

TRAITEMENT DES LEISHMANIOSES CUTANÉES DE L'ADULTE ET DE L'ENFANT

P. MINODIER, G. NOËL, P. BLANC, M. UTERS, K. RETORNAZ, J-M. GARNIER

Med Trop 2005 ; 65 : 487-495

RÉSUMÉ • Les leishmanioses cutanées sont un groupe de maladies très hétérogènes dans leurs présentations cliniques et leurs évolutions. L'espèce de leishmanie causale joue un rôle dans le pronostic chez l'immunocompétent. Les lésions causées par *Leishmania major*, et dans une moindre mesure par *Leishmania tropica*, réagissent bien aux traitements locaux : applications de paromomycine, cryothérapie, applications de chaleur, traitement laser, injections intra-lésionnelles d'antimoine. Les imidazolés administrés par voie orale, notamment le fluconazole, peuvent être un traitement de réserve. L'antimoine par voie systémique sera réservé aux cas persistants ou aux rechutes. Par contre, les antimonies sont le traitement de première ligne de la majeure partie des leishmanioses cutanées du Nouveau-Monde, à l'exception notable des leishmanioses à *Leishmania guyanensis* pour lesquelles on préférera la pentamidine. L'amphotéricine B liposomale est peu évaluée dans ce cadre, mais semble efficace. La miltefosine, traitement oral prometteur de la leishmaniose viscérale à *Leishmania donovani*, s'avère décevante pour traiter les leishmanioses cutanées sud-américaines.

MOTS-CLES • Leishmaniose cutanée - Traitement - Antimoine - Enfant.

MANAGEMENT OF CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN ADULTS AND CHILDREN

ABSTRACT • Cutaneous leishmaniasis can present a variety of clinical features and courses. The causative *Leishmania* species is an important prognostic factor in immunocompetent patients. Local treatment modalities including topical paromomycin, cryotherapy, localized controlled heat, carbon dioxide laser therapy, or intralesional meglumine antimoniate can be effective against *Leishmania major* or *Leishmania tropica*. Oral fluconazole may be a second-line treatment. Parenteral antimonials are useful for persistent or recurrent Old World leishmaniasis. For New World leishmaniasis, parenteral antimonials represent the first-line treatment in all forms except those caused by *Leishmaniaguyanensis* in which pentamidine is preferable. Liposomal amphotericin B appears to be effective for treatment of cutaneous leishmaniasis but further study will be needed. Results using oral Miltefosine are promising against Indian kala-azar (*Leishmania donovani*) but disappointing against South American leishmaniasis.

KEY WORDS • Cutaneous leishmaniasis - Treatment - Antimony - Child.

Les leishmanioses cutanées (LC) sont un groupe de maladies extrêmement polymorphe et hétérogène. Leur point commun est d'être causées par des parasites du genre *Leishmania*, transmis par la piqûre de petits moucheron appartenant à la sous-famille des *Phlebotominae* et communément appelés phlébotomes (plus de 700 espèces).

En général, la ou les lésions de leishmaniose sont circonscrites à une zone de la peau donnée (leishmaniose cutanée localisée), mais les parasites peuvent aussi diffuser vers d'autres territoires cutanés (leishmaniose cutanée diffuse) ou vers les muqueuses faciales (leishmaniose cutanéomuqueuse). Certains parasites (*L. donovani*, *L. infantum*)

peuvent donner des LC, mais aussi des formes viscérales potentiellement mortelles. Cette variabilité dans l'expression clinique est dépendante de l'espèce causale et de la réponse immunitaire du sujet infecté (1-3). L'appréciation de l'état immunitaire du patient sera donc importante pour le pronostic et le traitement.

La LC localisée se manifeste le plus souvent par une lésion ulcérée ou ulcéro-croûteuse, dite « humide ». Parfois, les lésions sont squameuses, « sèches ». Dans l'Ancien Monde, *L. major* (bouton d'Orient, clou de Biskra...) est responsable de la LC zoonotique (réservoir chez certains rongeurs), qui évolue spontanément vers la guérison en 2 à 4 mois, alors que *L. tropica* donne des formes purement anthroponiques (réservoir strictement humain), évoluant plus lentement. Ces espèces infectent facilement les enfants puisqu'il s'agit d'une maladie à transmission plutôt urbaine. En Amérique, la contamination se fait souvent lors d'un séjour en forêt et *L. peruviana*, *L. guyanensis* ou *L. mexicana* sont les espèces souvent retrouvées.

La LC diffuse est associée à *L. aethiopicum* en Afrique et *L. amazonensis* en Amérique. Cependant l'immunosuppression d'un patient peut expliquer une LC diffuse causée

• Travail de l'Unité des urgences pédiatriques (P.M., P.B., Docteurs en médecine), CHU Nord, Chemin des Bourrely, 13915 Marseille Cedex 20 et du Service de pédiatrie (G.N., M.U., K.R., Docteurs en médecine ; J.M.G., Docteur en médecine, PUPH), CHU Nord, Chemin des Bourrely, 13915 Marseille Cedex 20, France.

• Correspondance : P. MINODIER, Urgences Pédiatriques, CHU Nord, Chemin des Bourrely, 13915 Marseille Cedex 20

• Courriel : philippe.minodier@aphm.fr •

• Article sollicité.

par des espèces donnant habituellement des formes localisées.

La leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM), ou «spundia», est propre au continent américain. Elle est causée par *L. braziliensis* (qui peut aussi donner des formes localisées), et dans une moindre mesure par *L. panamensis*.

L'observation de personnes atteintes de LC en France métropolitaine est rare. La forme autochtone de LC est causée par *L. infantum*, l'agent de la leishmaniose viscérale (LV) infantile, qui est endémique sur le littoral Méditerranéen. Certaines souches de cette espèce sont connues pour avoir un tropisme cutané. Elles ont été isolées dans le foyer des Pyrénées-Orientales essentiellement (4). Mais le plus souvent, en France métropolitaine, les LC sont importées. Pour des raisons géopolitiques, elles ont été acquises pour la majeure partie au Maghreb ou en Guyane Française.

Les LC du Maghreb sont le plus souvent causées par *L. infantum*, *L. major*, ou dans une moindre mesure *L. tropica*. D'autres formes causées par *L. tropica* ou *L. aethiopicum* peuvent être observées chez des voyageurs (rarement) ou des migrants venant respectivement des Proche et Moyen Orient ou de l'Afrique de l'Est.

En Guyane Française, les LC sont dues à *L. guyanensis*, *L. amazonensis* ou *L. braziliensis*. Elles peuvent toucher des migrants, des Indiens vivant en forêt, mais le plus souvent il s'agit de militaires ou de touristes ayant fait un séjour en zone amazonienne. Les enfants en sont rarement atteints.

