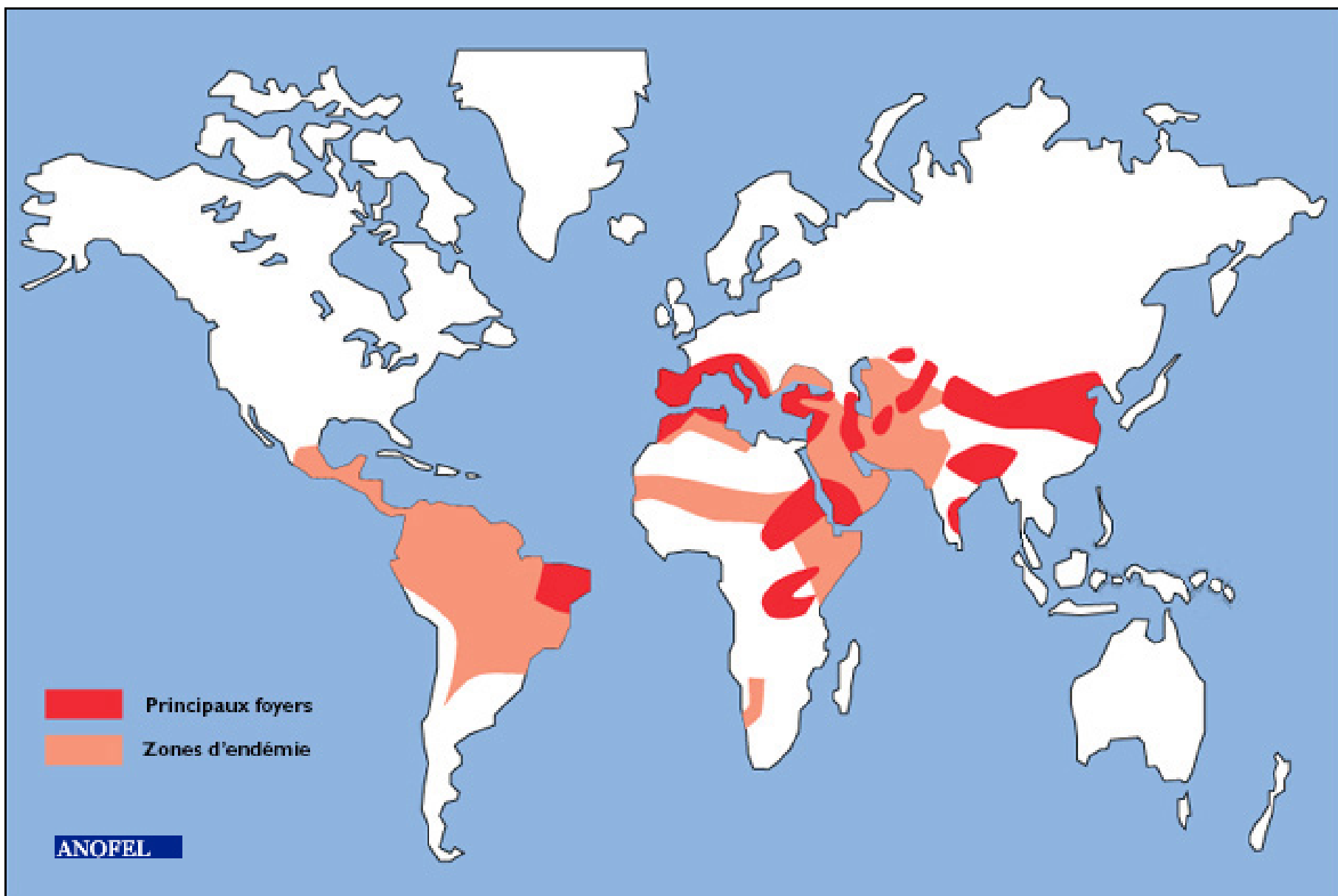


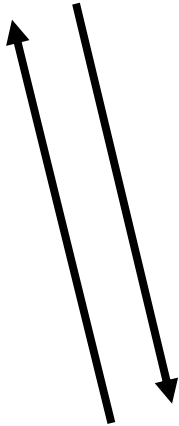
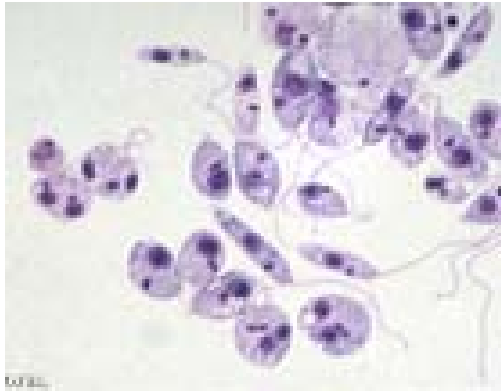
# Le traitement des leishmanioses en France: Proposition d'un référentiel consensuel

