

La leishmaniose cutanée en France : vers la fin des traitements injectables ?

P. A. Buffet & G. Morizot

Centre médical de l'Institut Pasteur, 211 rue de Vaugirard, 75724 Paris Cedex 15, France. Tél.: 33 (0)1 45 68 81 15. E-mail: pabuffet@pasteur.fr

Manuscrit n°2472/DT 9. "Dermatologie tropicale". Reçu le 25 septembre 2002. Accepté le 16 juin 2003. Présenté à la séance "dermatologie tropicale" de la SPE le 12/12/2001.

Summary: Cutaneous leishmaniasis : toward the end of injectable therapy?

Today no drug likely to be efficient on the majority of human-infecting species, well tolerated, and easy to administer is available for the treatment of human cutaneous leishmaniasis. But recent progress has been made.

Efficient against visceral leishmaniasis, orally administered miltefosine may supplant pentavalent antimonials for the treatment of cutaneous leishmaniasis acquired in the New World. Right now, the reference treatment is still parenteral pentavalent antimonials 20 mg SbV/kg/d for a duration that may probably be reduced from 20 to 10 days. The benefit/risk ratio of pentamidine still compares well with that of pentavalent antimonials for the treatment of lesions due to species belonging to the *L. panamensis*/*L. guyanensis*/*L. shawi* group. Pentamidine, which is easier to handle than antimonials, remains the reference treatment for cases from areas where these species predominate.

Oral fluconazole is an improvement, readily available for cases from *L. major* foci. If its efficacy is confirmed in other foci and against other species, mechanisms will have to be implemented to make this therapeutic improvement affordable to poor patients in endemic countries. The development of an efficient and well tolerated topical treatment is still warranted. A new formulation of aminosidine is currently under evaluation.

One can hope that the treatment of cutaneous leishmaniasis will soon become simpler, both for patients and doctors. For the benefits of this simplification to be rapidly affordable to all patients, the pharmaceutical and clinical research outlay must be maintained.

Résumé :

Pour traiter la leishmaniose cutanée, il n'y a pas aujourd'hui de médicament qui soit à la fois efficace sur la majorité des espèces, bien toléré, et facile à administrer. Toutefois des progrès ont été accomplis récemment.

Efficace contre la leishmaniose viscérale, la miltefosine orale pourrait supplanter les dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA) dans le traitement des cas contractés dans le nouveau monde. Dans l'immédiat, le traitement de référence reste les DPA par voie parentérale à la dose de 20 mg SbV/kg/jour, pour une durée qui peut probablement être réduite de 20 à 10 jours. La pentamidine garde un rapport bénéfice/risque comparable à celui des dérivés pentavalents de l'antimoine sur les espèces du groupe *L. panamensis* / *L. guyanensis* / *L. shawi* et reste – du fait de sa maniabilité – la référence pour les cas contractés dans des zones où ces espèces prédominent.

Le fluconazole par voie orale constitue un progrès, immédiatement utilisable pour les cas contractés dans des foyers dus à *L. major*. Si son efficacité était confirmée dans d'autres foyers et sur d'autres espèces, ressemblerait à mettre en place les mécanismes permettant aux patients pauvres de zones d'endémie d'en bénéficier. La recherche d'un traitement topique efficace et bien toléré reste nécessaire. Une formulation optimisée d'aminosidine locale est en cours d'évaluation.

Tant pour les patients que pour les prescripteurs, on peut donc espérer une simplification prochaine du traitement de la leishmaniose cutanée. Pour que les bénéfices de cette simplification soient rapidement accessibles à tous les patients, l'effort de recherche pharmaceutique et clinique doit être maintenu.

Introduction

Diagnostic rare en France - avec moins de 100 cas annuels - la leishmaniose cutanée est fréquente à l'échelle mondiale, touchant plusieurs centaines de milliers de personnes chaque année (28). C'est aussi une des causes les plus fréquentes de lésion infiltrée chronique au retour de voyage (11). C'est enfin un diagnostic utile car des traitements efficaces existent. Toutefois, le traitement de la leishmaniose cutanée reste un sujet difficile à exposer (et à mémoriser) car nous ne disposons pas encore d'un traitement qui soit à la fois efficace sur l'ensemble

des espèces infectant l'homme, bien toléré, et facile à administrer. De plus, les résultats d'essais thérapeutiques de qualité n'étayant pas encore toutes les stratégies thérapeutiques, même les plus couramment employées (7).

