

## LE TRAITEMENT DE LA LEISHMANIOSE VISCÉRALE INFANTILE

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

*Med Trop* 2007; **67** : 73-78

**RESUME** • La leishmaniose viscérale contractée en France métropolitaine est due à *Leishmania infantum*, qui est endémique sur le pourtour méditerranéen. Le traitement de la leishmaniose viscérale de l'enfant a longtemps reposé sur les dérivés pentavalents de l'antimoine : antimoniate de méglumine (Glucantime®) ou stibogluconate de sodium (Pentostam®). La tolérance de ces médicaments n'est pas bonne. De plus, des résistances au traitement ont été constatées, à l'instar de ce qui avait été noté en Inde, pour la leishmaniose viscérale à *Leishmania donovani*. Actuellement, l'antimoine est remplacé en France dans le traitement de la leishmaniose viscérale infantile par l'amphotéricine B liposomale (AmBisome®) qui, à l'inverse, est bien tolérée et a une efficacité proche de 100%. On peut pratiquer six injections de 3 à 4 mg/kg chacune (J1-J5 puis J10). Un schéma en cours d'évaluation de deux doses de 10 mg/kg chacune permettrait peut-être de réduire les coûts liés à l'hospitalisation. La miltefosine est un autre médicament pouvant être donné per os, qui a montré une grande efficacité dans le cadre du kala-azar Indien. Cependant, elle n'est pas évaluée en traitement de la leishmaniose viscérale méditerranéenne.

**MOTS-CLES** • Leishmaniose viscérale - Enfant - Antimoine - Amphotéricine B liposomale - Miltefosine

### TREATMENT OF VISCERAL LEISHMANIASIS IN CHILDREN

**ABSTRACT** • Visceral *Leishmania infantum* leishmaniasis is endemic in the south of France. For many years the mainstay for treatment of infected children was pentavalent antimony: meglumine antimoniate (Glucantime®) or sodium stibogluconate (Pentostam®). However these drugs are poorly tolerated and resistance similar to that observed in the treatment of Indian visceral *Leishmania donovani* leishmaniasis has been reported. Currently liposomal amphotericin B is being used instead of antimony for treatment of visceral leishmaniasis in children in France. In addition to being well tolerated, liposomal amphotericin B is almost 100% effective. It can be administered in six intravenous injections of 3-4 mg/kg each (days 1 to 5 then day 10). A two-day protocol (10 mg/kg/d) that would reduce overall cost by shortening the duration of hospitalization is now being studied. Another oral drug, i.e., miltefosine, has been successfully used for treatment of visceral leishmaniasis in India. However it has not been evaluated for treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis.

**KEY WORDS** • Visceral leishmaniasis - Child - Antimony - Liposomal amphotericin B - Miltefosine.

Dans le monde (1-2), on observe chaque année 500 000 nouveaux cas de leishmaniose viscérale (LV) et 60 000 décès par an sont liés à cette maladie. Cinq pays recensent 90% des cas : Inde, Bangladesh, Népal, Soudan et Brésil. En Asie et au Soudan, la maladie, causée par *Leishmania donovani*, est à transmission inter-humaine, et de grandes épidémies ont été observées ces trente dernières années. Dans ces pays, la résistance aux médicaments est fréquente, essentiellement en raison de traitements incomplets ou irréguliers, secondaires à des difficultés d'accès aux soins (pauvreté, instabilité politique...). Les co-infections *Leishmania* / VIH y sont de plus en plus fréquentes. Dans le Bassin méditer-