Il faut donc identifier l'espèce causale par culture et/ou amplification génomique par PCR, la prise en charge et l'évolution de la maladie en dépendant. On ne traitera en effet pas de la même manière une lésion cutanée unique d'évolution spontanément favorable, une lésion susceptible de disséminer localement ou de façon générale, ou une forme étendue. Mais ces techniques d'identification sont complexes et d'accès difficile. Le délai d'obtention d'une culture et d'un typage isoenzymatique est de plusieurs mois. Aussi, peut-on essayer d'approcher l'espèce causale en précisant bien par l'interrogatoire la région d'acquisition de la maladie, même si, dans de nombreux cas, plusieurs espèces au pronostic différent circulent dans la même zone (c'est particulièrement vrai en Amérique du Sud).

L'objet de cette revue est de faire un panorama des nombreux traitements disponibles et d'en discuter les indications. Peu d'études prennent en compte une population pédiatrique spécifique. Pour l'enfant, on est souvent contraint d'extrapoler des données obtenues chez des adultes.

TRAITEMENTS INJECTABLES

Les sels d'antimoine

Plusieurs sels pentavalents d'antimoine (SbV) sont actuellement disponibles : le sodium stibogluconate (Pentostam®), l'antimoniote de méglumine (Glucantime®)

et leurs génériques, développés localement. Ces médicaments ont été largement utilisés dans la LV. Leurs avantages et leurs limites sont connues ; on sait en particulier que certaines souches de leishmanies sont résistantes à l'antimoine (5).

Dans le cadre de la LC, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (6) recommande, selon l'espèce, l'aspect local ou la localisation lésionnelle, l'utilisation d'antimoine en injections intra-lésionnelles ou par voie parentérale.

Les injections intralésionnelles sont surtout utilisées dans les LC de l'Ancien Monde. Peu d'études sont disponibles en pédiatrie.

Une série de 106 cas de LC de l'enfant a été récemment publiée en Tunisie (7). Le typage d'espèce n'a pas été effectué mais on peut supposer qu'il s'agit essentiellement de *L. major*, qui est épidémique en Tunisie, ou de *L. infantum*, qui est retrouvé dans le Nord de la Tunisie, zone où habitait la majeure partie des patients (8). L'antimoniote de méglumine a été utilisé en injections intra-lésionnelles chez 63 % des enfants à raison d'une injection par semaine de 1 ml/cm² jusqu'à la guérison. Étaient ainsi traités les patients qui avaient moins de 5 lésions et qui n'avaient pas d'atteinte cutanée près d'une zone cartilagineuse. Deux injections en moyenne ont suffi pour obtenir la guérison, mais le traitement a pu parfois être prolongé un an. Ce schéma est comparable à celui de l'OMS où deux ou trois injections de 1 à 3 ml sont recommandées tous les 2 jours (6). Il faut noter que les injections sont douloureuses, ce qui peut poser problème en pédiatrie.

Le traitement des LC causées par *L. tropica* par injections intralésionnelles d'antimoine semble plus difficile. Une grande série turque analyse plus de 3 000 cas (9) présumés causés par cette espèce (10). La majeure partie des sujets évalués sont mineurs : 66 % ont moins de 19 ans. Les injections locales d'antimoine ont été utilisées chez 76 % des patients quel que soit l'âge. Dans cette série, le nombre moyen d'injections hebdomadaires de Glucantime® (1 ml/cm²) pour obtenir la guérison est de 1 litre ! Si l'on accepte un traitement long, le risque de récurrence de LC à *L. tropica* après injections intra-lésionnelles reste cependant faible de l'ordre de 4 à 6 % (11-12).

Dans le cadre des LC américaines, qui ont tendance à persister longtemps et/ou à s'étendre aux muqueuses (pour *L. braziliensis*), l'antimoine est habituellement donné par voie parentérale. La dose recommandée par l'OMS est de 10 à 20 mg SbV/kg/j pendant 20 jours en cas de LC et 30 jours s'il existe une atteinte muqueuse (6). Habituellement, on ne limite pas la dose maximale.

Certaines études comportent un nombre d'enfants important. L'une d'entre elles a été menée en Colombie, dans une zone où *L. panamensis* est prédominant (13). Cette espèce est réputée pour donner des lésions ulcéro-croûteuses d'évolution chronique, avec parfois une dissémination muqueuse (3). Les enfants de moins de 15 ans représentaient 63 % des patients de l'étude. Ils ont été randomisés pour recevoir 20 mg SbV/kg/j d'antimoniote de méglumine pendant 10 ou 20 jours. L'efficacité de l'antimoine à un an était de 61 % dans le groupe 10 jours contre 67 % dans le

groupe 20 jours, ce qui n'était pas significativement différent. Par contre, l'antimoine était significativement moins efficace chez les enfants de moins de 5 ans (seulement 11 à 25 %), quel que soit le groupe. Une des explications possibles est l'importante clairance de l'antimoine chez le jeune enfant, du fait d'un volume de distribution plus grand, à poids constant.

Dans le cadre de la LC à *L. braziliensis*, une étude rétrospective chez l'adulte et l'enfant n'a pas montré de différence d'efficacité de l'antimoine selon l'âge, la dose (inférieure ou supérieure à 10 mg SbV/kg/j) ou le caractère intermittent ou continu de l'administration intramusculaire (14). Il est cependant à noter que, dans cette série, les durées de traitement ont toujours été longues : 25 à 116 jours en continu, ou, lors des traitements discontinus, 2 à 5 cures de 10 à 25 jours chacune, espacées de 10 à 60 jours.

Enfin, en Amérique du Sud, l'efficacité de l'administration parentérale d'antimoine peut probablement varier selon l'espèce causale. Ainsi au Brésil (15), la même dose (20 mg SbV/kg/j, 20 jours) permet de guérir 51 % des patients ayant une LC à *L. braziliensis* et seulement 26 % de ceux infectés par *L. guyanensis*, indépendamment de l'âge, de la durée d'évolution de la maladie ou du nombre et du siège des lésions cutanées (mêmes si ces facteurs peuvent par eux-mêmes avoir un rôle à jouer).

Dans le cadre des LC de l'Ancien Monde, l'antimoine systémique peut être utilisé en traitement de réserve, après échec des injections intralésionnelles. Il semble efficace pour des durées de traitement plus courtes qu'en Amérique du Sud. Ainsi, dans la série pédiatrique tunisienne déjà citée (7), les enfants qui ne répondaient pas aux injections locales, ceux qui avaient plus de 5 lésions ou ceux dont les lésions étaient proches des zones cartilagineuses, étaient traités avec succès par 60 mg/kg/j d'antimoniate de méglumine (soit 20 mg SbV/kg/j) pendant 7 à 15 jours seulement.