Cependant, des traitements par voie orale (miltefosine, fluconazole) (1, 39) ou locale (paromomycine) (40) ont récemment fait l'objet de publications encourageantes. Quelle est la qualité de l'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de ces "nouveaux" venus? Quelle place ont-ils dans notre arsenal en 2002 par rapport aux dérivés pentavalents de l'antimoine et à la pentamidine?

leishmaniasis
cutaneous leishmaniasis
mucosal leishmaniasis
treatment
miltefosine
fluconazole
aminosidine sulfate
paromomycine
meglumine antimonate
pentavalent antimonial
pentamidine
amphotericin B

leishmaniose
leishmaniose cutanée
leishmaniose muqueuse
traitement
miltefosine
fluconazole
aminosidine sulfate
paromomycine
antimoniote de méglumine
dérivé pentavalent
de l'antimoine
pentamidine
amphotéricine B

Enjeux du traitement de la leishmaniose cutanée

Exceptées les rares atteintes cutanéomuqueuses et cutanées diffuses dues à *Leishmania aethiopica*, et les leishmanioses muqueuse et cutanée-post-kala-azar dues à *Leishmania donovani*, la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde ne comporte, chez l'immunocompétent, qu'un risque faible de complication (8). Le risque théorique de leishmaniose viscérale concomitante est en réalité sans portée clinique réelle. En effet, si *Leishmania infantum* est l'espèce responsable aussi bien de la leishmaniose viscérale que de la leishmaniose cutanée du sud de l'Europe¹ (26), seulement deux cas d'atteintes viscérales concomitantes d'une atteinte cutanée due à *Leishmania infantum* ont été publiées (33, 35). Il est donc exceptionnel que *Leishmania infantum* cumule, chez le même hôte immunocompétent, les deux tropismes cliniques, cutané et viscéral. De la même façon, la leishmaniose viscérotrope paucisymptomatique due à *Leishmania tropica*² décrite à l'occasion de l'opération "tempête du désert" ne comportait pas d'atteinte cutanée (29). Dans le Nouveau Monde, à l'inverse, l'extension muqueuse secondaire a pu toucher jusqu'à 10 % des patients. Ce risque de métastase (initialement nasale puis de toute la zone ORL) a pesé lourd dans le raisonnement thérapeutique face à une leishmaniose cutanée du Nouveau Monde (10, 19, 30). Cependant, les informations épidémiologiques plus récentes montrent que moins de 3 % des patients ont une leishmaniose muqueuse secondaire (31) et que le taux de succès d'un traitement par dérivés de l'antimoine à un stade précoce (nasal pur) est en général supérieur à 75 % (14, 15, 27, 36). Le traitement par voie générale de toute leishmaniose cutanée du Nouveau Monde pourrait donc être facultatif (40).

C'est pourquoi l'enjeu du traitement de la leishmaniose cutanée est, quelle que soit la région du monde où elle a été contractée, essentiellement esthétique. Certaines lésions sont très inesthétiques, peuvent gêner la vie quotidienne, voire être à l'origine de surinfection bactérienne dermo-hypodermique exceptionnellement grave (SOTO, données non publiées). Les lésions de leishmaniose cutanée évoluent fréquemment vers des cicatrices atrophiques avec perte des annexes et modification parfois prolongée de la pigmentation.

Bases de l'indication thérapeutique

Évolution spontanée

La leishmaniose cutanée guérit spontanément. Près d'un quart des 50 essais thérapeutiques randomisés dans le domaine de la leishmaniose cutanée, comportaient un groupe placebo: le taux de cicatrisation "spontanée" complète à trois mois était compris entre 5 et 75 %.