ranéen, au Moyen-Orient et au Brésil (*Leishmania infantum* et *Leishmania chagasi*), il existe par contre un réservoir animal, le chien, et la maladie touche surtout les enfants et les personnes immunodéprimées. Dans ces régions, les cas de co-infection *Leishmania* / VIH diminuent du fait des possibilités de pluri-thérapies anti-rétrovirales (2). En France, *Leishmania infantum* est endémique dans le Sud et 5 foyers de transmission peuvent être individualisés : Pyrénées-Orientales (foyer de leishmaniose cutanée essentiellement), Cévennes, Provence, Côte d'Azur, Corse (3). Le profil isoenzymatique (zymodème) MON-1 est le seul retrouvé chez le chien, et c'est aussi celui qui est préférentiellement en cause chez l'homme, immunodéprimé ou non. Le centre national de référence des *Leishmania* (Montpellier) recense en France les cas de leishmaniose, à partir des isolements de souches. De 1999 à 2003, 118 cas de LV ont été acquis en France métropolitaine. Ils concernent des sujets co-infectés par le VIH dans 40% des cas, et des enfants de moins de 6 ans dans 22% des cas (4). En pédiatrie, nous avons rapporté 59 cas dans la région marseillaise de 1981 à 1997 (5), et plus récemment 32 cas dans les régions Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) et Corse, entre 1996 et 2003 (6). Les équipes

• Travail des Urgences Pédiatriques (P.M., G.N., Pédiatres) et du Service de Pédiatrie (P.B., M.U., K.R., J.M.G., Pédiatres), CHU Nord, Marseille, France.

• Correspondance : P. MINODIER, Urgences Pédiatriques, CHU Nord, Chemin des Bourrelly, 13915 Marseille Cedex 20 • Fax : 33 4 91 96 46 75.

• Courriel : philippe.minodier@ap-hm.fr

• Article sollicité.

de Nice ont aussi publié une grande série de 178 cas sur une période de trente ans dans les Alpes-Maritimes ; les cas pédiatriques représentaient 29 % d'entre-eux (4). Ainsi, l'incidence de la LV de l'enfant sur la période 1996-2003 a pu être évaluée à 0,61 / 100 000 enfants de moins de 15 ans / an en région PACA-Corse (2,74 / 100 000 enfants de moins de 15 ans / an dans les Alpes-Maritimes, et 0,6 / 100 000 enfants de moins de 15 ans / an dans les Bouches du Rhône) (6).

Le traitement de la LV de l'enfant a beaucoup évolué. Après 50 ans d'utilisation des sels d'antimoine, l'amphotéricine B liposomale est apparue comme une option de premier choix. Sous d'autres latitudes, la miltefosine, seule médication spécifique administrable par voie orale, a aussi remplacé l'antimoine. L'objet de cette revue est de discuter ces différents traitements.

### LES DÉRIVÉS PENTAVALENTS DE L'ANTIMOINE

Deux médicaments dérivés de l'antimoine (Sb) sont actuellement commercialisés. Il s'agit de sels d'antimoine pentavalents (SbV). L'antimoniote de méglumine ou Glucantime® (Aventis, Paris), qui est dosé à 85 mg SbV/mL, est disponible dans les pays francophones et hispanophones. Le stibiogluconate de sodium ou Pentostam® (GSK, Marly le Roi) est dosé à 100 mg SbV/mL et utilisé dans les pays anglophones. Il existe des génériques de ces médicaments dans certains pays en voie de développement. Les dérivés stibiés sont administrés par voie parentérale, le plus souvent intramusculaire. Si leur pharmacocinétique est bien connue, leur mécanisme d'action est mal élucidé (7) et probablement multiple : interaction avec les mécanismes de production d'énergie parasites (notamment par inhibition de la glycolyse et de la bêta-oxydation des acides gras des parasites et par inhibition de la phosphorylation de l'ADP), blocage de l'ADN topo-isomérase I, altération des potentiels d'oxydo-réduction rendant les parasites plus sensibles au stress oxydatif (8). La dose recommandée par l'Organisation mondiale de la santé en traitement d'une LV méditerranéenne est de 20 mg SbV/kg/j pendant 20 à 28 jours, sans limite supérieure de dose (9). Les effets secondaires de l'antimoine sont classiquement différenciés en signes de stibio-intolérance (frissons, myalgies - arthralgies) (10, 11) et signes de stibio-intoxication (troubles de la conduction cardiaque prédisposant aux arythmies ventriculaires (12, 13), cytolysse hépatique (13), dysfonction tubulaire rénale (14), pancréatite clinique ou biologique (15, 16). Il semble que la toxicité de l'antimoine soit liée à la transformation, au niveau cellulaire, de l'antimoine pentavalent en antimoine trivalent actif (Sb III) (17).