E. Rosenthal, J-P. Gangneux, P. Buffet,  
E. Lightburn, P. Couppié, P. Marty, J-P. Dedet

Nice, Marseille, Montpellier, Rennes,  
Paris Pitié-Salpêtrière, Cayenne

[jean-pierre.gangneux@univ-rennes1.fr](mailto:jean-pierre.gangneux@univ-rennes1.fr)







**SOCIETE DE  
PATHOLOGIE  
EXOTIQUE**

## **Journée thématique publique: Traitement des leishmanioses**

18 novembre 2008

Coordonnée par le Pr JP Dedet

Réunion d'experts + Analyse critique de la littérature  
=> proposition d'un référentiel consensuel

### Leishmaniose viscérale

Pr E. Rosenthal, Nice

Pr P. Marty, Nice

Dr L. Lachaud, Nîmes

Dr G. Morizot, Paris

Pr JP. Gangneux, Rennes

### Leishmanioses cutanées

et muqueuses

Pr P. Couppié, Cayenne

Dr E. Lightburn, Marseille

Pr JP. Dedet, Montpellier

Dr P. Buffet, Paris

# Cibles thérapeutiques

Antimoniés: Glucantime  
Pentamidine

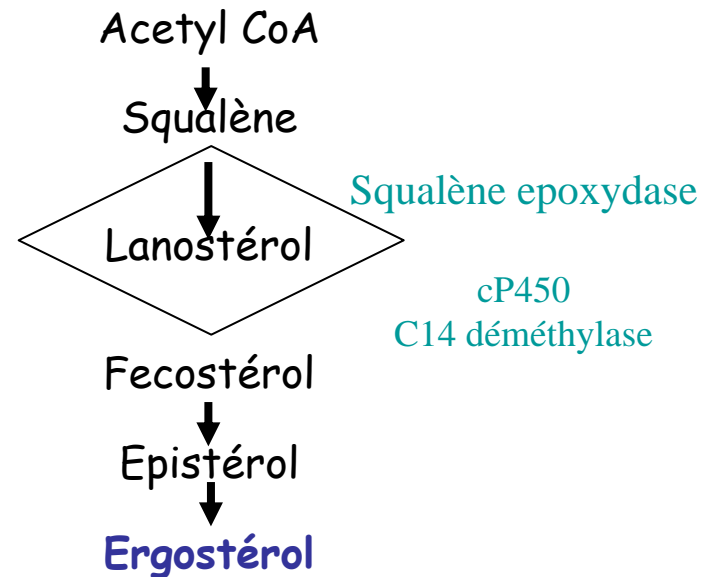
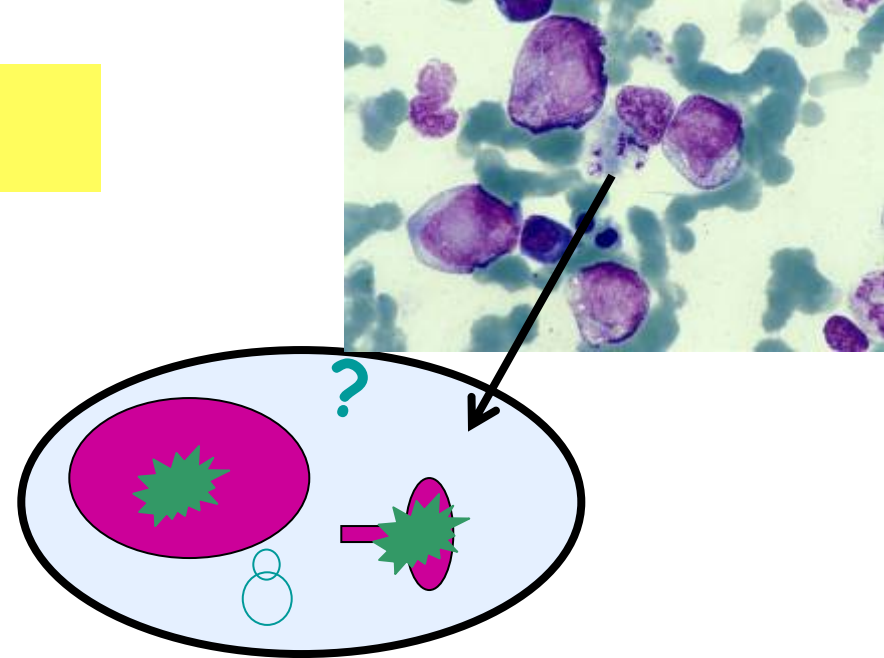
Amphotéricine B: Fungizone  
Formulations lipidiques d'AmB:  
- AmBisome  
- Abelcet  
- (AmB + IntraLipid)