Influence de l'espèce infectante sur l'efficacité des anti-leishmaniens

Observée depuis longtemps par les cliniciens de terrain, l'influence de l'espèce infectante a été confirmée au Guatemala (34) où un même traitement par kétoconazole est efficace sur *L. mexicana* et inefficace sur *L. braziliensis*. En revanche, les différences cliniques entre lésions causées par des espèces différentes de leishmanies sont trop inconstantes pour constituer une orientation étiologique fiable face à un individu (18, 20). En zone d'endémie, le recouvrement d'aires de répartition de deux espèces de leishmanies dermatropes n'est pas fréquent, mais, dans le

cadre de la leishmaniose cutanée d'importation, de nombreuses espèces peuvent théoriquement être en cause. Pour qui a accès à des informations fiables sur la répartition géographique des espèces de leishmanies infectant l'être humain (figure 1), l'anamnèse (histoire de la maladie, dates et lieux de voyage) permet en général de supposer l'espèce infectante, dont la détermination parasitologique reste souvent irréalisable en pratique, ou trop lente pour être opérationnelle. Des outils rapides et fiables (comme la PCR suivie de séquençage) existent, mais l'absence de développement commercial rend leur disponibilité aléatoire en dehors de centres très spécialisés.

Caractéristiques des produits utilisés

Plusieurs revues ont analysé le rapport bénéfice/risque des médicaments anti-leishmaniens utilisés chez l'homme (6, 7, 9, 10, 23). Ne seront exposés ici que les produits administrables par voie orale ou locale ayant fait l'objet de publications récentes.

La miltéfosine

La miltéfosine est un alkyl-phospholipide développé initialement comme anti-cancéreux. C'est le premier produit efficace par voie orale contre la leishmaniose viscérale (22, 42, 43, 44). D'efficacité quasi-constante et de tolérance acceptable, la miltéfosine est un progrès majeur dans cette maladie potentiellement mortelle. Des doses de l'ordre de celles utilisées dans la leishmaniose viscérale peuvent entraîner insuffisance rénale, diarrhée et cytolyse hépatique. Une formulation pour application locale sur les métastases cutanées du cancer du sein, commercialisée en France sous le nom de Miltext[®], a été inefficace dans la leishmaniose cutanée (études pilotes non comparatives³). Un essai de phase II dans le traitement de la leishmaniose cutanée en Colombie a évalué l'efficacité et la tolérance de 50 à 150 mg/j de miltéfosine orale pendant 3 à 4 semaines (recherche de dose sur 4 groupes) (39). Plus de 80 % des patients traités par 2,25 mg/kg ont cicatrisé. La tolérance a été acceptable: 40 % d'élévation transitoire et modérée (<5N) des transaminases, plus de 50 % de vertiges ambulatoires intitulés "mal des transports" par les auteurs. Cet effet indésirable neurologique – sans gravité objective – pourrait être un obstacle à l'observance, surtout si la durée du schéma optimal reste de 28 jours⁴.

Le fluconazole

Anti-fongique bis-triazolé bénéficiant d'une excellente biodisponibilité par voie orale et d'une bonne tolérance, le fluconazole a été évalué dans le traitement de la leishmaniose de l'Ancien Monde. L'efficacité d'un traitement de 28 jours a été supérieure à celle du placebo (79 % versus 34 % à trois mois) (1). Si l'on applique une analyse selon le biais maximal, l'efficacité du fluconazole aurait pu varier de 59 % à 84 % et celle du placebo de 22% à 58 %. Il y a peu de doute quant à la supériorité du fluconazole sur le placebo dans cette étude, malgré un taux élevé de perdus de vue, mal équilibré entre le groupe traité (25%) et non traité (36 %). Il s'agit donc, avec les injections intra-lésionnelles de Glucantime[®] (17), du deuxième traitement faisant la preuve d'une supériorité par rapport au placebo dans la leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde. Ces résultats justifient-ils de traiter dès maintenant par fluconazole toutes les leishmanioses cutanées contractées dans l'Ancien Monde? Si cela paraît prématuré dans le cadre de la