Par ailleurs, on observe aussi une diminution de l'efficacité des dérivés stibiés. En Inde, dans l'état du Bihar où sévit depuis la fin des années 70 une épidémie de LV à *Leishmania donovani*, les taux de résistance primaire ou secondaire à l'antimoine, initialement inférieurs à 10 % (18), atteignent actuellement 60 % (19, 20). La cause en est probablement l'usage inadéquat d'une monothérapie antimoniée (mauvais dosages, mauvaise compliance) (8). Dans les années

1990, des échecs de traitement ont aussi été rapportés dans le cadre de la LV méditerranéenne, chez le sidéen, mais aussi chez l'enfant immunocompétent (21, 26). Le mécanisme de résistance parasitaire à l'antimoine semble prendre pour pivot la glutathione (L-gamma-glutamyl-L-cysteinylglycine), métabolite qui régule la balance d'oxydo-réduction intracellulaire et protège la cellule des stress oxydatifs (27). Les souches résistantes à l'antimoine ont la capacité de moduler la biosynthèse de glutathione, via leur  $\gamma$ -glutamylcystéine synthetase (28). Les gènes codant pour les chaînes lourdes de cette enzyme, celles qui portent son activité catalytique, ne semblent cependant pas différents chez les souches résistantes par rapport aux souches sensibles. Il semble plutôt que les différences observées dans l'activité de la  $\gamma$ -glutamylcystéine synthetase parasitaire soient plutôt à relier à des variations transcriptionnelles ou post-transcriptionnelles. Les souches résistantes agiraient à la fois sur leur propre synthèse de glutathione mais aussi sur celle de l'hôte. Elles possèderaient une meilleure expression de leur  $\gamma$ -glutamylcystéine synthetase, et donc des taux plus élevés de glutathione. Ceci leur permettrait d'être protégées du stress oxydatif et faciliterait les mécanismes d'efflux de stibiogluconate. Par ailleurs, ces souches résistantes seraient capables de réguler négativement l'activité de la  $\gamma$ -glutamylcystéine synthetase de l'hôte lui-même, conduisant, cette fois, à une réduction des taux intra-macrophagiques de glutathione, ce qui placerait le milieu intracellulaire en stress oxydatif. La réduction intramacrophagique de l'antimoine pentavalent en forme trivalente active s'en trouverait diminuée (28).

Si l'association d'une mauvaise tolérance et la survenue de résistances ont conduit dans les années 1990 à utiliser de nouvelles drogues en remplacement des dérivés stibiés, il ne faut pas oublier qu'un des avantages de ces produits est leur faible coût. Dans les pays en développement, le prix du Pentostam® ou du Glucantime® a été considérablement réduit (43 euros par exemple, dans certains pays pour le traitement d'un adulte par Glucantime® en 2005), et les formes génériques locales sont encore moins chères (29).

### L'AMPHOTÉRICINE B ET SES FORMULATIONS LIPIDIQUES

L'amphotéricine B, un antibiotique apparenté à la classe des macrolides polyènes, est le plus puissant médicament contre les leishmanies. Elle agit en rendant perméable la membrane parasitaire par la constitution de pores membranaires (30). En effet, l'amphotéricine B a une affinité particulière pour l'ergostérol de la membrane parasitaire. Chez des hamsters infectés par *L. donovani*, cette drogue, encapsulée dans des liposomes, a montré une efficacité 200 à 400 fois supérieure à celle de l'antimoine non capsulé, et 2 fois supérieure à celle de l'amphotéricine B libre (31).