Aminosidine

Métronidazole

Kétoconazole  
Dérivés triazolés  
Fluconazole  
Itraconazole  
Lamisil

Miltéfosine



# La leishmaniose viscérale

Recommandations pour le traitement de la leishmaniose viscérale zoonotique à *Leishmania infantum* chez les sujets immunocompétents  
(conférence de consensus de l'OMS, Rome, 1995)

## Médicament

## Posologie

Antimoniés pentavalents organiques - antimoniate de méglumine (Glucantime) - stibogluconate de sodium (Pentostam)	20 mg d'antimoine pentavalent/kg/j pendant 30 jours
Antimoniés + Allopurinol	20 mgSbv /kg/j + 15 mg/kg/j pendant 20-28 jours
Amphotéricine B liposomale (AmBisome)	3-4 mg/kg/j les jours 0, 1, 2, 3, 4 et 10 soit une dose totale de 18-24 mg/kg
Aminosidine (=paromomycine) ± antimoniés	12-16 mg/kg/j pendant 14-63 jours ± 20 mg d'antimoine pentavalent/kg/j pendant 20-28 jours

# Dérivés pentavalents de l'antimoine

Traitement « historique » de la LV

IV/IM  
20 mg SB/kg/j  
28-30 j

## Tolérance limitée :

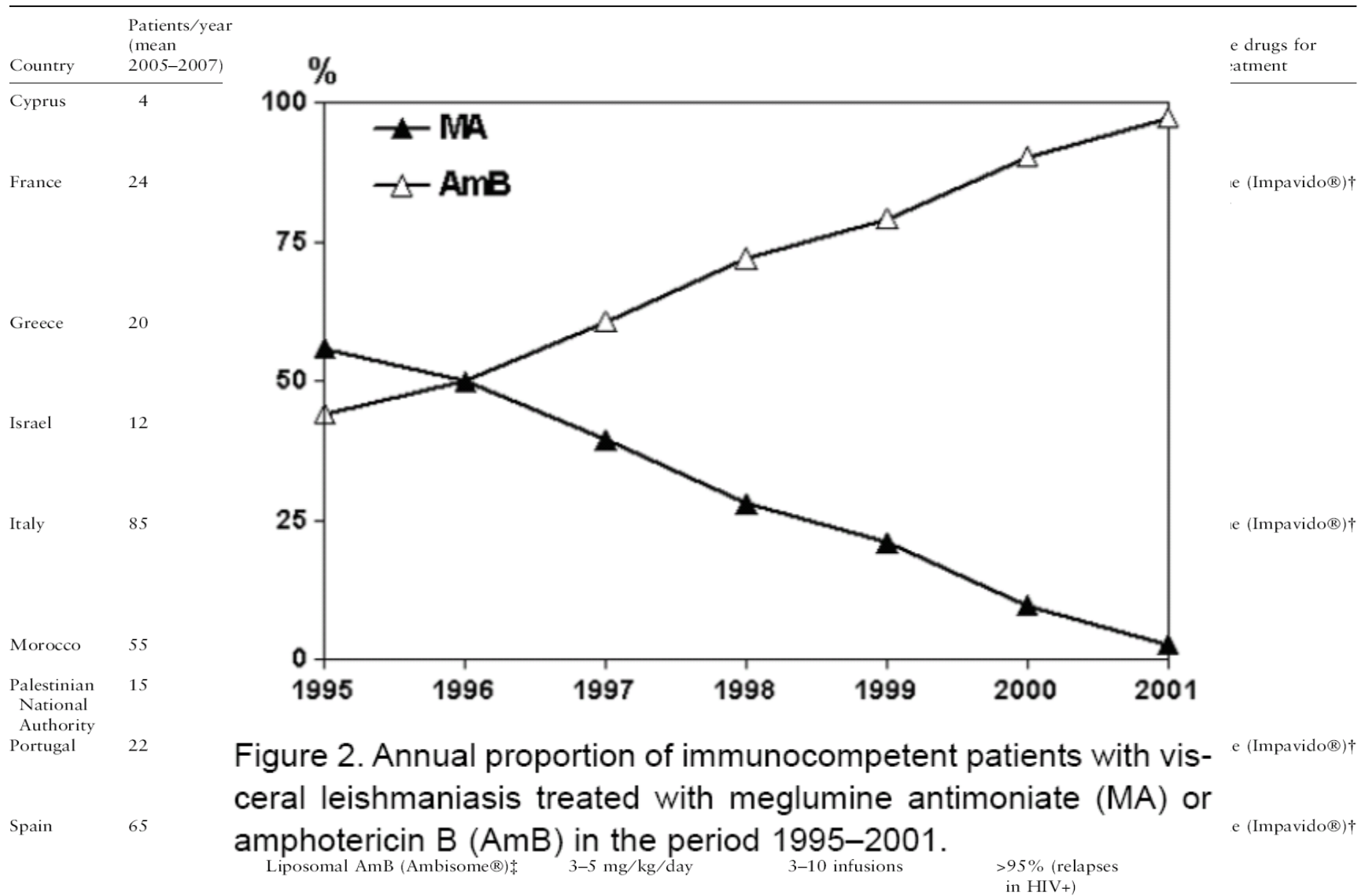
- stibio-intolérance
- Stibio-intoxication