Quoiqu'il en soit, l'antimoine systémique reste un produit toxique, pourvoyeur de nombreux effets secondaires. Si l'intolérance (arthralgies, myalgies, rash) est habituellement peu grave et régressive, l'intoxication (insuffisance rénale, hépatite, pancréatite, troubles du rythme cardiaque) est potentiellement mortelle (5 ; 16). Il faut donc toujours évaluer le rapport bénéfice risque de ce médicament avant de l'utiliser.

Si l'on résume, les injections intra-lésionnelles d'antimoine semblent surtout utiles dans le cadre des LC à *L. major*, qui ont par ailleurs une tendance spontanée à la guérison. Une ou deux injections paraissent suffire lorsque les lésions sont peu étendues. Le bénéfice de l'antimoine par voie générale doit être pesé à la lumière de ses risques et des autres possibilités thérapeutiques sur le terrain. Il est efficace dans la majeure partie des LC sud-américaines qui ont une tendance à la chronicité ou à l'extension loco-régionale. Cependant, lorsque *L. guyanensis* est en cause, ce qui est fréquent en Guyane Française, l'antimoine ne paraît pas être le traitement de choix.

Pour augmenter l'efficacité de l'antimoine, certains auteurs ont essayé des associations médicamenteuses.

La majeure partie des études concernent l'association antimoine + allopurinol, à l'image de ce qui avait été tenté dans les années 80 (puis abandonné) pour le traitement de la LV (17-20). Ainsi, ces deux médicaments ont été conjointement utilisés en Iran, dans le cadre des infections à *L. major* et *L. tropica*. Dans le premier cas (21), il semble que l'adjonction d'allopurinol permette de réduire les doses d'antimoine de moitié, sans que cela ait une répercussion sur l'efficacité (de l'ordre de 75 à 80 %), ou sur la tolérance (même nombre d'effets secondaires). Le biais principal de cette étude est qu'elle concerne des patients ayant des lésions jeunes (évoluant depuis 45 jours en moyenne) et spontanément curables (dans 90 % des cas). De fait, un groupe placebo aurait été souhaitable.

Dans le cas des infections à *L. tropica*, 8 mg SbV/kg/j administrés par injections intramusculaires plus 15 j d'allopurinol oral, sont plus efficaces que l'allopurinol ou l'antimoine seuls (22). Mais dans cette étude, les doses d'antimoine utilisées sont toujours faibles et, là encore, il n'y a pas de groupe placebo.

Plus récemment, a été proposée une association de fortes doses d'antimoine et d'allopurinol (respectivement 20 mg SbV/kg/j et 20 mg/kg/j) en cas d'échec d'un traitement antimonifié préalable (23).

L'association antimoine + pentoxifylline a aussi été utilisée dans le cadre de la LC (24) et de la LCM (25) à *L. braziliensis*. La pentoxifylline est un dérivé de la xanthine qui n'a probablement pas d'action anti-leishmanienne directe, mais inhibe la transcription du gène du TNF- α et diminue la migration et l'adhésion des leucocytes (25). Or le TNF- α a un rôle important dans la physiopathologie de l'infection leishmanienne (24, 26). Ainsi, une dose de pentoxifylline de 400 mg, administrée *per os* trois fois par jour pendant un mois, en complément de 15 à 20 mg SbV/kg/j, a permis de guérir des lésions réfractaires à l'antimoine seul, chez quelques patients adultes.

Pentamidine

L'efficacité de la pentamidine dans les leishmanioses est connue depuis longtemps. Le traitement de la LV infantile en France reposait ainsi jusqu'au début des années 80 sur deux cures d'antimoniate de méglumine (Glucantime®) encadrant une cure de mésylate de pentamidine (Lomidine®) (27). Ce traitement était grevé d'un grand nombre d'effets adverses qui ont conduit à remplacer la Lomidine® par de l'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®), mieux toléré.

Cette dernière molécule est aussi utilisée dans le cadre des LC Sud-américaine, particulièrement celles à *L. guyanensis*, où l'antimoine semble moins efficace. Ainsi, le schéma utilisé en Guyane Française (prédominance de *L. guyanensis*) est de deux injections intramusculaires de 4 mg/kg de pentamidine-base (7 mg/kg de Pentacarinat®) espacées de 2 jours. Une étude récente sur 326 cas adultes (28) a montré que l'efficacité était très dépendante de la précocité du traitement (5 % d'échecs si traitement dans le premier mois contre 25 % si le traitement est plus tardif). La tolérance clinique des injections est bonne, mais on observe

fréquemment une élévation importante des enzymes musculaires.

Au Brésil, le schéma de 3 injections intramusculaires (J1-J3-J5) de 4 mg/kg de pentamidine-base (maximum 300 mg/jour), a été comparé à 20 jours d'antimoine dans une zone où circulent essentiellement *L. braziliensis*, mais aussi *L. amazonensis*, *L. shawi* et *L. guyanensis* (29). Les deux médicaments ont une efficacité comparable de l'ordre de 70 à 75 %.

Par contre une dose moitié moindre, mais administrée plus longtemps (2 mg/kg/injection, 7 injections un jour sur deux), semble nettement moins efficace sur *L. braziliensis* (35 % contre 78 % pour l'antimoine) (30).

Amphotéricine B

L'amphotéricine B, particulièrement sous forme liposomale (AmBisome®), est devenue ces dernières années un traitement de choix de la LV infantile à *L. infantum* (5). Son efficacité et sa bonne tolérance la font souvent préférer à l'antimoine en traitement de première ligne. En Amérique du Sud, d'autres formes lipidiques sont disponibles (Amphocil®, Abelcet®).

Quelques LC ont été traitées avec efficacité par des formulations lipidiques d'amphotéricine B à doses élevées, chez des patients immunodéprimés ou immunocompétents, infectés par *L. guyanensis* (31), *L. braziliensis* (32), *L. infantum* (33) ou *L. aethiopica* (34). Cependant, l'activité efficace des différentes molécules lipidiques d'amphotéricine B vis-à-vis des différentes espèces de leishmanies mérite encore d'être précisée (35).

TRAITEMENTS PAR VOIE ORALE

Antibiotiques imidazolés

Comme l'amphotéricine B, les agents imidazolés altèrent la synthèse de l'ergostérol membranaire des leishmanies, en bloquant la 14 α -déméthylation du lanostérol. Ils présentent l'avantage de pouvoir être administrés par voie orale.

