croft S, Engel J, Gutteridge W, Karbwang J, *et al.* Miltefosine: issues to be addressed in the future. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100 Suppl 1:541-44.
- [23] Bhattacharya SK, Sinha PK, Sundar S, Thakur CP, Jha TK, Pandey K *et al.* Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *J Infect Dis* 2007;196:591-8.
- [24] Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromomycin for Visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 2007;356:2571-81.
- [25] Soto J, Buffet P, Grogil M, Berman J. Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg* 1994;50:107-11.
- [26] Patel TA, Lockwood DN. Pentamidine as secondary prophylaxis for visceral leishmaniasis in the immunocompromised host: report of four cases. *Trop Med Int Health* 2009;14:1064-70.
- [27] Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P *et al.* Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002;2:494-501.
- [28] Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, Haaskjold AA, Rottingen JA, Sundar S. Treatment options for visceral leishmaniasis: a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis* 2005;5:763-74.
- [29] Bourgeois N, Bastien P, Reynes J, Makinson A, Rouanet I, Lachaud L. 'Active chronic visceral leishmaniasis' in HIV-1-infected patients demonstrated by biological and clinical long-term follow-up of 10 patients. *HIV Med* 2010;11:670-3.
- [30] de Valliere S, Mary C, Joneberg JE, Rotman S, Bullani R, Greub G *et al.* AA-amyloidosis caused by visceral leishmaniasis in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:209-12.
- [31] Posada-Vergara MP, Lindoso JA, Tolezano JE, Pereira-Chioccola VL, Silva MB, Goto H. Tegumentary leishmaniasis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in 2 patients with AIDS. *J Infect Dis* 2005;192:1819-22.
- [32] Kerob D, Bouaziz JD, Sarfati C, Pavie J, Vignon-Pennamen MD, Menotti J *et al.* First case of cutaneous reconstitution inflammatory syndrome associated with HIV infection and leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2006;43:664-6.
- [33] Buffet PA, Morizot G. La leishmaniose cutanée en France : vers la fin des traitements injectables ? *Bull Soc Pathol Exot* 2003;96:383-8.
- [34] Modabber F, Buffet PA, Torreele E, Milon G, Croft SL. Consultative meeting to develop a strategy for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Institute Pasteur, Paris. 13-15 June, 2006. Kinetoplastid Biol Dis* 2007;6:3.
- [35] Blum JA, Hatz CF. Treatment of cutaneous leishmaniasis in travelers 2009. *J Travel Med* 2009;16:123-31.
- [36] Laguna F, Videla S, Jimenez-Mejias ME, Sirera G, Torre-Cisneros J, Ribera E *et al.* Amphotericin B lipid complex versus meglumine antimoniate in the treatment of visceral leishmaniasis in patients infected with HIV: a randomized pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:464-8.
- [37] Laguna F. Treatment of leishmaniasis in HIV-positive patients. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97(1):135-42.
- [38] Berenguer J, Cosin J, Miralles P, Lopez JC, Padilla B. Discontinuation of secondary anti-leishmania prophylaxis in HIV-infected patients who have responded to highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2000;14:2946-8.
- [39] Lopez-Vélez R, Videla S, Marquez M, Boix V, Jimenez-Mejias ME, Gorgolas M *et al.* Amphotericin B lipid complex versus no treatment in the secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:540-3.
- [40] Bourgeois N, Lachaud L, Reynes J, Rouanet I, Mahamat A, Bastien P. Long-term monitoring of visceral leishmaniasis in patients with AIDS: relapse risk factors, value of polymerase chain reaction, and potential impact on secondary prophylaxis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:13-9.
- [41] Durand R, Paul M, Pratlong F, Rivollet D, Dubreuil-Lemaire ML, Houin R *et al.* Leishmania infantum: lack of parasite resistance to amphotericin B in a clinically resistant visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:2141-3.
- [42] Lachaud L, Bourgeois N, Plourde M, Leprohon P, Bastien P, Ouellette M. Parasite susceptibility to amphotericin B in failures of treatment for visceral leishmaniasis in patients coinfecting with HIV type 1 and Leishmania infantum. *Clin Infect Dis* 2009;48:e16-22.
- [43] Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN *et al.* Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2006;43:917-24.
- [44] Gradoni L, Gramiccia M, Scalone A. Visceral leishmaniasis treatment. *Italy Emerg Infect Dis* 2003;9:1617-20.
