

Traitement par amphotéricine B liposomale d'une leishmaniose cutanée contractée à Djibouti et résistante à l'antimoniote de méglumine.

C. Rapp* (1), P. Imbert (1), H. Darie (2), F. Simon (1), P. Gros (3), T. Debord (1) & R. Roué † (1)

(1) Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital militaire Bégin, 69 avenue de Paris 94163 Saint-Mandé Cedex, France.

(2) Service de dermatologie, Hôpital militaire Bégin, 69 avenue de Paris 94163 Saint-Mandé Cedex, France.

(3) Service d'anatomopathologie, Hôpital militaire Bégin, 69 avenue de Paris 94163 Saint-Mandé Cedex, France.

*Tél : 01 43 98 50 21, Fax : 01 43 98 52 79, E-mail : hiabegin.mit@worldonline.fr

Manuscrit n° DK/67. 6ème congrès international francophone de médecine tropicale "Santé et urbanisation en Afrique" (Dakar, octobre 2001). Communication affichée. Accepté le 15 avril 2003.

Summary: Successful treatment of meglumine-antimoniate resistant cutaneous leishmaniasis acquired in Djibouti with AmBisome®.

Pentavalent antimony (PA) compounds remain the main therapeutic agents of cutaneous leishmaniasis (CL). CL infection resistant to PA is difficult to cure, limited by severe side effects and requiring a long course treatment of parenteral administration of recommended second line drugs. We report a case of CL unresponsive to meglumine antimoniate contracted in Djibouti, successfully treated with a short course treatment of AmBisome®. In this case the subject had a recurrent thick crusted erythematous lesion on his left elbow associated with spreading micropapula on arms and thorax. The diagnosis of CL was confirmed by direct examination and genomic amplification by PCR of skin samples, cultures were negative. A short course treatment of parenteral AmBisome® (18 mg/kg) has led to clinical cure with no side effects and no relapse. In our hospital, the high cost of medication was counterbalanced by easiest administration, reduction of hospitalization duration, absence of adverse events and a gain of comfort. For this patient, a short course treatment of AmBisome® proved to be a suitable alternative to traditional drugs used in CL resistant to PA.

Résumé :

Les dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA) constituent le traitement de référence des leishmanioses cutanées (LC) de l'Ancien monde. Le traitement des formes résistantes aux DPA est difficile. Nous rapportons une observation de LC contractée à Djibouti, traitée avec succès par une cure courte d'amphotéricine B liposomale (AmBisome®). Elle s'est présentée sous la forme de lésions papuleuses récidivantes du coude gauche avec extension aux avant-bras et au thorax chez un homme de 27 ans, immunocompétent, ayant bénéficié en 1995 d'un traitement oral par kétoco nazole puis d'une cure intramusculaire de N méthylglucamine. Le diagnostic a été confirmé à l'examen direct et par amplification génomique (PCR) de prélèvements cutanés, l'espèce en cause n'a pas pu être identifiée. Une cure courte d'AmBisome® parentérale (18 mg/kg en 6 injections de J1 à J5 et J10) a permis une guérison clinique, avec une excellente tolérance. Ce traitement a apporté un gain en terme de sécurité et de confort. En effet, dans notre hôpital, le coût élevé du produit a été compensé par la réduction de la durée d'hospitalisation et l'absence d'effets indésirables.

cutaneous leishmaniasis
amphotericin B
AmBisome®
resistance
treatment
Djibouti
Sub-Saharan Africa

leishmaniose cutanée
amphotéricine B
AmBisome®
résistance
traitement
Djibouti
Afrique intertropicale

Introduction

Les leishmanioses cutanées (LC) de l'Ancien monde sont le plus souvent sensibles aux dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA). Le traitement des formes cutanées résistantes aux DPA est limité par la toxicité et les contraintes des traitements usuels, amphotéricine B et pentamidine. Nous rapportons un cas, contracté en République de Djibouti, traité avec succès par une cure courte d'amphotéricine B liposomale (AmBisome®).

Observation

Un militaire français de 27 ans est admis en septembre 1999 pour une lésion papulo-croûteuse du coude gauche persistant depuis 3 ans (figure 1). Le patient avait séjourné, de décembre 1995 à septembre 1996, en République de Djibouti et signalait un voyage en train à la frontière avec l'Éthiopie, pays endémique pour *L. aethiopicus*. Le diagnostic de LC avait été porté devant la présence de leishmanies à l'examen direct d'un frottis (cultures négatives). Après l'échec initial du kétoco nazole per os, un traitement par Glucantime® intramusculaire (60 mg/kg/j/15 jours) avait entraîné la disparition des lésions, à l'exception de la localisation au coude gauche.

Figure 1.

Lésion papulo-croûteuse du coude gauche.
Crusted erythematous lesion of the left elbow.