L'amphotéricine B deoxycholate (Fungizone®, Bristol-Myers-Squibb, Puteaux) a été largement utilisée en Inde dans le cadre de la LV à *L. donovani*, d'abord chez des patients résistants à l'antimoine (32-34), puis en première ligne (35, 36). Le schéma pratiqué était de 1 mg/kg/j pendant 20 jours, ou de 0,5 mg/kg un jour sur deux pendant 30 jours.

Dans une grande série de 938 patients âgés de 9 mois à 80 ans (36), 1 mg/kg/j pendant 20 jours (injection intraveineuse lente sur 2 heures) permettait une guérison dans plus de 99 % des cas. La tolérance immédiate des injections était médiocre : 92 % des patients présentaient des frissons et 40 % de la fièvre. Une toxicité rénale biologique ou cliniquement symptomatique était observée dans 12 % des cas. Un essai plus récent non randomisé (37) a montré une efficacité à 6 mois de 96 % pour l'amphotéricine B deoxycholate, identique aux formes lipidiques d'amphotéricine B. Là encore, l'analyse de la tolérance du produit retrouvait de la fièvre et/ou des frissons dans 98 % des cas, surtout lors des premières injections et malgré une prémédication (corticoïdes, anti-histaminiques). A noter que dans cet essai, l'amphotéricine B liposomale (AmBisome®, Gilead Science, Paris) était par contre bien tolérée dans 71 % des cas, alors que l'amphotéricine B sous forme de complexes lipidiques (Abelcet®, Enzon Pharmaceuticals, USA) donnait aussi de la fièvre et des frissons dans 76 % des cas.

L'idée d'encapsuler les médicaments anti-leishmaniens dans des liposomes n'est pas nouvelle. Dans les années 1970 déjà, des modèles animaux montraient la supériorité de l'antimoine encapsulé par rapport à la forme libre (38-41). L'explication en est que les leishmanies parasitent le système des phagocytes mononucléés, qui est aussi la cible des médicaments encapsulés. Le produit actif est ainsi directement délivré au site de l'infection. En combinant de l'amphotéricine B et des lipides, on pouvait ainsi espérer une diminution de la toxicité systémique de l'amphotéricine B, comme le suggéraient les études fondamentales (42). Chez l'animal (31, 43, 44), l'amphotéricine B liposomale a montré une efficacité supérieure et une toxicité moindre par rapport à l'amphotéricine B non encapsulée. Chez la souris toujours, l'efficacité de l'amphotéricine B liposomale a été jugée égale à celle de l'amphotéricine B en dispersion colloïdale (Amphocil®, Liposome Technology Inc, USA ou Amphotec®, Ben Venue Laboratories Inc, USA), supérieure à celle de l'amphotéricine B en complexe lipidique (Abelcet®), largement supérieure à celle de l'amphotéricine B deoxycholate (45). L'amphotéricine B liposomale a d'abord été utilisée au début des années 1990 chez des patients infectés par *L. infantum* et résistants à l'antimoine (22, 23, 46), puis rapidement en première intention (47). Un essai multi-centrique non randomisé (48), comportant 20 patients immunocompétents (dont 15 enfants), a montré l'équivalence d'efficacité entre une dose de 1 mg/kg/j pendant 21 jours et une dose de 3 mg/kg/j pendant 10 jours, chez ces patients (100 % de guérison à 12-24 mois). La même équipe italienne a ensuite essayé de trouver la dose minimale efficace chez l'enfant immunocompétent (49-50) : une dose de 3 à 4 mg/kg administrée 6 fois (J1-J5, puis J10) semblait le schéma le plus favorable. Cette dose totale de 18 mg/kg a été approuvée par l'OMS (9), puis la FDA américaine (51). Six injections de 3 à 4 mg/kg chacune ont été utilisées avec succès en Espagne (90 % efficacité à 6 mois) (52), en Italie (96 % d'efficacité) (53) et en France (97 % d'efficacité) (6). Plus récemment, une étude ouverte prospective chez des enfants grecs (54) a montré que 10 mg/kg/j pendant 2 jours consécutifs permettaient