- [45] Gradoni L, Soteriadou K, Louzir H, Dakkak A, Toz SO, Jaffe C *et al.* Drug regimens for visceral leishmaniasis in Mediterranean countries. *Trop Med Int Health* 2008;13:1272-6.
- [46] Syriopoulou V, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Manolaki AG, Sereti E *et al.* Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2003;36:560-6.
- [47] Jeandel PY, Marty P, Roger P, Fuzibet JG, Rosenthal E. Amphotéricine B liposomale en cure courte dans le traitement de la leishmaniose viscérale méditerranéenne de l'adulte non immunodéprimé. *Rev de Med Interne* 2007;28:44-5.
- [48] Bryceson A. A policy for leishmaniasis with respect to the prevention and control of drug resistance. *Trop Med Int Health* 2001;6:928-34.
- [49] Jha TK. Drug unresponsiveness & combination therapy for kala-azar. *Indian J Med Res* 2006;123:389-98.
- [50] Sundar S, Rai M, Chakravarty J, Agarwal D, Agrawal N, Vaillant M *et al.* New treatment approach in Indian visceral leishmaniasis: single-dose liposomal amphotericin B followed by short-course oral miltefosine. *Clin Infect Dis* 2008;47:1000-6.
- [51] Blum J, Desjeux P, Schwartz E, Beck B, Hatz C. Treatment of cutaneous leishmaniasis among travellers. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:158-66.
- [52] Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis

- caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002;346:891-5.
- [53] Ben Salah A, Buffet PA, Morizot G, Ben Massoud N, Zâatour A, Ben Alaya N, *et al.* WR279,396, a third generation aminoglycoside ointment for the treatment of *Leishmania major* cutaneous leishmaniasis: a phase 2, randomized, double blind, placebo controlled study. *PLoS Negl Trop Dis* 2009; 3:e432.
- [54] Gonzalez U, Pinart M, Reveiz L, Alvar J. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005067.
- [55] Foulet F, Botterel F, Buffet P, Morizot G, Rivollet D, Deniau M *et al.* Detection and identification of *Leishmania* species from clinical specimens by using a real-time PCR assay and sequencing of the cytochrome B gene. *J Clin Microbiol* 2007;45:2110-5.
- [56] Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A. Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucontime) vs. cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate (Glucontime) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2004;43:281-3.
- [57] Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G, Momeni A, Amini Harandi A. The efficacy of treatment with intralesional meglumine antimoniate alone, compared with that of cryotherapy combined with the meglumine antimoniate or intralesional sodium stibogluconate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:493-8.
- [58] Chaabane H, Masmoudi A, Dammak A, Kchaou W, Akrouf F, Zribi M *et al.* Traitement de la leishmaniose cutanée par cryothérapie associée ou non au Glucontime intra lésionnel. *Ann Dermatol Venereol* 2009;136:278-9.
- [59] el Darouti MA, al Rubaie SM. Cutaneous leishmaniasis. Treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection. *Int J Dermatol* 1990;29:56-9.
- [60] Gurei MS, Tatli N, Ozbilge H, Erel O, Seyrek A, Kocyigit A *et al.* Efficacy of cryotherapy and intralesional pentostam in treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Egypt Soc Parasitol* 2000;30:169-76.
- [61] Van Der Vliet D, Le Guern AS, Freitag S, Gounod N, Therby A, Darie H *et al.* *Pseudomonas aeruginosa* otochondritis complicating localized cutaneous leishmaniasis: prevention of mutilation by early antibiotic therapy. *Am J Trop Med Hyg* 2006;75:270-2.
- [62] Tuon FF, Amato VS, Graf ME, Siqueira AM, Nicodemo AC, Amato Neto V. Treatment of New World cutaneous leishmaniasis - a systematic review with a meta-analysis *Int J Dermatol* 2008;47:109-24.
- [63] Kim DH, Chung HJ, Bleyes J, Ghohestani RF, Is. Paromomycin an Effective and Safe Treatment against Cutaneous Leishmaniasis? A meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis* 2009;3:e381.
- [64] Lecoeur H, Buffet P, Morizot G, Goyard S, Guigon G, Milon G, *et al.* Optimization of topical therapy for *Leishmania major* localized cutaneous leishmaniasis using a reliable C57BL/6 model. *PLoS Negl Trop Dis* 2007; 1:e34.
- [65] Lecoeur H, Buffet PA, Milon G, Lang T. Early curative applications of aminoglycosides (WR279396) on experimental *Leishmania major*-loaded cutaneous site do not impair the acquisition of immunity. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:984-90.