## Phénomènes de résistance :

- Etat de Bihar (Inde) : > 50% d'échecs
- Résistance primaire ou acquise observée sur le bassin méditerranéen ; au cours des LV humaines et canines
- Mécanismes multiples = efflux, modification de la cible, diminution de la pénétration des SBIII par l'aquaglycoporine 1

# Traitement de la LV méditerranéenne : état des lieux

**Table 1** Treatment regimens, duration and cure rates of patients with VL in Mediterranean countries





# Amphotéricine B

AmB désoxycholate

-Traitement peu onéreux

-Pas de résistance

Mais:

-Intolérance rénale

-Nécessité d'une hospitalisation

$p > 0.05$

Dose totale 11,25 mg/kg en 15 doses  
Sundar et al, 2007

	Tous les jours	1 jour sur 2
1 mg/kg	N= 483 97% IC95[95-98]	N= 234 96% IC95[92-98]
0,75 mg/kg	N= 476 96% IC95[94-97]	N= 275 92% IC95[88-95]

## Intérêt d'optimiser le protocole

-> vectorisation lipidique

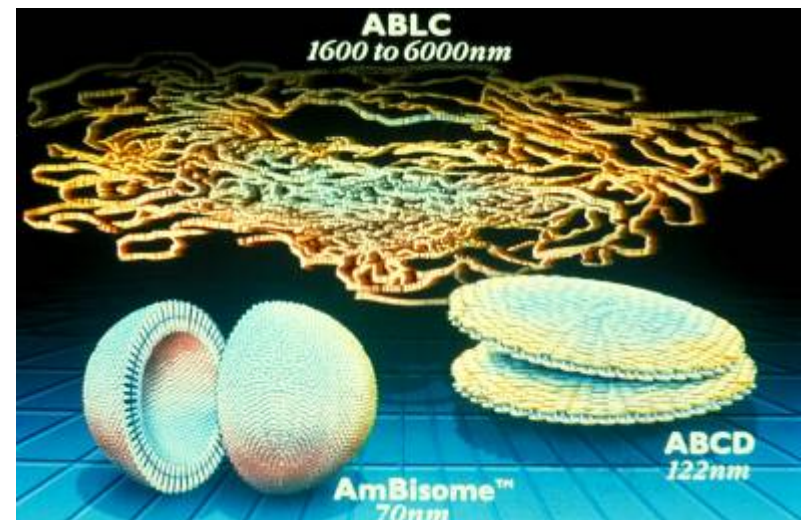
-> amélioration de la tolérance rénale

-> excellente diffusion + rémanence

New et al, 1981

Croft et al, 1991

Gangneux et al, 1996



Caryn Bern,<sup>1</sup> Jill Adler-Moore,<sup>2</sup> Juan Berenguer,<sup>3</sup> Marleen Boelaert,<sup>5</sup> Margriet den Boer,<sup>6</sup> Robert N. Davidson,<sup>7</sup> Concepcion Figueras,<sup>4</sup> Luigi Gradoni,<sup>8</sup> Dimitris A. Kafetzis,<sup>10</sup> Koert Ritmeijer,<sup>6</sup> Eric Rosenthal,<sup>11</sup> Catherine Royce,<sup>12</sup> Rosario Russo,<sup>9</sup> Shyam Sundar,<sup>14</sup> and Jorge Alvar<sup>13</sup>

## Zoonotic visceral leishmaniasis (*Mediterranean Basin, Middle East and Brazil*)

1. Total dose = 20 mg/kg adequate to treat immunocompetent children and adults
2. Exact dosing schedule can be flexible, but pharmacokinetics suggest better tissue levels if initial dose = 5 mg/kg
3. 10 mg/kg/day on 2 consecutive days needs to be validated in adults with ZVL

# Cures courtes d'AmB liposomale

Trial	Country	Study design	Nb pts	Reference
1	Brazil	O		re 1997, Berman 1998 <sup>1</sup>