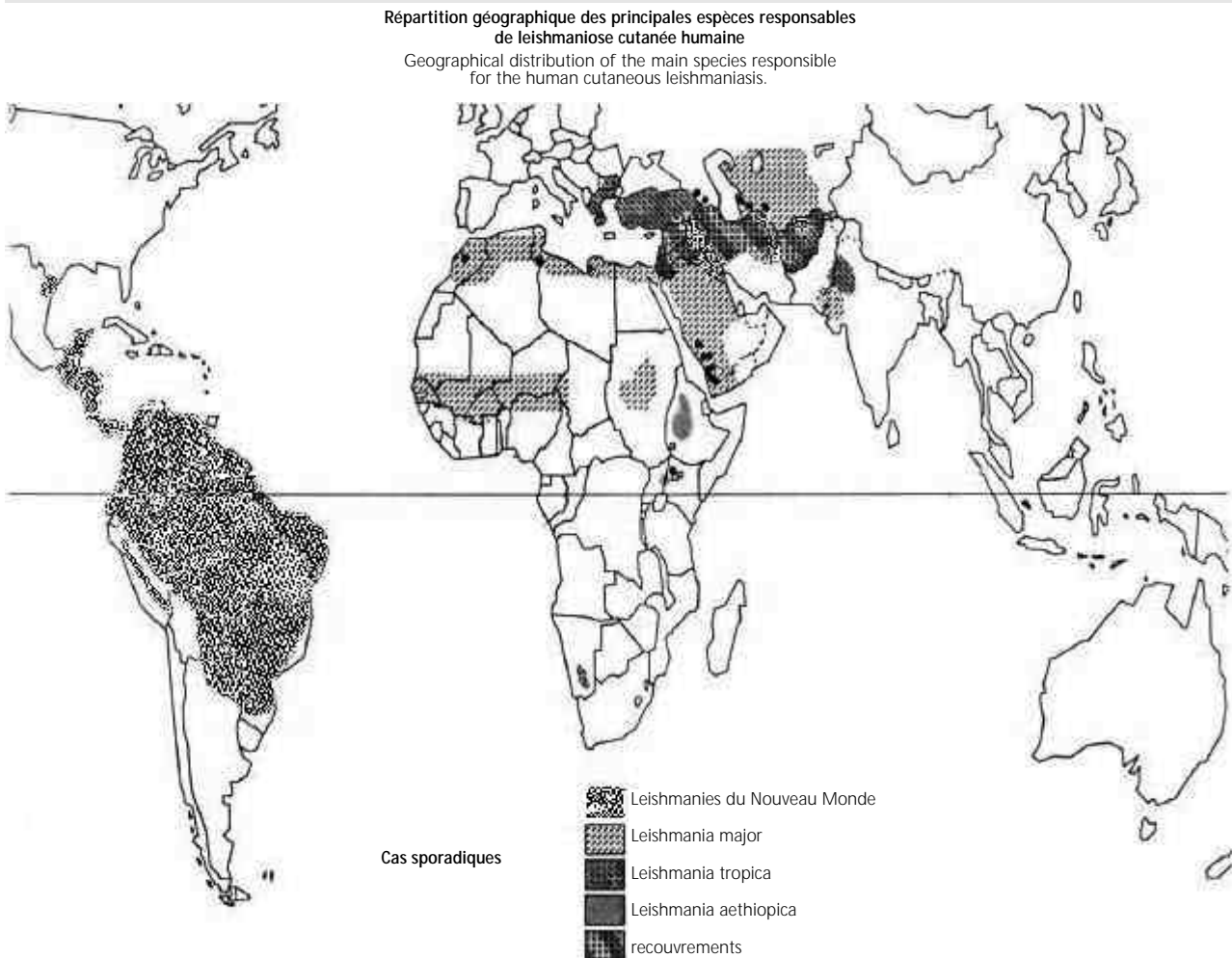
¹ En Turquie et en Grèce, une leishmaniose cutanée peut aussi être due à *L. tropica*.

² dont l'identification est douteuse: il s'agissait en fait peut-être de *L. donovani*.

³ évoquées oralement par le fabricant mais non publiées.

⁴ La miltéfosine orale n'est pas disponible en France actuellement mais peut être obtenue auprès du laboratoire.