La première molécule utilisée dans cette classe fut le ketoconazole dans les années 1980 (36), à la dose de 600 mg/j chez l'adulte (ou 10 mg/kg/j chez l'enfant) pendant 28 à 30 jours. L'efficacité de la molécule semblant très dépendante de l'espèce causale (37-38), le ketoconazole est actuellement abandonné.

Le fluconazole est un médicament intéressant : sa demi-vie est longue, il est soluble dans l'eau et sa concentration dans la peau est 10 fois supérieure à celle du plasma (39). Une étude randomisée, en double aveugle contre placebo a été menée en Iran dans une zone où circule *L. major* (39). Elle a été critiquée par ailleurs (40). Une dose quotidienne de fluconazole de 200 mg pendant 6 semaines a permis une guérison à 3 mois chez 59 % des patients contre seulement 22 % pour le placebo, ce qui est significatif. L'action du fluconazole était, de plus, significativement plus rapide (médiane à 8,5 semaines). Enfin, la tolérance était

bonne. Un cas pédiatrique a été récemment publié où la dose utilisée était de 100 mg/jour pendant 3 semaines (41). L'expérience du fluconazole en zone sud-américaine est nulle.

L'itraconazole a aussi été utilisée ponctuellement avec succès y compris sur la LCM (*L. braziliensis*) (42-45). Par contre, une étude récente randomisée en double aveugle contre placebo n'a pas permis de montrer d'efficacité supérieure de l'itraconazole dans le cadre de la LC à *L. major* (46). Il existe peut-être un effet dose puisque celles qui ont été utilisées chez ces patients pouvaient varier de 100 à 400 mg/jour.

Azithromycine

L'azithromycine (47), un antibiotique de la famille des azalides (macrolides), se concentre dans les tissus, notamment les macrophages, à des niveaux 100 à 200 fois supérieurs au taux sérique. C'est un médicament qui a une longue demi-vie et peut être administré par voie orale. Sa tolérance, en particulier chez l'enfant, est bonne. Ces caractéristiques en font un bon candidat pour traiter les leishmanies, d'autant que ce médicament a été utilisé avec succès contre le paludisme ou la toxoplasmose. L'efficacité de l'azithromycine vis-à-vis de *L. major* a été montrée *in vitro* et *in vivo* dans un modèle murin (47). Son mécanisme d'action passe peut-être par une inhibition de la synthèse protéique, comme cela a été prouvé pour *Toxoplasma gondii*, mais l'azithromycine est aussi connue pour avoir un effet immunomodulateur sur les macrophages, leur permettant d'éliminer plus facilement certains pathogènes.

Chez l'homme, l'azithromycine a été utilisée par une équipe brésilienne, pour traiter de petites séries de patients atteints de LC à *L. braziliensis* (48-49). Le schéma de traitement comporte une dose quotidienne de 500 à 1000 mg pour une durée de traitement de 2 à 10 jours par mois, pendant 4 mois au maximum. Le taux de guérison à un an en moyenne est de 85 % sur une petite série de 20 patients.

Miltefosine

Dernière née des thérapeutiques contre les leishmanies, la miltefosine (hexadécylphosphocholine) inhibe la synthèse des phospholipides et des stérols des trypanosomidés, donc des leishmanies. Elle présente l'avantage d'être administrée par voie orale. En Inde, ce médicament est donné à la posologie de 2,5 mg/kg/j pendant 28 jours dans le cadre de la LV à *L. donovani*. Il y a montré une efficacité à 6 mois de 94 % (enfants de 2 à 11 ans) (50) à 97 % (personnes de plus de 12 ans) (51). Des vomissements (26 % des cas), de la diarrhée (25 %), ou une élévation des transaminases (55 %) peuvent survenir sous traitement chez les enfants, mais ces symptômes sont habituellement peu durables.

Cette molécule a aussi été utilisée en Amérique du Sud dans le cadre des LC (52). En Colombie, dans un foyer à *L. panamensis*, l'efficacité était de 91 % avec le même schéma de traitement que pour le kala-azar indien. Le taux

d'échec était ici comparable à celui retrouvé avec l'antimoine de méglumine dans la zone.

Par contre, l'efficacité de la miltefosine paraît bien moindre au Guatemala, dans les foyers à *L. mexicana* (60 % d'efficacité) et à *L. braziliensis* (33 % d'efficacité).

Dans l'Ancien Monde, la miltefosine a pu être utilisée avec efficacité chez un patient sidéen présentant une LC disséminée à *L. major* (53).

Les données biologiques confortent l'impression de variations de sensibilité à la miltefosine selon l'espèce de leishmanie, même s'il est toujours difficile de transposer des données obtenues *in vitro* à la pratique clinique. En effet, dans un modèle de laboratoire utilisant des formes amastigotes (formes observées dans les tissus infectés) (54), la sensibilité des espèces au médicament était : *L. donovani* > *L. aethiopica* > *L. tropica* > *L. mexicana* > *L. panamensis* > *L. major*. Ces données ont récemment été confirmées : la sensibilité de *L. donovani* à la miltefosine est bien meilleure que celles de *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, ou *L. mexicana* (55).

D'autres médicaments anti-leishmaniens sont en développement chez l'animal ou l'homme (56) : certains biphosphonates agissent sur la biosynthèse des isoprénoides ; les maesabalides ont été identifiés grâce à un screening de produits naturels ; les nouvelles quinolines, comme la sitamaquine (WR 6026) (57) sont issues des développements de l'industrie chimique.

TRAITEMENTS LOCAUX

Les injections intralésionnelles d'antimoine fréquemment utilisées ont été traitées dans le paragraphe concernant les sels d'antimoine.

D'autres traitements peuvent être proposés localement.

Paromomycine (aminosidine)

La paromomycine est un antibiotique de la famille des aminoglycosides, proche sur le plan chimique de la néomycine. Elle possède une activité antiparasitaire et a pu être utilisée dans le cadre de l'amibiase, des parasitoses intestinales ou de la LV (58).

Deux formes topiques sont utilisées pour traiter certaines LC. Elles se présentent comme de la paraffine blanche ou de l'eucérine (alcool gras) comportant 15 % de sulfate de paromomycine, associés, soit à 12 % de chlorure de méthylbenzethonium, soit à 10 % d'urée.

Dans l'Ancien Monde, il semble que les lésions causées par *L. major* répondent bien aux applications de paromomycine. Le schéma utilisé comporte deux applications par jour pendant 10 à 30 jours, et son efficacité varie de 74 à 86 % (59-61). L'efficacité paraît meilleure si le traitement est long (60). Par contre, la paromomycine est moins performante pour traiter des lésions causées par d'autres espèces, notamment *L. tropica* (62-63).