une guérison à 6 mois dans plus de 97 % des cas (90 % pour un schéma à 4 mg/kg/j pendant 5 jours, pratiqué antérieurement dans le même centre). De plus, l'amélioration clinique (apyrexie, réduction de la splénomégalie) et biologique (disparition de l'anémie, normalisation de la C-réactive protéine et de la vitesse de sédimentation) des enfants traités avec une forte dose unitaire était significativement plus rapide. Il n'y avait pas de différence de tolérance entre les deux groupes de patients. Malgré un coût du médicament élevé, le coût global de la pathologie était significativement plus bas dans le groupe de patients traités avec 10 mg/kg/j sur 2 jours, essentiellement du fait de la réduction des jours d'hospitalisation. Nous avons personnellement utilisé ce schéma sur quelques patients avec une bonne tolérance (élévation de la créatininémie sans retentissement clinique) et une efficacité de 100 % (résultats non publiés). Le coût de l'amphotéricine B liposomale est souvent un facteur limitant son usage. En Grèce, le coût du traitement médicamenteux pour un enfant de 15 kg a été récemment évalué (55). Il est de 10,6 euros pour un traitement par antimoniate de méglumine, de 952 euros si on utilise 6 injections de 4 mg/kg d'amphotéricine B et de 834 euros avec 2 injections de 10 mg/kg de ce même produit. Les coûts totaux de l'hospitalisation ont été respectivement chiffrés à 1639 (avec hospitalisation classique), 1479 et 1351 euros. Dans les pays en développement, les problématiques de prix sont encore plus cruciales. En Inde par exemple, le coût d'une dose unitaire de 5 mg/kg d'AmBisome est de 600 US\$ pour un patient de 30 kg, contre 60 US\$ pour un traitement conventionnel par amphotéricine B deoxycholate (8). Or en 1997, au Bihar Indien, 75 % des patients infectés avaient un revenu journalier inférieur à 1 US\$ et 76 % d'entre eux vivaient dans des cases faites de torchis ou de végétaux (56)... Certaines équipes ont essayé de réduire la dose totale ou le nombre d'injections afin de réduire les coûts. Ainsi, des doses unitaires de 5 à 15 mg/kg ont été essayées avec succès en Inde (8, 57, 58). Dans un village représentatif de la zone endémique du Népal, le même constat a été récemment fait : avec un revenu annuel par tête de 81 US\$ et un coût moyen de la maladie de 113 US\$, soigner la maladie est une charge difficile à assumer (noter que le coût direct de la maladie ne représente que 53 % du coût total dans cette étude, ce qui laisse supposer qu'une réduction des coûts indirects liés au transport, à l'hospitalisation... pourrait permettre un meilleur accès au traitement lui-même) (59).

## LA MILTÉFOSINE

L'hexadecylphosphocholine ou miltéfosine (Impavido®, Zentaris, Allemagne) est une alkyl-phosphocholine initialement développée comme anti-cancéreux, mais qui possède aussi une activité leishmanicide. Elle est administrable par voie orale. Elle n'a été évaluée que contre *L. donovani*, et il semblerait que son action contre d'autres espèces soit moindre (60, 61). Les essais de traitement pratiqués en Inde dans la région hyperendémique du Bihar ont été récemment résumés (62) et l'historique de l'usage de la miltéfosine dans ce pays vient d'être publié (63). Les doses