Figure 1.



leishmaniose due à *L. tropica* – où les injections intra-lésionnelles de Glucantime® restent la référence – cela semble en revanche logique dans la leishmaniose cutanée due à *L. major*. Il est toutefois important que des évaluations complémentaires soient réalisées dans d'autres foyers et que des informations soient colligées dans le cadre de la leishmaniose cutanée d'importation. En effet, des résultats positifs (32) infirmés ensuite ailleurs (45) ont déjà été publiés dans le domaine du traitement oral de la leishmaniose cutanée.

L'aminosidine locale

Efficace en monothérapie parentérale dans la leishmaniose viscérale (21), l'aminosidine sulfate (paromomycine) a été évaluée dans la leishmaniose cutanée sous trois formulations topiques différentes. Une formulation contenant en outre du chlorure de méthylbenzethonium (antiseptique ayant un effet anti-leishmanien) a donné des résultats positifs en Israël (12), négatifs en Éthiopie (13) et en Colombie (38), positifs en Équateur (24, 25) et au Guatemala (2). La principale limitation de cette première formulation est l'irritation locale parfois sévère qu'elle provoque⁵. Une formulation à base d'urée, mieux tolérée, a été évaluée dans des foyers dus à *L. major* en Tunisie et en Iran. Dans aucun des deux essais, il n'y a eu d'accélération de la cicatrisation en dépit d'une élimination plus précoce des parasites (4, 5). Une troisième formulation a été développée et, sur modèle animal (16), s'est avérée supérieure à la formulation "de référence" contenant du chlorure de méthylbenzethonium. Au cours d'un essai de phase II en Colombie, les lésions

des patients traités par cette troisième formulation d'aminosidine locale ont cicatrisé plus vite que celles des patients sous placebo. La tolérance locale a été correcte (40).

Place des "nouveaux" produits par rapport aux traitements de référence

Un essai de phase II dans le traitement de la leishmaniose cutanée du Nouveau Monde suggère que la miltéfosine pourrait y supplanter les dérivés pentavalents de l'antimoine. Ce résultat n'a pas encore de conséquence immédiate sur le traitement de première intention de la leishmaniose cutanée. En effet, la confirmation du résultat au cours d'essais de phase III est nécessaire. La miltéfosine peut constituer un recours chez des patients intolérants aux dérivés de l'antimoine et restant en échec après traitement par dérivés de l'amphotéricine B. Dans la leishmaniose cutanée, la miltéfosine bénéficie d'ailleurs déjà d'un "niveau de preuve d'efficacité" supérieur à celui des coûteux dérivés de l'amphotéricine B, avec lesquels plusieurs échecs ont été publiés (47) ou notifiés (mais aucun essai comparatif). Le traitement de référence reste donc les dérivés pentavalents de l'antimoine par voie parentérale à la dose de 20 mg SbV/kg/jour. Deux essais méthodologiquement imparfaits (3, 46) suggèrent que la durée du traitement par dérivés pentavalents de l'antimoine pourrait être réduite de 20 à 10 jours. Dans l'attente de véritables essais d'équivalence (qui ne seront probablement jamais réalisés), il semble raisonnable de viser initialement 20 jours de traitement, mais

⁵ Rejoignant en cela l'imiquimod, objet d'un essai non comparatif au Brésil (AREVALO, 2001).

de s'autoriser un arrêt (définitif) après 10 à 19 injections si les symptômes d'intolérance sont intenses. Malgré la description récente de cas de rhabdomyolyse sans conséquence clinique, la pentamidine (à la dose unitaire de 4 mg/kg d'iséthionate de pentamidine) garde un rapport bénéfice/risque comparable à celui des dérivés pentavalents de l'antimoine sur les espèces du groupe *L. panamensis/L. guyanensis/L. shawi*. Trois injections de pentamidine étant plus facile à administrer que 10 à 20 de dérivés pentavalents de l'antimoine, ce schéma bien évalué (37, 41) peut rester la référence dans le traitement de la leishmaniose cutanée contractée dans des zones où ces espèces sont très prédominantes. Le fluconazole constitue un progrès, directement et facilement utilisable, pour les cas contractés dans des foyers dûs à *L. major*. Si son efficacité – reposant pour l'instant sur un seul essai – est confirmée dans d'autres foyers et sur d'autres espèces, il restera à mettre en place les mécanismes permettant aux patients pauvres de zones d'endémie d'en bénéficier. Une cure de fluconazole revient en effet à 800 euros, soit dix fois plus qu'une cure de 10 jours de dérivés pentavalents de l'antimoine, et cent fois plus que ce que coûterait un traitement topique par une crème à base d'aminosides.

