

L'ANTIMONIATE DE N-METHYL GLUCAMINE, OU GLUCANTIME®

C. RAPP, F. SIMON, M-L. DORDAIN (C.R., F.S., Assistants du SSA; M-L.D., Spécialiste du SSA)

CARACTERISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

Le Glucantime® est un antiparasitaire leishmanicide

Présentation

Glucantime®, usage parentéral intramusculaire, intraveineux et intralésionnel.

Ampoule de 5 mL correspondant à 1,5 gramme d'antimoniote de méglumine, soit 425 mg d'antimoine pentavalent, à reconstituer avec de l'eau pour préparation injectable.

(85 mg/mL). Boîte de 5 ampoules.

L'absence d'absorption digestive de l'antimoniote de N-méthyl glucamine impose une injection par voie parentérale. Après administration IM de 10 mg/Kg d'antimoine pentavalent, un pic sérique de 10 µg/mL est atteint en quinze minutes. Le temps de distribution est de 51 minutes. L'élimination urinaire est rapide, 50 p. 100 dans les 6 heures et 80 p. 100 dans les 24 heures qui suivent l'injection. Elle peut

être incomplète, avec risque d'accumulation. L'incertitude sur la foetotoxicité contre-indique le produit pendant la grossesse. Son administration est à éviter pendant l'allaitement en raison du passage dans le lait maternel. Le mécanisme d'action de l'antimoine est mal connu, il présente une action inhibitrice sur la synthèse d'ATP, sur l'oxydation glycolytique et sur le métabolisme des acides gras du parasite.

DANGERS D'UTILISATION

Le mode d'administration et la toxicité expliquent les nombreux effets indésirables de l'antimoniote de méglumine. La nécessité d'une asepsie rigoureuse, d'une bonne maîtrise technique et les modalités de surveillance justifient une hospitalisation. La voie intramusculaire profonde, voie d'administration préférentielle, expose aux risques de complications infectieuses (abcès, transmission virale, tétanos nosocomial), musculaires et neurologiques (atteinte du nerf sciatique). Les injections intraveineuses doivent être réalisées lentement (5 minutes) avec des aiguilles de faible diamètre afin de limiter le risque de thrombophlébite. Le caractère douloureux des injections péri-lésionnelles est diminué par l'adjonction d'un anesthésique local. Des réactions cutanées locales à type de prurit ou d'érythème sont possibles, exceptionnellement à type d'urticaire. La réalité fait distinguer deux types d'effets : les signes de stibio-intolérance de type allergique et les signes de stibio-intoxication. Les premiers sont d'apparition précoce, survenant dès les premières injections et régressant lors de la suspension du traitement. Ils traduisent une hypersensibilité immédiate : hyperthermie, frissons, myalgies, arthralgies, toux quinteuse, éruption cutanée. Des céphalées sont signalées dans 20 p. 100 des cas. Des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales sont fréquents. En règle générale, les manifestations de stibio-intolérance ne justifient pas l'arrêt du traitement. Leur prévention repose sur l'augmentation progressive de la posologie : le quart de la dose le premier jour, la demi-dose le second jour et la dose complète le troisième jour et au delà (attitude non consensuelle). Les signes de stibio-intoxication surviennent en fin de cure, soit en règle lors de la troisième semaine de traitement. Ils traduisent un surdosage, parfois favorisé par une insuffisance rénale. Leur incidence et leur sévérité sont accrues lors des co-infections leishmaniose viscérale / virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (J. Delgado et Coll. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1999; **61** : 766-769). L'expression clinique de la stibio-toxicité est comparable à celle de la stibio-intolérance, mais