recommandées pendant 28 jours sont de 2,5 mg/kg/j chez les enfants de moins de 20 kg, de 50 mg/j de 20 à 25 kg, de 100 mg/j au-delà d'un poids de 25 kg. Il ne faut pas dépasser 150 mg/j (29). Dans toutes les études parues, l'efficacité de la miltéfosine vis-à-vis de *L. donovani* est supérieure à 90%. Chez l'enfant, elle a été évaluée à 94% (64). Dans cette tranche d'âge, se posent cependant des problèmes de tolérance puisque 25% des enfants traités vomissent ou développent une diarrhée, il est vrai de courte durée (64). Une augmentation asymptomatique de l'aspartate amino-transférase (55%) et parfois de la créatininémie est aussi notée. La miltéfosine est aussi tératogène et elle nécessite une contraception efficace chez les femmes traitées, pendant le traitement et durant les 2 à 3 mois qui suivent. La demi-vie prolongée de la miltéfosine fait par ailleurs craindre la survenue de résistance, notamment en cas de traitement incomplet. Enfin, bien que les études chez des souris immunodéprimées aient pu faire penser à une meilleure efficacité de la miltéfosine par rapport à l'amphotéricine B liposomale ou l'antimoine dans le cadre de l'immunosuppression (65), les données de traitement par miltéfosine chez des patients co-infectés par le VIH ne montrent pas une efficacité supérieure aux dérivés stibiés (29, 66).

#### AUTRES TRAITEMENTS

La paromomycine ou aminosidine, est un amino-glycoside, qui possède une activité leishmanicide, par action au niveau du métabolisme du magnésium et de la chaîne respiratoire parasitaires. Elle n'a pas été évaluée dans la leishmaniose viscérale méditerranéenne, mais semblait intéressante en Inde (16 à 20 mg/kg/j pendant 21 jours) ou au Soudan (*L. donovani*) (8).

La sitamaquine (WR6026) est une amino-8 quinoléine orale. Son efficacité semble meilleure dans la LV causée par *L. donovani* (67-68) que dans celle due à *L. chagasi* (69), mais peu de patients ont été traités. Les études de tolérance retrouvent des signes digestifs et des céphalées dans environ 10% des cas, une méthémoglobinémie ou une néphrotoxicité (pour des doses supérieures à 2,5 à 3 mg/kg/j).

Les thérapies combinées peuvent être la voie de l'avenir pour réduire l'apparition et le développement des résistances (2). Récemment, ont été étudiées, *in vitro* et *in vivo* (chez la souris), les interactions de la miltéfosine avec l'amphotéricine B, le stibogluconate de sodium, la paromomycine et la sitamaquine (70). Une certaine synergie a été observée *in vitro* entre miltéfosine et antimoine, mais elle n'a pas été confirmée *in vivo*. Ce sont par contre les associations miltéfosine + amphotéricine B et miltéfosine + paromomycine qui semblaient les plus efficaces chez la souris.

#### CONCLUSION

En France, où les problématiques de coût sont moins cruciales que dans les pays en développement, la leishmaniose viscérale de l'enfant à *L. infantum* paraît devoir bénéficier

en première intention d'un traitement par amphotéricine B liposomale. Les modalités du traitement «classique» sont de 6 injections de 3-4 mg/kg chacune (J1-J5 et J10), mais un schéma à 10 mg/kg/j pendant 2 jours semble être intéressant pour réduire la durée d'hospitalisation. Les souches causales de *Leishmania* devraient toutes être isolées et typées, et une surveillance des résistances pourrait être mise en place. Les données cliniques et thérapeutiques pourraient aussi faire l'objet d'une collection nationale à des fins épidémiologiques, et pour pouvoir évaluer de nouveaux schémas de traitement.