Conclusion

On peut donc espérer une simplification du traitement de la leishmaniose cutanée – tant pour les patients que pour les prescripteurs – à court ou moyen terme. Toutefois, si l'on souhaite que cette simplification bénéficie rapidement à tous les patients, l'effort de recherche pharmaceutique et clinique doit être maintenu.

Références bibliographiques

- 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**, 891-895.
- 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.
- ARANA BA, NAVIN TR, ARANA FE, BERMAN JD & ROSENKAIMER F - Efficacy of a short course (10 days) of high-dose meglumine antimonate with or without interferon-gamma in treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Clin Infect Dis*, 1994, **18**, 381-384.
- ASILIAN A, JALAYER T, WHITWORTH JA, GHASEMI RL, NILFOROOSHZADEH M & OLLIARO P - A randomized, placebo-controlled trial of a two-week regimen of aminosidine (paromomycin) ointment for treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53**, 648-651.
- BEN SALAH A, ZAKRAOUI H, ZAAOUR A, FTAITI A, ZAAFOURI B *et al.* - A randomized, placebo-controlled trial in Tunisia treating cutaneous leishmaniasis with paromomycin ointment. *Am J Trop Med Hyg*, 1995, **53**, 162-166.
- BERMAN JD - Chemotherapy for leishmaniasis: biochemical mechanisms, clinical efficacy, and future strategies. *Rev Infect Dis*, 1988, **10**, 560-586.
- BERMAN JD - Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis*, 1997, **24**, 684-703.
- BRYCESON A - A policy for leishmaniasis with respect to the prevention and control of drug resistance. *Trop Med Int Health*, 2001, **6**, 928-934.
- BRYCESON A - Therapy in man. In: *The leishmaniases*. W.K.-K. Peters, R., Editor. 1987, Elsevier: London. p. 847-69.
- BUFFET P, CAUMES E & GENTILINI M - Traitement des leishmaniases cutanées localisées. *Ann Dermatol Vénérol*, 1994, **121**, 503-511.