2	Greece	O		opoulou 2003
3	Italy	O		idson 1994
4	Italy <sup>4</sup>	O		idson 1996
5	Italy	O		artino 1997
6	India	O		kur 1996, Berman 1998 <sup>1</sup>
7	India	Randomized open label equivalency study, Ambisome vs Amphotericin B	34	Thakur 2001
8	India	Open label dose finding	91	Sundar 2001
9	India	Randomized open label dose finding	84 <sup>6</sup>	Sundar 2002
10	India	C		dar 2003
11	India	F A		dar 2004
12	Kenya	C		man 1998 <sup>1</sup>
13	Sudan	C		man 1995

**Pédiatrie**  
 10 mg/kg/j x2 ≈ 4 mg/kg/j x5  
 ➤ Glucantime 28j  
 (CID 2003)

**Adultes**  
 10 mg/kg/j x2  
 10 mg/kg injection unique (NEJM 2010)  
 >98% efficacité

<sup>1</sup>Multicentre trial in Brazil, India and Kenya, <sup>2</sup>All children

<sup>3</sup>15 immunocompetent children, 5 immunocompetent adults, 11 immunocompromised adults

<sup>4</sup>83 cases from Italy, 3 from Brazil, 2 treated in U.K.

<sup>5</sup>56 children, 32 adults

<sup>6</sup>Patients who failed to respond to or relapsed after treatment with SbV

# Amphotéricine B liposomale en cure courte dans le traitement de la leishmaniose viscérale méditerranéenne de l'adulte non immunodéprimé

Pt	Traitement	Réponse initiale	Guérison
1	7,5 mg/kg j1	Favorable	Oui
2	7,5 mg/kg j1	Incomplète	Après retraitement
3	10 mg/kg j1, j2	Favorable	Oui
4	10 mg/kg j1, j2	Favorable	Oui
5	10 mg/kg j1, j2	Favorable	Oui
6	10 mg/kg j1, j2	Favorable	Oui
7	3 mg/kg, j1-j5, j10	Décès précoce	—
8	3 mg/kg, j1-j5, j10	Favorable	Oui
9	3 mg/kg, j1-j5, j10	Favorable	Oui
10	3 mg/kg, j1-j5, j10	Favorable	Oui
11	3 mg/kg, j1-j5, j10	Favorable	Oui

# LV chez le patient co-infecté par le VIH

## AmBisome

Country	Study design	Total (mg/kg)	No. pts	Relapse (%)	Reference
Spain	Case series (relapse after Sb)	21, 22.5	2	0	Torre-Cisneros 1993
Greece	Case series	20, 40	2	0	Lazanas 1993
Spain	Case series	40	5	40	Laguna 1995
Europe <sup>1</sup>	Open label dose finding	29-39	11	89	Davidson 1994
Italy	Open label dose finding	40	10	88	Russo 1996
France	Case series	60-86	5	40	Montana 2004