- [66] Asilian A, Davami M. Comparison between the efficacy of photodynamic therapy and topical paromomycin in the treatment of Old World cutaneous leishmaniasis: a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:634-7.
- [67] Harms G, Chehade AK, Douba M, Roepke M, Mouakeh A, Rosenkaimer F *et al.* A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon-gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991;85:214-6.
- [68] Hadighi R, Mohebbali M, Boucher P, Hajjaran H, Khamesipour A, Ouellette M. Unresponsiveness to glucantime treatment in Iranian cutaneous Leishmaniasis due to drug-resistant *Leishmania tropica* parasites. *PLoS Med* 2006; 3:e162.
- [69] Pradinaud R. Treatment of tegumentary leishmaniasis with pentamidine in French Guyana. *Med Trop* 1994;54:418-22.
- [70] Lightburn E, Morand JJ, Meynard JB, Kraemer P, Chaudier B, Pages F *et al.* Thérapeutique des leishmanioses tégumentaires du Nouveau Monde. Expérience à propos de 326 cas traités par iséthionate de pentamidine à fortes doses. *Med Trop* 2003;63:35-44.
- [71] Nacher M, Carme B, Sainte Marie D, Couppié P, Clyti E, Guibert P *et al.* Influence of clinical presentation on the efficacy of a short course of pentamidine in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol* 2001;95:331-6.
- [72] Rousset M, Nacher M, Fremont G, Rotureau B, Clyti E, Sainte-Marie D *et al.* Comparison between one and two injections of pentamidine isethionate, at 7 mg/kg in each injection, in the treatment of cutaneous leishmaniasis in French Guiana. *Ann Trop Med Parasitol* 2006;100:307-14.
- [73] Dimier-David L, Valda L, Inofuentes A, Mallea F, David C, Dedet JP. Traitement de la lésion cutanée primaire de la leishmaniose à *Leishmania braziliensis* : échec de l'iséthionate de pentamidine. *Med Mal Infect* 1992;22:1183-6.
- [74] Berman J. Recent developments in Leishmaniasis: epidemiology diagnosis, and treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:33-8.
- [75] Rapp C, Imbert P, Darie H, Simon F, Gros P, Debord T *et al.* Traitement par amphotéricine B liposomale d'une leishmaniose cutanée contractée à Djibouti et résistante à l'antimoniate de méglumine. *Bull Soc Pathol Exot* 2003;96:209-11.
- [76] Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson RN. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 2005;153:203-5.
- [77] 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.
- [78] Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Diaz A *et al.* Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:1266-72.
- [79] 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;65:466-70.
- [80] Franke ED, Llanos-Cuentas A, Echevarria J, Cruz ME, Campos P, Tovar AA *et al.* Efficacy of 28-day and 40-day regimens of sodium stibogluconate (Pentostam) in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51:77-82.
- [81] Amato VS, Tuon FF, Bacha HA, Neto VA, Nicodemo AC. Mucosal leishmaniasis. Current scenario and prospects for treatment. *Acta Trop* 2008;105:1-9.
- [82] Machado PR, Lessa H, Lessa M, Guimarães LH, Bang H, Ho JL *et al.* Oral pentoxifylline combined with pentavalent antimony: a randomized trial for mucosal leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2007;44:788-93.
- [83] Dedet JP, Melogno R, Cardenas F, Valda L, David C, Fernandez V *et al.* Rural campaign to diagnose and treat mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia. *Bull World Health Organ* 1995;73:339-45.
- [84] Soto J, Rea J, Valderrama M, Toledo J, Valda L, Ardiles J *et al.* Efficacy of extended (six weeks) treatment with miltefosine for mucosal leishmaniasis in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:387-9.
- [85] Soto J, Toledo J, Valda L, Valderrama M, Rea J, Parra R *et al.* Treatment of Bolivian mucosal leishmaniasis with miltefosine. *Clin Infect Dis* 2007;44:350-6.
- [86] Amato VS, Tuon FF, Campos A, Bacha HA, Nicodemo AC, Amato D *et al.* Treatment of mucosal leishmaniasis with a lipid formulation of amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2007;44:311-2.
- [87] Sampaio RN, Marsden PD. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a glucantime, com anfotericina B liposomal. *Rev Soc Bras Med Trop* 1997;30:125-8.
- [88] Guiguemde RT, Sawadogo OS, Bories C, Traore KL, Nezien D, Nikiema L *et al.* *Leishmania major* and HIV co-infection in Burkina Faso. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:168-9.