L'examen montre une lésion papulo-croûteuse, infiltrée, indolore, de 4 cm de diamètre, sur la face postérieure du coude gauche, isolée. Les recherches de leishmanies sont négatives à l'examen direct, en PCR et en culture; l'examen histologique met en évidence un granulome non spécifique sans parasite. Une corticothérapie locale est débutée.

En mars 2000, la réapparition de la lésion à chaque arrêt des corticoïdes, puis l'extension aux deux avant-bras et au thorax sous forme de micropapules érythémato-kératosiques (figure 2) atypiques motivent de nouvelles biopsies. Le diagnostic de leishmaniose est confirmé par la présence de leishmanies à l'examen direct et en PCR détection. Les essais d'amplification en vue de l'identification et les cultures sont négatifs (Dr BASTIEN, Laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU Montpellier). La sérologie VIH1-2 est négative. Une cure d'AmBisome® intraveineuse (IV) 3mg/kg/j de J1 à J5 et à J10 (dose cumulée de 18 mg/kg) est effectuée avec une excellente tolérance, clinique et biologique, rénale notamment. La régression des lésions est obtenue dès le premier mois, aboutissant à une guérison clinique sans rechute avec un recul de 18 mois.

Figure 2.

Lésions micropapuleuses du thorax et des bras.
Micropapular lesions of thorax and arms.

Commentaires

Aspects épidémiologiques

Cette observation de leishmaniose cutanée (LC) est, à notre connaissance, la première décrite en République de Djibouti où, seule une leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) (espèce non typée) a été publiée (3). Pourtant, *L. aethiopica*, est endémique en Éthiopie, où elle est responsable de LC localisées et diffuses volontiers résistantes aux DPA (3, 5). Par ailleurs, *L. donovani*, agent de la leishmaniose viscérale (LV) à Djibouti, est impliqué dans des LC au Yémen, pays limitrophe (2, 7).

Bien que l'identification n'ait pas été possible dans le cas rapporté, *L. aethiopica* semble l'espèce la plus probable pour les raisons suivantes : voyage à la frontière de l'Éthiopie, caractère chronique d'une lésion, persistance 4 ans après un traitement antimonie, extension favorisée par la corticothérapie locale.

Aspects thérapeutiques

Les DPA restent le traitement de référence des LC de l'ancien monde chez l'immunocompétent, en raison de leur moindre coût, de leur bonne tolérance et de leur disponibilité dans les régions endémiques (5). Dans les formes résistantes aux DPA, les traitements de seconde ligne sont actuellement :

- la pentamidine par voie parentérale, évaluée surtout dans le Nouveau monde. Son efficacité inconstante expose à des résistances. De plus, sa toxicité est multiple et potentiellement grave;

- l'amphotéricine B, constamment efficace et sans résistance connue, dont l'utilisation est limitée par la toxicité (rénale en particulier) et la nécessité d'une pose de voie veineuse centrale et d'une hospitalisation prolongée (5);

- les dérivés azolés oraux (kétoconazole, itraconazole, fluconazole) actuellement non recommandés, du fait de leurs résultats disparates. L'efficacité du fluconazole (400 mg/j pendant 6 semaines) dans une série de LC dues à *L. major* contractées en Arabie-Saoudite nécessite d'être évaluée sur d'autres espèces (1). La forme liposomale d'amphotéricine B (AmBisome®) représente actuellement, dans les pays industrialisés, le traitement de première ligne des leishmanioses viscérales (LV), en raison de son efficacité et de sa remarquable tolérance à la dose de 18mg/kg en 6 injections (5). Dans le traitement des leishmanioses tégumentaires, sa place reste mal définie. Dans des modèles murins de LC due à *L. major*, l'AmBisome® IV a montré une très bonne tolérance et une efficacité dose-dépendante. Son effet plus suppressif que curatif est parfois source de rechutes. Sa bonne diffusion dans le derme est attribuée à la petite taille des particules et à des paramètres pharmacocinétiques avantageux (concentrations sériques et aires sous la courbe plus élevées) (10).

Chez l'homme, l'AmBisome® en cure prolongée s'est montré efficace dans de rares cas de leishmanioses tégumentaires (4, 6, 8, 9). Cependant l'interprétation des résultats est délicate en raison de l'hétérogénéité des protocoles utilisés (tableau I). Dans notre observation, l'espèce parasitaire présumée, la multiplicité des lésions et la potentialité d'une extension muqueuse justifiaient un traitement systémique. En accord avec le patient, nous avons opté pour une cure courte d'AmBisome® (dose cumulée 18 mg/kg) selon le protocole utilisé dans la LV. Ce traitement a été parfaitement toléré et a permis une guérison définitive.

Tableau I.