<sup>1</sup>Italy, France and Portugal

## Abelcet (ABLC) vs antimoniés

	ABLC 3 mg/kg/d 5d N = 18	ABLC 3 mg/kg/d 10d N = 20	MA 20 mg/kg/d 28d N = 19
--	--------------------------------	---------------------------------	--------------------------------

Early drop-out	1	2	9
Death	0	0	3
Adverse event	0	1	5
Lost to follow-up	1	1	1
Finished treatment	17	18	10
Cured	6 (33%)	8 (42%)	7 (37%)
Not cured	10	10	2

# L-AmB for secondary prophylaxis of VL in HIV-infected patients

*Molina et al, JAC 2007*

	Relapsing group ( <i>n</i> = 9)	Non-relapsing group ( <i>n</i> = 12)	<i>P</i> value
CD4 cells/mm <sup>3</sup>	126 (5–300)	82 (4–210)	0.39
CD4 < 200 cells/mm <sup>3</sup>	8 (88.8%)	12 (100%)	0.42
Viral load < 50 copies/ mL	4 (44.4%)	4 (33.3%)	0.67
HAART	8 (88.8%)	5 (41.6%)	0.06
Previous opportunistic diseases	8 (88.8%)	7 (58.3%)	0.17
Risk factors for HIV infection			
former drug user	8 (88.8%)	10 (83.3%)	1
sexual transmission	1 (11.1%)	2 (16.6%)	

# Référentiel proposé pour la prise en charge de la leishmaniose viscérale en France

Indications principales	Choix de traitement de première intention
LV de l'immunocompétent Enfant Adulte	Amphotéricine B liposomale (dose totale 20mg/kg) <ul style="list-style-type: none"><li>- 10 mg/kg J1 &amp; J2 (1)</li><li>- 5 mg/kg J1 – J4, ou schéma (1) chez le sujet jeune</li></ul> Mise en place d'un observatoire (suivi standardisé)

Situation temporairement acceptable

**AMBISOME**

Leishmaniose viscérale



Miltéfosine disponible en ATU



# La leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde

LCL à *L. major*



## Indications principales

LC à *L. major*

## Choix de traitement de première intention

Lésion(s) en zone couverte peu gênante(s) et patient acceptant cette option : **Abstention + surveillance**

Absence d'un ou plusieurs critères ci-dessus : **Antimoniote de méglumine intra-lésionnel + cryothérapie** (sous MEOPA chez l'enfant de moins de 8 ans)

Lésions > 4 ou topographie incompatible avec injections : fluconazole oral ou Amphotéricine B liposomale ou aminosides topiques (si possible participation à une étude clinique )

# La leishmaniose cutanée de l'Ancien Monde

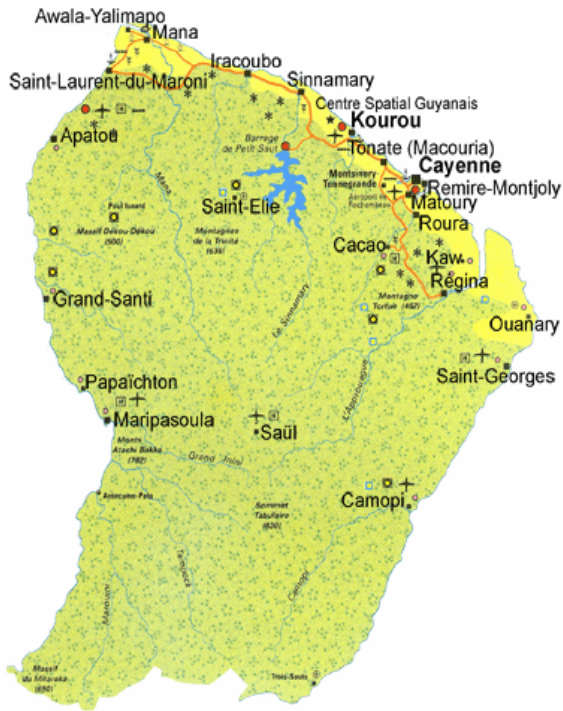
LCL à *L. tropica*



Indications principales	Choix de traitement de première intention
<i>LC</i> à <i>L. tropica</i> & <i>L. infantum</i>	<b>Antimoniote de méglumine intra-lésionnel + cryothérapie</b> (sous MEOPA chez l'enfant de moins de 8 ans) Lésions > 4 ou topographie incompatible avec injections : amphotéricine B liposomale

# La leishmaniose cutanée du Nouveau Monde

Essentiellement la Guyane française



Leishmaniasis among gold miners,  
French Guiana

Rotureau B, Emerg Infect Dis. 2006.