Au Guatemala, la paromomycine à 15 % + chlorure de méthylbenzethonium à 12 % ont été utilisés pendant 20

jours (64). Dans cette étude randomisée en double aveugle portant sur 76 patients, il s'agissait essentiellement de LC à *L. braziliensis* (75 % des cas) et, dans une moindre mesure, à *L. mexicana* (25 % des cas). La réponse initiale au traitement était de 91 % et se maintenait à un an à 86 % (placebo 39 % et 39 %). Par contre, dans un foyer à *L. mexicana* et *L. chagasi* au Honduras, la paromomycine à 15 % + 10 % urée n'avaient pas d'efficacité supérieure au placebo sur des lésions non ulcérées (65). Est-ce le caractère non ulcéré des lésions qui empêche la pénétration du produit actif, comme les auteurs le suggèrent ?

En Colombie, dans un foyer à *L. panamensis*, la paromomycine semble moins active (66), mais les modalités d'administration (10 jours seulement) et d'évaluation de l'efficacité (passage rapide à l'antimoine) dans cette étude peuvent être critiquables (67). Plus récemment en Equateur où circule la même espèce, ont été comparés paromomycine 15 % + chlorure de méthylbenzethonium 12 % (2 fois par jour pendant 30 jours), paromomycine 15 % + urée 10 % (2 fois par jour pendant 30 jours) et antimoniate de méglumine (20 mg/kg/j pendant 10 jours) (68). L'adhésion au traitement était meilleure chez les patients traités par l'antimoine. Si les lésions semblaient évoluer plus rapidement chez les patients traités par voie systémique (81 % de guérison clinique à 6 semaines, contre 40 à 48 % pour les groupes traités localement), l'efficacité à 3 mois était comparable dans les 3 groupes (92 % antimoine, 79 % paromomycine + méthylbenzethonium, 70 % paromomycine + urée). De même, les taux de rechute dans l'année (respectivement, 22 %, 34 %, 37 %) n'étaient pas significativement différents. Les deux préparations topiques entraînaient une inflammation locale avec rougeur et douleur, dans 20 à 40 % des cas. Il n'y avait pas de différence entre elles concernant la tolérance locale, contrairement à ce qui avait été dit antérieurement par d'autres équipes (paromomycine + méthylbenzethonium moins bien toléré que paromomycine + urée ?).

On peut donc penser que la paromomycine est un traitement efficace des LC à *L. major*. Pour les autres espèces et notamment dans le cadre des LC sud-américaines, l'efficacité est variable et d'autres traitements doivent probablement être préférés en France, où les problèmes de surveillance des patients et de coût sont différentes.

Topiques à base d'amphotéricine B

Une équipe israélienne utilise du cholesteryl sulfate d'amphotéricine B (Amphocil®) dispersé dans une solution d'éthanol à 5 %, à raison d'une à 5 gouttes de solution, trois fois par jour, pendant un mois en moyenne (69-70). Les quelques patients traités étaient infectés par *L. major*.

Moyens physiques

La cryothérapie a été utilisée seule ou en complément d'un traitement antimonie.

En Turquie, dans un foyer à *L. tropica* (9), deux applications successives d'azote liquide de 20 secondes cha-

Tableau I - Traitements les plus fréquents des leishmanioses cutanées, selon l'espèce causale.

Espèces causales	<i>Leishmania major</i>	<i>Leishmania tropica</i>	<i>Leishmanibraziliensis</i>	<i>Leishmania guyanensis</i>
Traitements de première intention	Aucun traitement Traitements locaux Antimoine intra-lésionnel	Traitements locaux Antimoine intra-lésionnel	Antimoine systémique Amphotéricine B liposomale ?	Pentamidine
Alternatives	Fluconazole Antimoine systémique	Antimoine systémique Miltefosine ?	Paromomycine Pentamidine Itraconazole ?	Amphotéricine B liposomale ?
Traitements peu ou pas efficaces	Itraconazole ?		Traitements locaux ? Miltefosine	Antimoine systémique Miltefosine

cune, ont suffi à guérir 90 % des 461 patients. Chez plusieurs patients traités en Grèce (71-72), il semble que le nombre de séances nécessaires dépende de la durée d'application de l'azote liquide (2 fois 30 secondes par séance fait mieux que 2 fois 10 secondes).

La cryothérapie seule a été comparée à des injections intra-lésionnelles d'antimoniote de méglumine seules et à la cryothérapie associée à des injections intra-lésionnelles d'antimoniote de méglumine (73). Les associations cryothérapie + injections intra-lésionnelles d'antimoniote de méglumine ou de stibogluconate de sodium ont aussi été comparées aux injections intra-lésionnelles d'antimoniote de méglumine seules (74). Ces essais, menés par la même équipe, ont été effectués en Iran où circulent *L. major* et *L. tropica*, et les patients n'y ont pas été différenciés selon l'espèce causale. Par contre, a été prise en compte la capacité de résolution spontanée des lésions, en excluant celles qui évoluaient depuis plus de 2 mois. Dans tous les cas, les associations d'antimoniés et de cryothérapie font mieux que la cryothérapie seule et que les injections intra-lésionnelles, avec des taux de guérison à 6 mois de l'ordre de 90 %.

La cryothérapie n'a pas été essayée dans le cadre des LC sud-américaines.

L'application localisée de chaleur consiste à produire une élévation thermique locale (50°C pendant 30 secondes) par un générateur de radio-fréquence (Thermosurgery LCF-RF generator®, ThermoMed® par exemple). Une application est effectuée chaque semaine pendant 3 à 4 semaines. Une anesthésie locale est habituellement nécessaire.

Au Guatemala, cette technique présente un taux de succès de 73 % à 13 semaines contre des LC à *L. braziliensis* et *L. mexicana*, comparable à celui de l'antimoniote de méglumine intramusculaire (75). Dans cette étude, l'efficacité contre *L. braziliensis* seule paraît cependant moins bonne (64 % contre 79 % pour l'antimoine). Cette action bénéfique sur les lésions causées par *L. mexicana* a été retrouvée au Mexique, avec 90 % de bonnes réponses à 2 mois (76).

Très récemment, l'application de chaleur a été pratiquée chez des soldats américains ayant contracté une LC à *L. major* lors de leurs opérations en Irak (77). Quinze sujets sur 26 ont bénéficié d'un suivi de plus de deux mois et ils ont tous été guéris.