#### RÉFÉRENCES

- 1 - MARTY P. Epidémiologie et diagnostic des leishmanioses viscérales. *Med Mal Infect* 2005 ; **35 Suppl 2** : S72-3.
- 2 - DESJEUX P. Options thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale. *Med Mal Infect* 2005 ; **35 Suppl 2** : S74-6.
- 3 - 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** : 4077-82.
- 4 - MARTY P, DELAUNAY P, PRATLONG F *et Coll* - La leishmaniose viscérale de l'enfant dans les Alpes-Maritimes, 1975-2004. *BEH* 2006 ; **17** : 115-7.
- 5 - MINODIER P, PIARROUX R, GARNIER JM *et Coll* - Pediatric visceral leishmaniasis in southern France. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; **17** : 701-4.
- 6 - MINODIER P, ROBERT S, NOËL G *et Coll* - Amphotéricine B liposomale en première intention dans la leishmaniose viscérale infantile en région Provence-Alpes-Côte d'Azur-Corse. *Arch Pediatr* 2005 ; **12** : 1102-8.
- 7 - MINODIER P, RETORNAZ K, HORELT A, GARNIER JM - Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis in immunocompetent PATIENTS. *Fund Clin Pharmacol* 2003 ; **17** : 183-8.
- 8 - SUNDAR S, CHATTERJEE M - Visceral leishmaniasis. Current therapeutic modalities. *Indian J Med Res* 2006 ; **123** : 345-52.
- 9 - GRADONI L, BRYCESON A, DESJEUX P. Treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Bull WHO* 1995 ; **73** : 191-7.
- 10 - FRANKE ED, WIGNALL FS, CRUZ ME *et Coll* - Efficacy and toxicity of sodium stibogluconate for mucosal leishmaniasis. *Ann Intern Med* 1990 ; **113** : 934-40.
- 11 - SAENZ RE, DE RODRIGUEZ CG, JOHNSON CM, BERMAN JD. Efficacy and toxicity of Pentostam against Panamanian mucosal leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1991 ; **44** : 394-8.
- 12 - CHULAY JD, SPENCER HC, MUGAMBI M - Electrocardiographic changes during treatment of leishmaniasis with pentavalent antimony (sodium stibogluconate). *Am J Trop Med Hyg* 1985 ; **34** : 702-9.
- 13 - LAWN SD, ARMSTRONG M, CHILTON D, WHITTY CJM - Electrocardiographic and biochemical adverse effects of sodium stibogluconate during treatment of cutaneous and mucosal leishmaniasis among returned travellers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006 ; **100** : 264-9.
- 14 - VEIGA JPR, WOLFF ER, SAMPAIO RN, MARSDEN PD - Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet* 1983 ; **3** : 569.
- 15 - GASSER RA, MAGILL AJ, OSTER CN *et Coll* - Pancreatitis induced by pentavalent antimonial agents during treatment of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1994 ; **18** : 83-90.
- 16 - DOMINGO P, FERRER S, KOLLE L, MUNOZ C *et Coll* - Acute pancreatitis associated with sodium stibogluconate treatment in a patient with Human Immunodeficiency Virus. *Arch Intern Med* 1996 ; **156** : 1029-32.