Traitement des LC humaines par AmBisome® dans la littérature.
Treatment of human LC with AmBisome® in literature.

année	cas	forme clinique	protocole	résultat
1994 (9)	1	LC	3 mg/kg/j x 15 j et ampho B 2,5g en 28 j	succès
1995 (8)	2	PKDL	3 mg/kg/j x 30 j	2 succès
1997 (6)	6	LCM	2-3mg/kg/j x 21j	5 succès, 1 échec
2000 (4)	1	LC	?	1 échec

Aspects pharmaco-économiques

Le coût élevé du traitement par AmBisome® rend illusoire, en pays défavorisé, son utilisation dans le traitement des LC résistantes aux DPA. Dans les pays industrialisés, une analyse économique ne se limitant pas à l'estimation du seul coût d'acquisition amène à reconsidérer la place de l'AmBisome®

dans cette indication. En effet, malgré un coût très supérieur à celui de l'amphotéricine B, la prise en compte des coûts induits par la durée totale du séjour hospitalier (6 j pour l'AmBisome® vs 21 j pour la Fungizone® IV) est, dans notre hôpital, en faveur du traitement par AmBisome® IV avec un coût global inférieur de 30 % à celui de la Fungizone® IV (1 mg/kg/j x 21 j) (tableau II). Ainsi, cette différence, ajoutée à la réduction des coûts indirects et au gain de qualité de vie (préservation du réseau veineux, réduction des effets indésirables), plaide en faveur de l'utilisation de l'AmBisome® dans cette indication (tableau II).

Tableau II.

Comparaison pharmaco-économique de l'AmBisome® et de la Fungizone® à l'hôpital Bégin.

Pharmacoeconomics comparison between AmBisome® and Fungizone®.

coûts directs	AmBisome® 50mg	Fungizone® 50mg
protocoles	18mg/kg en 6 injections	1 mg/kg/21 jours
coût unitaire (Vidal® 2002)	175 €	3 €
dose totale	1 440mg	1 680mg
coût d'acquisition	5075 €	102 €
administration	IV quotidienne	IV/4h
matériel d'injection	+	+++
forfait de séjour	3244 €	1354 €
coût global	8319 €	11456 €
coûts indirects		
congé maladie	10 j	21 j
qualité de vie		
réseau veineux	préservé	voie centrale
risque iatrogène	+/-	+++

L'AmBisome® en cure courte (dose cumulée 18 mg/kg) a constitué ici une alternative sûre et efficace aux traitements classiques des LC résistantes aux DPA. Des études contrôlées multicentriques sont souhaitables pour confirmer l'intérêt de cette molécule dans cette indication.

Références bibliographiques

1. ALRAJHI AA, IBRAHIM EA, DE VOL EB, KHAIRAT M, FARIS RM *et al.* - Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 891-895.
2. COURTOIS D - Leishmaniose viscérale en territoire Français des Affars et des Issas. *Méd Trop*, 1971, **31**, 535-537.
3. FARGE D, FRANCES C, VOULDOUKIS I, WESCHLER B, BOISNIC S *et al.* - Chronic destructive ulcerative lesion of the midface and nasal cavity due to leishmaniasis contracted in Djibouti. *Clin Exp Dermatol* 1987, **12**, 211-234.
4. GUNDUNZ K, AFZAR S, AYHAN S, KANDILOGLU AR, TUREL A *et al.* - Recidivans cutaneous leishmaniasis unresponsive to liposomal amphotericin B. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000, **14**, 11-13.
5. HERWALDT BL - Leishmaniasis. *Lancet*, 1999, **354**, 1191-1199.
6. NONATA R, SAMPAIO R & MARSDEN PD - Mucosal leishmaniasis unresponsive to glucantime therapy successfully treated by AmBisome®. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1997, **91**, 77.
7. RIOUX JA, DEREURE J, DAOUD W, EL KUBATI Y, RAGEH HA *et al.* - Les complexes *Leishmania donovani*, *Leishmania tropica*, et *Leishmania major* en République arabe du Yémen. In : RIOUX JA ed - *Leishmania. Taxonomie et phylogénèse. Applications éco-épidémiologiques*. IMEEE, Montpellier, 1986, pp. 357-363.
8. ROUSTAN G, JIMENEZ JA, CUTIERREZ-SOLAR B, GALLEGO JL, ALVAR J & PATRON M - Post-Kala-azar dermal leishmaniasis with mucosal involvement in a kidney recipient: treatment with liposomal amphotericin B. *Br J Dermatol*, 1998, **138**, 526-528.
9. TORRE-CISNEROS J, PRADA JL, VILLANUEVA JL, VALVERDE F & SANCHEZ-GUIJO P - Successful treatment of antimony-resistant cutaneous leishmaniasis with amphotericin B. *Clin Infect Dis*, 1994, **18**, 1024-1025.
10. YARDLEY V & CROFT SL - A comparison of the activities of three amphotericin B lipid formulation in visceral and cutaneous leishmaniasis. *Int J Antimicrob Agents*, 2000, **13**, 243-248.