La vaporisation par laser au CO₂ a été pratiquée au Moyen-Orient (Turkmenistan (78), Iran (79)), après anesthésie locale. Dans l'étude la plus récente (79), une puissance de 30 W en continu (maximum 100 W) et des pulses de 0,5 à 5 secondes ont été utilisés, jusqu'à l'obtention d'un brunissement du lit de la lésion et de son hémostase. L'efficacité de cette technique contre *L. major* a été évaluée à 94 %, contre 83 % pour le Glucantime® injectable à la posologie de 50 mg/kg/j pendant 15 jours (p = 0,0007). Le nombre d'effets secondaires chez les patients traités par laser était de 4,5 % contre 24 % chez ceux traités par antimoine. De plus, la guérison était obtenue plus rapidement (1 mois contre 3).

Un nouveau traitement local, dit thérapie photodynamique a été récemment décrit (80-81). Il consiste à appliquer sur les lésions, durant 4 à 5 heures et sous pansement occlusif, une émulsion (Metvix, Photocure, Oslo, Norvège) comportant 10 à 20 % d'acide α -aminolévulinique (ALA). Cette application conduit à l'accumulation de porphyrines ALA-induites qui peuvent être révélées dans les lésions par une fluorescence lors de l'exposition à la lumière de Wood. On irradie ensuite la lésion par une lumière rouge (CureLight, Photocure) de 570 à 670 nm de longueur d'onde, délivrant localement 75 à 100 J/cm² (soit 150 mW/cm²). Cette technique cause la destruction des tissus infectés en dégageant localement des réactifs oxygénés et peroxydés qui interfèrent avec les fonctions cellulaires. Pratiquée une à deux fois par semaine durant plusieurs semaines, la thérapie photodynamique a pu permettre de guérir quelques lésions causées par *L. major*. Toutefois, comme cela a pu être souligné par ailleurs (82), l'évaluation réelle de cette thérapeutique est rendue difficile par le caractère spontanément résolutif des lésions à *L. major*.

CONCLUSION

Les LC sont des maladies variées dans leurs aspects cliniques et leurs évolutions. De l'espèce causale de leishmanie dépend souvent le devenir. A cette diversité clinique, correspond une diversité de traitements, qui vont des applications locales de topiques anti-leishmaniens, aux traitements systémiques à base d'antimoniés, de pentamidine

ou d'amphotéricine B. Les études bien conduites manquent pour comparer ces médicaments les uns aux autres. Le tableau I tente une approche selon l'espèce, mais cette dernière donnée n'est le plus souvent disponible qu'en plusieurs semaines après une phase d'isolation et de culture. Si le clinicien peut parfois avoir une approche épidémiologique (*L. major* au Proche-Orient, *L. tropica* au Moyen-Orient, *L. guyanensis* en Guyane Française...), dans nombre de zones géographiques, plusieurs espèces aux devenir différents circulent. L'approche thérapeutique des LC est donc souvent empirique. Complexe, elle varie aussi selon les possibilités locales et la pratique des cliniciens. L'avis du patient ou de sa famille est aussi essentiel pour le choix du traitement.

RÉFÉRENCES

- 1 - DEDET JP - Leishmanioses tégumentaires. In « Dedet JP - Les leishmanioses ». Ellipses ed, Paris, 1999, pp : 173-178.
- 2 - ASHFORD RW, JARRY DM - Epidémiologie des leishmanioses de l'Ancien Monde. In « Dedet JP - Les leishmanioses ». Ellipses ed, Paris, 1999, pp : 131-146.
- 3 - DEDET JP - Epidémiologie des leishmanioses du Nouveau Monde. In « Dedet JP - Les leishmanioses ». Ellipses ed, Paris, 1999, pp : 147-160.
- 4 - PRATLONG F, RIOUX JA, MARTY P *et Coll* - 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** : 4077-4082.
- 5 - MINODIER P, RETORNAZ K, HORELT A, GARNIER JM - Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in immunocompetent patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2003 ; **17** : 183-188.
- 6 - WORLD HEALTH ORGANIZATION - The leishmaniasis. WHO Tech Rep Ser 701, 1984.
- 7 - KHARFI M, BENMOUSLY R, EL FEKIH N *et Coll* - Childhood leishmaniasis: report of 106 cases. *Dermatol Online J* 2004 ; **10** : 6.
- 8 - CHAFFAI MS, BEN RACHID S, BEN ISMAIL R *et Coll* - Formes clinico-épidémiologiques des leishmanioses cutanées en Tunisie. *Ann Dermatol Venerol* 1988 ; **115** : 1255-1260.
- 9 - UZUN S, USLULAR C, YUCEL A *et Coll* - Cutaneous leishmaniasis: evaluation of 3074 cases in the Cukurova region of Turkey. *Br J Dermatol* 1999 ; **140** : 347-350.
- 10 - OK UZ, BALCIOGLU IC, TAYLAN OZKAN A *et Coll* - Leishmaniasis in Turkey. *Acta Trop* 2002 ; **84** : 43-48.
- 11 - UZUN S, DURDU M, CULHA G *et Coll* - Clinical features, epidemiology, and efficacy and safety of intralesional antimony treatment of cutaneous leishmaniasis: recent experience in Turkey. *J Parasitol* 2004 ; **90** : 853-859.
- 12 - GUREL MS, ULUKANLIGIL M, OZBILGE H - Cutaneous leishmaniasis in Sanliurfa: epidemiologic and clinical features of the last four years (1997-2000). *Int J Dermatol* 2002 ; **41** : 32-7.
- 13 - PALACIOS R, OSORIO LE, GRAJALEW LF, OCHOA MT - Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimonate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania Viannia species*. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **64** : 187-193.
- 14 - SCHUBACH A de O, MARZOCHI KB, MOREIRA JS *et Coll* - Retrospective study of 151 patients with cutaneous leishmaniasis treated with meglumine antimonate. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005 ; **38** : 213-217.
- 15 - 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 antimonate. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **65** : 456-465.
- 16 - MASMOUDI A, MAALEJ N, MSEDDE M, SOUSSI A *et Coll* - Glucantime® par voie parentérale: bénéfice versus toxicité. *Med Mal Infect* 2005 ; **35** : 42-45.
- 17 - KAGER PA, REES PH, WELLDE BT *et Coll* - Allopurinol in the treatment of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981 ; **75** : 556-559.
- 18 - JHA TK - Evaluation of allopurinol in the treatment of kala-azar occurring in North Bihar, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983 ; **77** : 204-207.
- 19 - CHUNGE CN, GACHIHI G, MUGAI R *et Coll* - Visceral leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs. III. Successful treatment using a combination of sodium stibogluconate plus allopurinol. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1985 ; **79** : 715-718.
- 20 - RAGUSA R, DI CATALDO A, SAMPERI P, SCHILIRO G - Treatment of visceral leishmaniasis with meglumine and allopurinol. *Am J Dis Child* 1993 ; **147** : 611-612.
- 21 - MOMENIAZ, REISZADAE MR, AMINJAVAHERI M - Treatment of cutaneous leishmaniasis with a combination of allopurinol and low-dose meglumine antimonate. *Int J Dermatol* 2002 ; **41** : 441-443.
- 22 - ESFANDIARPOUR I, ALAVI A - Evaluating the efficacy of allopurinol and meglumine antimonate (Glucantime®) in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2002 ; **41** : 521-4.
- 23 - MOMENIAZ, AMINJAVAHERI M - Successful treatment of non-healing cases of cutaneous leishmaniasis, using a combination of meglumine antimonate plus allopurinol. *Eur J Dermatol* 2003 ; **13** : 40-43.
- 24 - BAFICA A, OLIVEIRA F, FREITAS LAR *et Coll* - American cutaneous leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-methylglucamine antimonate plus pentoxifylline. *Int J Dermatol* 2003 ; **42** : 203-207.
- 25 - LESSA HA, MACHADO P, LIMA F *et Coll* - Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **65** : 87-89.
- 26 - MINODIER P, PIARROUX R, GARNIER JM, UNAL D - Leishmaniose viscérale méditerranéenne: physiopathologie. *Presse Med* 1999 ; **28** : 33-39.
- 27 - MINODIER P, PIARROUX R, GARNIER JM *et Coll* - Pediatric visceral leishmaniasis in southern France. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; **17** : 701-4.
- 28 - LIGHTBURN E, MORAND JJ, MEYNARD JB *et Coll* - Thérapeutique des leishmanioses tégumentaires du Nouveau Monde. Expérience à propos de 326 cas traités par isethionate de pentamidine à fortes doses. *Med Trop* 2003 ; **63** : 35-44.
- 29 - DE PAULA CD, SAMPAIO JH, CARDOSO DR, SAMPAIO RN - A comparative study between the efficacy of pentamidine isothionate given in three doses for one week and N-methyl-glucamine in a dose of 20 mg SbV/day for 20 days to treat cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003 ; **36** : 365-371.
- 30 - ANDERSEN EM, CRUZ-SALDARRIAGA M, LLANOS-CUENTAS A *et Coll* - Comparison of meglumine antimonate and pentamidine for Peruvian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; **72** : 133-137.
- 31 - AMATO VS, RABELLO A, ROTONDO-SILVA A *et Coll* - Successful treatment of cutaneous leishmaniasis with lipid formulations of amphotericin B in two immunocompromised patients. *Acta Trop* 2004 ; **92** : 127-132.