Recurrent american cutaneous leishmaniasis  
Gangneux JP, Emerg Infect Dis. 2007.

## Référentiel proposé pour la prise en charge de la LCL à *L. guyanensis*

Indications principales	Choix de traitement de première intention
<i>LC à L. guyanensis/ panamensis</i>	Iséthionate de pentamidine 4 mg/kg IV x 3 sur 5 jours ou 7 mg/kg unique IM (contexte) AmBisome 2 <sup>ème</sup> ligne

# La leishmaniose cutanéomuqueuse

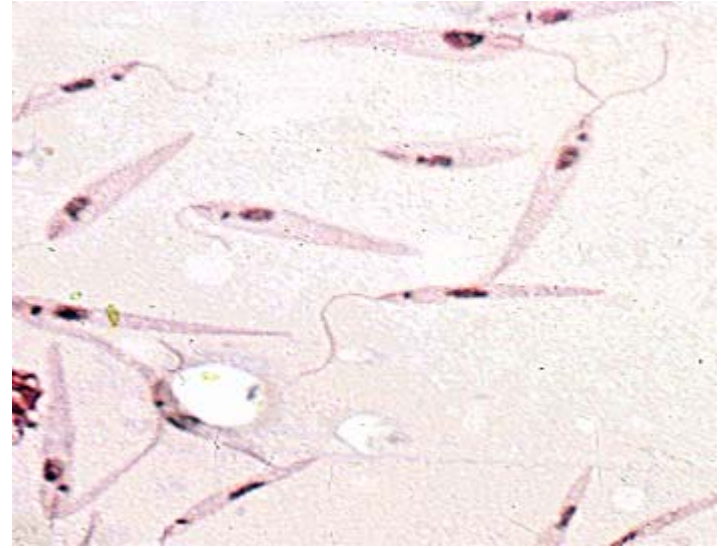
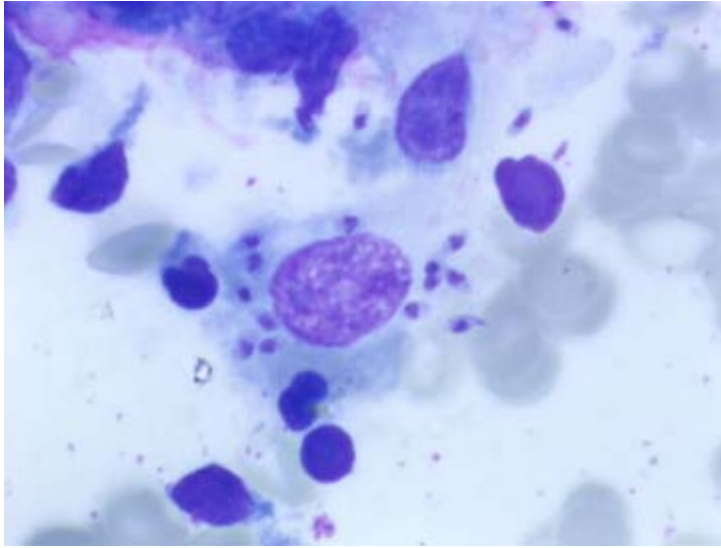
- Une **forme particulière** du Nouveau Monde (**Espundia**)
- Due à l'espèce *L. braziliensis* (*L. panamensis*)
- Evoluant en **deux temps** :
  - **Lésion cutanée initiale**, avec guérison spontanée
  - Une **extension muqueuse secondaire** possible



# Référentiel proposé pour la prise en charge de la leishmaniose cutanéomuqueuse à *L. braziliensis*

- Voie parentérale obligatoire
- Intérêt de l'isolement de la souche et de l'identification d'espèce

Indications principales	Choix de traitement de première intention
LC à <i>L. braziliensis</i>	Antimoniote de méglumine 20 mg SbV/kg/j x 20 jours IVL ou IM
LM à <i>L. braziliensis</i>	Antimoniote de méglumine 20 mg SbV/kg/j x 28 jours IVL ou IM + pentoxyfilline Amphotéricine B liposomale et/ou miltéfosine 2 <sup>ème</sup> intention



**Merci pour votre attention**