sur un mode plus intense. Des troubles cardiaques peuvent être observés : les manifestations électrocardiographiques doses-dépendantes sont fréquentes, généralement réversibles. L'allongement du QT, les troubles de la repolarisation (inversion de l'onde T avec sous-décalage du segment ST) peuvent précéder l'apparition de troubles du rythme parfois mortels (tachycardie ventriculaire, torsades de pointes) (J. Ortega-Camicer et Coll. *J. Electrocardiol.* 1997; **30** : 143-145). Le risque d'hépatite mortelle justifie de diminuer les doses ou d'arrêter le traitement quand les transaminases sont supérieures à 5 fois la normale. L'hypermylasémie et la lipasémie attestent d'une pancréatite, le plus souvent infradinique, transitoire et régressant à l'arrêt du traitement. Mais d'authentiques pancréatites aiguës ont été observées (D. Torrus et Coll. *Am. J. Gastroenterol.* 1996; **91** : 820-821), notamment chez des transplantés rénaux ou des sujets infectés par le VIH. Des manifestations hématologiques sont possibles, portant sur les trois lignées (agranulocytose, thrombopénie, anémie) et régressives. L'élimination urinaire prédominante du Glucantime® expose au risque d'accumulation sérique, toxique en cas d'altération de la fonction rénale. Cependant, même si des observations d'insuffisance rénale aiguë d'origine tubulaire ont été rapportées, les accidents rénaux sont rares et évitables en réduisant la posologie en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Enfin, une polyneuropathie modérée des membres inférieurs peut parfois compléter le tableau. Le dépistage de la stibio-intoxication impose un suivi électrocardiographique bi-hebdomadaire, de même que la pratique d'examen biologiques hebdomadaires (créatininémie, protéinurie, transaminasémie, hémogramme, enzymes pancréatiques). Les conditions d'exercice dans les régions endémiques sous-médicalisées rendent illusoire une surveillance optimale des effets secondaires du Glucantime®, mais, au demeurant, les accidents mortels sont rares et les alternatives thérapeutiques ont également un index thérapeutique étroit.

CONTRE-INDICATIONS, PRECAUTIONS D'EMPLOI, INTERACTION

- Hypersensibilité à l'un des constituants.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque.
- Grossesse.

INDICATIONS CLASSIQUES

Les dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA) constituent depuis 50 ans le traitement de référence des leishmanioses viscérales (LV) et de la majorité des formes tégumentaires (LT). A l'inverse des pays anglo-saxons qui utilisent le stibiogluconate de sodium (Pentostam®), produit comparable, l'antimoniate de N-méthylglucamine est largement prescrit dans les pays francophones et en Amérique du Sud. Le traitement de la LV du sujet immunocompétent recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est à la posologie de 20 mg de DPA/Kg/j, soit 60 mg d'antimoniate de méglumine /Kg/j sans limitation de dose, pendant 28 jours par voie IM profonde ou IV en cas de thrombopénie (J-P. Gangneux *Presse Med.* 1999; **28** : 2057-2066). Ce protocole aboutit à 90 p. 100 de guérisons, sauf en Inde où ce protocole n'est plus recommandé (cf infra). Une seule cure ne suffit donc pas toujours à l'obtention de la guérison et une cure de consolidation peut être réalisée après un temps de repos d'un mois.

Les dermites post kala-azar dues à *Leishmania donovani* sont considérées comme des réservoirs résiduels susceptibles de diffusion épidémique et, à ce titre, doivent être traitées rapidement par antimoniate de méglumine à la même posologie pendant 3 à 4 mois.

Au sein de l'ensemble hétérogène des leishmanioses tégumentaires, les antimoniés pentavalents par voie locale ou par voie générale occupent toujours une place essentielle malgré le développement de nombreux produits plus récents. Leur utilisation et le taux de guérison dépendent des formes cliniques et de l'espèce parasitaire. Les leishmanioses cutanées localisées (LCL) de l'Ancien Monde due à *Leishmania tropica* et *Leishmania major* peuvent bénéficier d'un traitement intra-lésionnel par une solution de Glucantime® diluée à 30 p. 100 (300 mg/mL) en cas de lésions ou peu nombreuses. Le nombre d'injections (entre 2 et 10, espacées de quelques jours) et

le volume injecté (1 à 1,5 mL) dépendent de la taille de la lésion et de son évolution sous traitement. Il est recommandé d'associer un anesthésique local en raison du caractère douloureux des infiltrations. Chaque lésion doit être traitée individuellement, les injections étant effectuées aux quatre points cardinaux de la lésion jusqu'au blanchiment complet. La tolérance du traitement est satisfaisante, les effets secondaires étant limités à des réactions prurigineuses localisées. La guérison est obtenue dans 75 p. 100 des cas de leishmanioses tégumentaires de l'Ancien Monde (N. Aste et Coll. *Br. J. Dermatol.* 1998; **138** : 371-372). En cas d'échec, quand les lésions sont nombreuses, quand il existe un risque fonctionnel (péri-articulaire), une dissémination lymphatique ou un risque de métastases muqueuses secondaires (LCL du Nouveau Monde), l'utilisation de l'antimoniate de méglumine par voie parentérale s'impose à la posologie de 60 mg /Kg/j pendant 20 jours (R. Piarroux, P. Minodier *Med. Trop.* 2000; **60** : 19-24). Cependant des schémas avec des posologies plus faibles (5 mg de DPA/Kg/j pendant 28 jours) se sont avérés aussi efficaces dans les formes cliniques d'Amérique du Sud due à *Leishmania braziliensis* (M.P. Oliveira-Neto et Coll. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; **57** : 651-655). Les leishmanioses cutanéomuqueuses du Nouveau Monde nécessitent un traitement plus prolongé de 28 jours (B.L. Herwaldt et Coll. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992; **46** : 296-306). Le taux de guérison obtenu varie de 10 à 75 p. 100 suivant les pays et l'état d'avancement de l'infection (B.L. Herwaldt *Lancet* 1999; **354** : 1191-1199). Les leishmanioses cutanées diffuses (*Leishmania aethiopica*, *Leishmania amazonensis*), classiquement rebelles aux antimoniés, peuvent être améliorées transitoirement par des cures successives de Glucantime® par voie parentérale, mais l'utilisation de la pentamidine ou de l'amphotéricine B est à privilégier.