- 32 - BROWN M, NOURSADEGHI M, BOYLE J, DAVIDSON RN - Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol* 2005 ; **153** : 203-205.
- 33 - PARADISI A, CAPIZZI R, ZAMPETTI A *et Coll* - Atypical multifocal cutaneous leishmaniasis in an immunocompetent patient treated by liposomal amphotericin B. *J Infect* 2005 Jun 1; (Epub ahead of print).
- 34 - RAPP C, IMBERT P, DARIE H *et Coll* - 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** : 209-211.
- 35 - YARDLEY V, CROFT SL - A comparison of the activities of three amphotericin B lipid formulations against experimental visceral and cutaneous leishmaniasis. *Int J Antimicrobiol Agents* 2000 ; **13** : 243-248.
- 36 - SAENZ RE, PAZ H, BERMAN JD - Efficacy of ketoconazole against *Leishmania braziliensis* panamensis cutaneous leishmaniasis. *Am J Med* 1990 ; **89** : 147-155.
- 37 - NAVIN TR, ARANA BA, ARANA FE *et Coll* - Placebo-controlled clinical trial of sodium stibogluconate (Pentostam) versus ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *J Infect Dis* 1992 ; **165** : 528-534.
- 38 - SALMANPOUR R, HANDJANI F, NOUHPISHEH MK - Comparative study of the efficacy of oral ketoconazole with intralesional meglumine antimoniate (Glucantime®) for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treat* 2001 ; **12** : 159-162.
- 39 - ALRAJHI AA, IBRAHIM EA, DE VOL EB *et Coll* - Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 891-895.
- 40 - GONZALEZ U - Fluconazole for cutaneous leishmaniasis: looking for a better treatment. *Arch Dermatol* 2002 ; **138** : 1604-1606.
- 41 - BARON S, LAUBE S, RAAFAT F, MOSS C - Cutaneous leishmaniasis in a Kosovan child treated with oral fluconazole. *Clin Exp Dermatol* 2004 ; **29** : 546-547.
- 42 - DOGRA J, SAXENA VN - Itraconazole and leishmaniasis : a randomized double-blind trial in cutaneous disease. *Int J Parasitol* 1996 ; **26** : 1413-1415.
- 43 - AMATO VS, PADILHA AR, NICODEMO AC *et Coll* - Use of itraconazole in the treatment of mucocutaneous leishmaniasis: a pilot study. *Int J Infect Dis* 2000 ; **4** : 153-157.
- 44 - CONSIGLI J, DANIELO C, GALLERANO V *et Coll* - Cutaneous leishmaniasis: successful treatment with itraconazole. *Int J Dermatol* 2004 ; **0** (0) :- . doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02429.x.
- 45 - MORELLI P, GIANELLI E, CALATTINI S *et Coll* - Itraconazole can be effective in the treatment of sporotrichoid leishmaniasis. *J Travel Med* 2004 ; **11** : 328-330.
- 46 - NASSIRI-KASHANI M, FIROOZ A, KHAMESIPOUR A *et Coll* - A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of itraconazole in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005 ; **19** : 80-83.
- 47 - KROLEWIECKA I, LÉON S, SCOTT P, ABRAHAM D - Activity of azithromycin against *Leishmania major* in vitro and in vivo. *Am J Trop Med Hyg* 2002 ; **67** : 273-277.
- 48 - PRATA A, SILVA-VERGARA ML, COSTA L *et Coll* - Efficacy of azithromycin in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003 ; **36** : 65-69.
- 49 - SILVA-VERGARA ML, SILVA L de A, MANEIRA FR *et Coll* - Case report: Azithromycin in the treatment of mucosal leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2004 ; **46** : 175-177.
- 50 - BHATTACHARYA SK, JHA TK, SUNDAR S *et Coll* - Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis* 2004 ; **38** : 217-221.
- 51 - SUNDAR S, JHA TK, THAKUR CP *et Coll* - Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002 ; **347** : 1739-1746.
- 52 - SOTO J, ARANA BA, TOLEDO J *et Coll* - Miltefosine for New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2004 ; **38** : 1266-1272.
- 53 - SCHRANER C, HASSE B, HASSE U *et Coll* - Successful treatment with miltefosine of disseminated cutaneous leishmaniasis in a severely immunocompromised patient infected with HIV-1. *Clin Infect Dis* 2005 ; **40** : e120-4.
- 54 - ESCOBAR P, MATU S, MARQUES C, CROFT SL - Sensitivities of *Leishmania* species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH(3) (edelfosine) and amphotericin B. *Acta Trop* 2002 ; **81** : 151-157.
- 55 - YARDLEY V, CROFT SL, DE DONCKER S *et Coll* - The sensitivity of clinical isolates of *Leishmania* from Peru and Nepal to miltefosine. *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; **73** : 272-275.
- 56 - CROFT SL, BARRETT MP, URBINAJA - Chemotherapy of trypanosomiasis and leishmaniasis. *Trends Parasitol* 2005 ; **21** : 508-512.
- 57 - DIETZE R, CARVALHO SF, VALLI LC *et Coll* - Phase 2 trial of WR6026, an orally administered 8-aminoquinoline, in the treatment of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania chagasi* - *Am J Trop Med Hyg* 2001 ; **65** : 685-689.
- 58 - BERMAN JD - Human leishmaniasis : clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997 ; **24** : 684-703.
- 59 - 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.
- 60 - ASILIAN A, JALAYER T, NILFOROOSHADEH M *et Coll* - Treatment of cutaneous leishmaniasis with aminosidine (paromomycin) ointment: double-blind, randomized trial in the Islamic Republic of Iran. *Bull World Health Organ* 2003 ; **81** : 353-359.
- 61 - MOOSAVI Z, NAKHLI A, RASSAI S - Comparing the efficiency of topical paromomycine with intralesional meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2004 ; **0** :- . doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02597.x.
- 62 - OZGOZTASI O, BAYDARI - A randomized clinical trial of topical paromomycin versus oral ketoconazole for treating cutaneous leishmaniasis in Turkey. *Int J Dermatol* 1997 ; **36** : 61-63.
- 63 - FAGHIHI G, TAVAKOLI-KIAR - Treatment of cutaneous leishmaniasis with either topical paromomycin or intralesional meglumine antimoniate. *Clin Exp Dermatol* 2003 ; **28** : 13-16.
- 64 - 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.
- 65 - NEVA FA, PONCE C, PONCE E *et Coll* - Non-ulcerative cutaneous leishmaniasis in Honduras fails to respond to topical paromomycin. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997 ; **91** : 473-475.
- 66 - SOTO J, FUYA P, HERRERA R, BERMAN J - Topical paromomycin/ methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimonite as treatment for American cutaneous leishmaniasis: controlled study. *Clin Infect Dis* 1998 ; **26** : 56-58.
- 67 - KRAUSE G, KROEGER A - Topical paromomycin/ methylbenzethonium chloride plus parenteral meglumine antimonite as treatment for American cutaneous leishmaniasis: controlled study. *Clin Infect Dis* 1999 ; **29** : 466-467.
- 68 - ARMIJOS RX, WEIGEL MM, CALVOPINA M *et Coll* - Comparison of the effectiveness of two topical paromomycin treatments versus meglumine antimoniate for New World cutaneous leishmaniasis. *Acta Trop* 2004 ; **91** : 153-160.
- 69 - VARDY D, BARENHOLZY, NAFTOLIEV N *et Coll* - Efficacious topical treatment for human cutaneous leishmaniasis with ethanolic lipid amphotericin B. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001 ; **95** : 184-186.