- CAUMES E, CARRIERE J, GUERMONPREZ G, BRICAIRE F, DANIS M & GENTILINI M - Dermatoses associated with travel to tropical countries: a prospective study of the diagnosis and management of 269 patients presenting to a tropical disease unit. *Clin Infect Dis*, 1995, **20**, 542-548.
- 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.
- EL-SAFI SH, MURPHY AG, BRYCESON AD & NEAL RA - A double-blind clinical trial of the treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin ointment. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1990, **84**, 690-691.
- FRANKEED, LLANOS-CUENTAS A, ECHEVARRIA J, CRUZ ME, CAMPOS P *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.
- FRANKEED, WIGNALL FS, CRUZ ME, ROSALES E, TOVAR AA *et al.* - Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Ann Intern Med*, 1990, **113**, 934-940.
- GROGL M, SCHUSTER BG, ELLIS WY & BERMAN JD - Successful topical treatment of murine cutaneous leishmaniasis with a combination of paromomycin (Aminosidine) and gentamicin. *J Parasitol*, 1999, **85**, 354-359.
- HARMS G, CHEHADE AK, DOUBA M, ROEPKE M, MOUAKHEH A *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**, 214-216.
- HERWALDT BL, ARANA BA & NAVIN TR - The natural history of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis*, 1992, **165**, 518-527.
- HERWALDT BL & BERMAN JD - Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg*, 1992, **46**, 296-306.
- HERWALDT BL, STOKES SL & JURANEK DD - American cutaneous leishmaniasis in U.S. travelers. *Ann Intern Med*, 1993, **118**, 779-784.
- JHATK, OLLIARO P, THAKUR CP, KANYOK TP, SINGHANIA BL *et al.* - Randomised controlled trial of aminosidine (paromomycin) v sodium stibogluconate for treating visceral leishmaniasis in North Bihar, India. *Brit Med J*, 1998, **316**, 1200-1205.
- JHATK, SUNDAR S, THAKUR CP, BACHMANN P, KARBWANG J *et al.* - Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med*, 1999, **341**, 1795-1800.
- KOFF AB & ROSEN T - Treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol*, 1994, **31**, 693-708; quiz 708-710.
- KRAUSE G & KROEGER A - Topical treatment of American cutaneous leishmaniasis with paramomycin and methylbenzethonium chloride: a clinical study under field conditions in Ecuador. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1994, **88**, 92-94.
- KRAUSE G & KROEGER A - Topical paromomycin/methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimonate as treatment of American cutaneous leishmaniasis: controlled study. *Clin Infect Dis*, 1999, **29**, 466-467.
- LANOTTE G, RIOUX JA & PRATLONG F - Ecologie des leishmaniases dans le Sud de la France. 14. Les leishmaniases en Cévennes. Analyse clinique et biologique des formes viscérales et muqueuses. *Ann Parasitol Hum Comp*, 1980, **55**, 635-643.
- LLANOS-CUENTAS A, ECHEVARRIA J, CRUZ M, LA ROSA A, CAMPOS P *et al.* - Efficacy of sodium stibogluconate alone and in combination with allopurinol for treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 1997, **25**, 677-684.
- MAGILL AJ - Epidemiology of the leishmaniases. *Dermatol Clin*, 1995, **13**, 505-523.
- MAGILL AJ, GROGL M, GASSER RA Jr, SUN W & OSTER CN - Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of Operation Desert Storm. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 1383-1387.
- MARSDEN PD - Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1986, **80**, 859-876.
- MARSDEN PD - Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis L(V)b* in Tres Bracos, Bahia-Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 1994, **27**, 93-101.
- MARTINEZ S & MARR JJ - Allopurinol in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med*, 1992, **326**, 741-744.
- MONTELIUS S, MAASHO K, PRATLONG F, LEBBAD M, GREGORY L & AKUFFO H - Skin rash for 15 years. *Lancet*, 1998, **352**, 1438.

34. NAVINTR, 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**, 528-534.
35. PERRIN C, TAILAN B, DEL GIUDICE P, LEFICHOUX Y & MICHIELS JF - Dermonecrotic and visceral leishmaniasis due to *Leishmania infantum* with a new isoenzyme pattern. *Clin Infect Dis*, 1997, **24**, 1283-1284.
36. SAENZRE, DE RODRIGUEZ CG, JOHNSON CM & BERMAN JD - Efficacy and toxicity of pentostam against Panamanian mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*, 1991, **44**, 394-398.
37. SOTO J, BUFFET P, GROGL M & BERMAN J - Successful treatment of Colombian cutaneous leishmaniasis with four injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg*, 1994, **50**, 107-111.
38. SOTO J, HERNANDEZ N, MEJIA H, GROGL M & BERMAN J - Successful treatment of New World cutaneous leishmaniasis with a combination of topical paromomycin/methylbenzethonium chloride and injectable meglumine antimonate. *Clin Infect Dis*, 1995, **20**, 47-51.
39. SOTO J, TOLEDO J, GUTIERREZ P, NICHOLLS RS, PADILLA J *et al.* - Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. *Clin Infect Dis*, 2001, **33**, E57-61.
40. SOTOJM, TOLEDO JT, GUTIERREZ P, ARBOLEDA M, NICHOLLS RS *et al.* - Treatment of cutaneous leishmaniasis with a topical antileishmanial drug (WR279396): phase 2 pilot study. *Am J Trop Med Hyg*, 2002, **66**, 147-151.
41. SOTO-MANCIPE J, GROGL M & BERMAN JD - Evaluation of pentamidine for the treatment of cutaneous leishmaniasis in Colombia. *Clin Infect Dis*, 1993, **16**, 417-425.