NOUVEAUTES

L'actualité de l'antimoniate de méglumine et des autres dérivés pentavalents de l'antimoine est double, essentiellement liée aux modifications épidémiologiques des leishmanioses et à l'extension des résistances.

L'incidence des leishmanioses est en augmentation dans le monde, atteignant deux millions de nouveaux cas par an. Cette situation alarmante résulte de l'augmentation de la transmission vectorielle et pour la LV, de l'augmentation du réservoir humain du fait du sida. Les zones d'endémie sont l'Europe du sud ainsi que de très nombreux pays en développement d'Afrique, du Moyen-Orient, d'Asie, d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud.

Dans les régions endémiques, les antimoniés représentent le traitement de première intention de la plupart des formes cliniques de l'immunocompétent en raison de leur disponibilité et de leur moindre coût. Malheureusement, leur efficacité baisse progressivement depuis quelques années. Ainsi dans la LV, la résistance aux dérivés pentavalents de l'antimoine est classique pour les souches *Leishmania donovani* en Inde et en Afrique de l'est et l'on a récemment décrit des souches résistantes de *Leishmania infantum* et de *Leishmania tropica* sur le pourtour méditerranéen. Trois mécanismes d'échec thérapeutique, d'importance inégale, sont évoqués : résistance primaire, résistance acquise, statut immunitaire de l'hôte. L'échec peut être lié au parasite par résistance primaire aux dérivés pentavalents de l'antimoine, décrite dès les années 1950, dont la fréquence et le niveau varient selon le foyer épidémique. L'acquisition d'une résistance sous l'effet de la pression de sélection est plus préoccupante. Le mécanisme principal est un mécanisme d'efflux des antimoniés vers l'extérieur du parasite par l'intermédiaire d'une glycoprotéine membranaire

(M. Ouellette et Coll. *Parasitol. Today* 1993; **9** : 150-153). Ce phénomène est favorisé par les sous-dosages, les cures incomplètes, l'usage de médicaments aux propriétés altérées, situations fréquentes dans les pays en développement qui expliquent des taux élevés de résistance dans certains foyers de LV (50 p. 100 de résistance dans la province du Bihar en Inde). Cette réalité a conduit l'OMS à abandonner l'utilisation des antimoniés en première intention dans certaines zones à la faveur d'autres molécules comme l'amphotéricine B. De nouveaux schémas thérapeutiques associant DPA et d'autres molécules (azolés, aminosidine, allopurinol pour la LC à *Leishmania panamensis*) tentent de limiter l'émergence d'une résistance aux DPA mais les résultats sont disparates. Le rôle important de l'immunité de l'hôte dans l'échec thérapeutique est illustré par la difficulté thérapeutique de la LV du sujet immunodéprimé par le VIH, en l'absence de restauration immunitaire par un traitement antirétroviral. Même si certaines études récentes rapportent une efficacité des DPA comparable à l'amphotéricine B, la médiocre tolérance en limite l'utilisation et le taux de rechute reste élevé, de l'ordre de 50 p. 100 à 3 mois. En revanche, l'antimoniate de méglumine pourra trouver une place dans la prophylaxie secondaire de la LV à la posologie mensuelle de 850 mg par voie parentérale (M. Ribera et Coll., *Am. J. Med.* 1996; **100** : 496-501). Les rares LT de l'immunodéprimé relèvent d'une cure parentérale d'antimoniés. Malgré le risque croissant d'échec thérapeutique, l'antimoniate de méglumine conserve une place essentielle dans la majorité des régions endémiques pour les leishmanioses, faute d'alternative thérapeutique efficace par voie orale et économiquement viable.