- 70 - ZVULUNOV A, CAGNANO E, FRANKENBURG S, BARENHOLZ Y, VARDY D - Topical treatment of persistent cutaneous leishmaniasis with ethanolic lipid amphotericin B. *Pediatr Inf Dis J* 2003 ; **22** : 567-569.
- 71 - XAIDARA A, KAKOIROU T, KLONTZA D *et Coll* - Cutaneous leishmaniasis: response to cryotherapy treatment. *Eur J Pediatr* 1999 ; **158** : 530.
- 72 - PANAGIOTOPOULOS A, STAVROPOULOS PG, HASAPI V *et Coll* - Treatment of cutaneous leishmaniasis with cryosurgery. *Int J Dermatol* 2005 ; **44** : 749-752.
- 73 - ASILIAN A, SADEGHINIA A, FAGHIHI G, MOMENI A - Comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralésional meglumine antimoniate (Glucantime®) vs. cryotherapy and intralésional meglumine antimoniate (Glucantime®) alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2004 ; **43** : 281-283.
- 74 - ASILIAN A, SADEGHINIA A, FAGHIHI G *et Coll* - The efficacy of treatment with intralésional meglumine antimoniate alone, compared with that of cryotherapy combined with the meglumine antimoniate or intralésional sodium stibogluconate, in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Ann Trop Med Parasitol* 2003 ; **97** : 493-498.
- 75 - NAVIN TR, ARANABA, ARANAFE *et Coll* - Placebo-controlled clinical trial of meglumine antimoniate (Glucantime®) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 1990 ; **42** : 43-50.
- 76 - VELASCO-CASTREJON O, WALTON BC, RIVAS-SANCHEZ B *et Coll* - Treatment of cutaneous leishmaniasis with localized current field (radio frequency) in Tabasco, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 1997 ; **57** : 309-312.
- 77 - WILLARD RJ, JEFFCOAT AM, BENSON PM, WALSH DS - Cutaneous leishmaniasis in soldiers from Fort Campbell, Kentucky returning from Operation Iraqi Freedom highlights diagnostic and therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2005 ; **52** : 977-987.
- 78 - BABAJEV KB, BABAJEV OG, KOREPANOV VI - Treatment of cutaneous leishmaniasis using a carbon dioxide laser. *Bull World Health Organ* 1991 ; **69** : 103-106.
- 79 - ASILIAN A, SHARIF A, FAGHIHI G *et Coll* - Evaluation of CO laser efficacy in the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2004 ; **43** : 736-738.
- 80 - ENK CD, FRITSCH C, JONAS F, NASEREDDIN A *et Coll* - Treatment of cutaneous leishmaniasis with photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2003 ; **139** : 432-434.
- 81 - GARDLO K, HORSKA Z, ENK CD *et Coll* - Treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; **48** : 893-896.
- 82 - EL-ON J, KATZ M, WEINRAUCH L - Treatment of cutaneous leishmaniasis by photodynamic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2004 ; **50** : 12.