42. SUNDAR S, GUPTA LB, MAKHARIA MK, SINGH MK, VOSS A - Oral treatment of visceral leishmaniasis with miltefosine. *Ann Trop Med Parasitol*, 1999, **93**, 589-597.
43. SUNDAR S, MAKHARIA A, MORE DK, AGRAWAL G, VOSS A *et al.* - Short-course of oral miltefosine for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 2000, **31**, 1110-1113.
44. SUNDAR S, ROSENKAIMER F, MAKHARIA MK, GOYAL AK, MANDAL AK - Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis. *Lancet*, 1998, **352**, 1821-1823.
45. VELEZ I, AGUDELO S, HENDRICKX E, PUERTA J, GROGL M *et al.* - Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 1997, **126**, 232-236.
46. WORTMANN G, MILLER RS, OSTER C, JACKSON J & ARONSON N - 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.
47. WORTMANN GW, FRASER SL, ARONSON NE, DAVIS C, MILLER RS *et al.* - Failure of amphotericin B lipid complex in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis*, 1998, **26**, 1006-1007.

Intervention en séance

J. DELMONT : Les rares cas de leishmanioses cutanées qui sont contractées dans le Midi méditerranéen sont-ils tous dus à *Leishmania infantum*? N'existe-t-il pas des cas causés par *Leishmania tropica*?

B. BUFFET : Il apparaît que les cas constatés sont uniquement causés par *Leishmania infantum*.

Quelques cas de leishmanioses (photographies E. CAUMES) *

Fig. 1 : Plaque érythémateuse du poignet centrée par une ulcération croûteuse évoluant depuis 12 mois chez une résidente en Algérie.

Erythematous plaque of the wrist centered by an ulceration lasting for 12 months in a resident in Algeria.



Fig. 3 : Ulcération cutanée avec bordures surélevées du dos au retour du Sénégal.

Cutaneous ulceration with higher margins on the back, coming back from Senegal.



Fig. 5 : Nodule érythémateux de l'avant-bras chez un voyageur au retour d'Éthiopie.

Erythematous nodule of the forearm in traveller on his return from Ethiopia.



Fig. 2 : Une demi-douzaine de lésions nodulaires ulcérées de la cuisse chez un voyageur au retour d'Arabie Saoudite.

Half a dozen of nodular ulcerated lesions of the thigh in a traveller on his return from Saudi Arabia.



Fig. 4 : Nodule ombilicé de l'abdomen au retour du Sénégal.

Umbilicated nodule of abdomen, back from Senegal.



Fig. 6 : Plaque érythémateuse avec papules satellites au retour de Guyane Française.

Erythematous plaque with satellite papules, back from French Guiana.



* iconographie en couleur sur notre site: <http://www.pasteur.fr/socpatex/pages/dermato.html>

Fig. 7 : Lésions ulcéro-croûteuses de la cheville remontant sur la jambe, le long du trajet lymphatique (forme sporotrichoïde ou lymphangite nodulaire).
Ulcers of the ankle up to the leg, along the lymphatic tract (sporotrichoid form or nodular lymphangitis.)



Fig. 8 : Ulcération cutanée avec bordures nodulaires de la jambe au retour d'un voyage au Sénégal.
Cutaneous ulceration with nodular margins of the leg, back from Senegal.



Fig.11 : Plaque érythémato-croûteuse au retour de Guyane Française.
Erythematous and crusted plaque, back from French Guiana.



Fig.12 : Érosion péri-unguéale du 3ème doigt de la main au retour de Burkina Faso.
Periungual erosion of the third finger of the hand, back from Burkina Faso.



Fig. 9 : Ulcération cutanée de la cheville avec une bordure surélevée au retour de Guyane Française.
Cutaneous ulceration of the ankle with higher margin back from French Guiana



Fig.13 : Plaque érythémato-croûteuse de l'avant-bras au retour de Tunisie.
Erythematous and crusted plaque of the forearm, back from Tunisia.



Fig.10 : Lésion ulcérée de la lèvre supérieure au retour du Costa Rica.
Ulcerated lesion of the upper lip, back from Costa Rica.



Fig.14 : Lésions ulcérées et hémorragiques de l'oreille au retour du Mexique.
Ulcerated and hemorrhagic lesions of the ear, back from Mexico.