- 17 - DZAMITIKA SA, FALCAO CAB, DE OLIVEIRA FB *et Coll* - Role of residual Sb(III) in meglumine antimoniate cytotoxicity and MRP1-mediated resistance. *Chem Biol Interact* 2006 ; **160** : 217-24.
- 18 - JHA TK. Drug unresponsiveness and combination therapy for kala-azar. *Indian J Med Res* 2006 ; **123** : 389-98.
- 19 - SUNDAR S. Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis. *Trop Med Int Health* 2001 ; **6** : 849-54.
- 20 - DAS VN, RANJAN A, BIMAL S *et Coll* - Magnitude of unresponsiveness to sodium stibogluconate in the treatment of visceral leishmaniasis in Bihar. *Natl Med J India* 2005 ; **18** : 131-3.
- 21 - GRADONI L, GRAMICCIA M, PETTOELLO M *et Coll* - A new *Leishmania infantum* enzymatic variant, agent of an urban visceral case unresponsive to drugs. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987 ; **81** : 927-8.
- 22 - GIACCHINO R, GIAMBARTOLOMEI G, TASSO L *et Coll* -- Treatment with liposomal amphotericin B of a child affected with drug-resistant visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **87** : 310.
- 23 - TORRE-CISNEROS J, VILLANUEVA JL, KINDELAN JM *et Coll* - Successful treatment of antimony-resistant visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in patients infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 1993 ; **17** : 625-7.
- 24 - KHALDI F, ACHOURE E, GHARBI A *et Coll* - Leishmaniose viscérale de l'enfant. Etude des cas hospitalisés de 1974 à 1988 à l'hôpital d'enfants de Tunis. *Med Trop* 1991 ; **51** : 143-7.
- 25 - PIARROUX R, GARNIER JM, GAMBARELLI F *et Coll* - Résistance de *Leishmania infantum* au Glucantime : circonstances de survenue et prise en charge thérapeutique. *Arch Pediatr* 1996 ; **3** : 352-6.
- 26 - FARAUT-GAMBARELLI F, PIARROUX R, DENIAU M *et Coll* - *in vitro* and *in vivo* resistance of *Leishmania infantum* to meglumine antimoniate : a study of 37 strains collected from patients with visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; **41** : 827-30.
- 27 - CARTER KC, SUNDAR S, SPICKETT C *et Coll* - The *in vivo* susceptibility of *Leishmania donovani* to sodium stibogluconate is drug specific and can be reversed by inhibiting glutathione biosynthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; **47** : 1529-35.
- 28 - CARTER KC, HUTCHISON S, HENRIQUEZ FL *et Coll* - Resistance of *Leishmania donovani* to sodium stibogluconate is related to the expression of host and parasite  $\gamma$ -glutamylcysteine synthetase. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; **50** : 88-95.
- 29 - DEN BOER M, DAVIDSON RN - Treatment options for visceral leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006 ; **4** : 187-97.
- 30 - AZAS N, DI GEORGIO C, DELMAS F *et Coll* - No evidence of oxidant events in amphotericin B cytotoxicity versus *L. infantum* promastigotes. *Parasite* 2001 ; **8** : 335-41.
- 31 - BERMAN JD, HANSON WL, CHAPMAN WL *et Coll* - Antileishmanial activity of liposome-encapsulated amphotericin B in hamsters and monkeys. *Antimicrob Agents Chemother* 1986 ; **30** : 847-51.
- 32 - MISHRA M, SINGH MP, CHOUDHURY D *et Coll* - Amphotericin B for second-line treatment of Indian kala-azar. *Lancet* 1991 ; **337** : 926.
- 33 - MISHRA M, BISWAS UK, JHA DN, KHAN AB - Amphotericin versus pentamidine in antimony-unresponsive kala-azar. *Lancet* 1992 ; **340** : 1256-7.
- 34 - JHA TK, GIRI YN, SINGH TK, JHA S - Use of amphotericin B in drug-resistant cases of visceral leishmaniasis in North Bihar, India. *Am J Trop Med Hyg* 1995 ; **52** : 536-8.
- 35 - MISHRA M, BISWAS UK, JHA DN, KHAN AB - Amphotericin versus sodium stibogluconate in first-line treatment of Indian kala-azar. *Lancet* 1994 ; **344** : 1599-1600.
- 36 - THAKUR CP, SINGH RK, HASSAN SM *et Coll* - Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions : a study of 938 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999 ; **93** : 319-23.
- 37 - SUNDAR S, MEHTA H, SURESH AV *et Coll* - Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis : conventional versus lipid formulations. *Clin Infect Dis* 2004 ; **38** : 377-83.
- 38 - BLACK CDV, WATSON GJ, WARD RJ. The use of Pentostam liposomes in the chemotherapy of experimental leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1977 ; **71** : 550-2.
- 39 - ALVING CR, STECK EA, CHAPMAN WL *et Coll* - Therapy of leishmaniasis : superior efficacies of liposome-encapsulated drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978 ; **75** : 2959-63.
- 40 - NEW RRC, CHANCE ML, THOMAS SC, PETERS W - Antileishmanial activity of antimonials entrapped in liposomes. *Nature* 1978 ; **272** : 55-6.
- 41 - CARTER KC, MULLEN AB, SUNDAR S, KENNEY RT - Efficacies of vesicular and free sodium stibogluconate formulations against isolates of *Leishmania donovani*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; **45** : 3555-9.
- 42 - JANOFF AS, BONI LT, POPESCU MC *et Coll* - Unusual lipid structures selectively reduce the toxicity of amphotericin B. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; **85** : 6122-6.
- 43 - NEW RRC, CHANCE ML, HEATH S - Antileishmanial activity of amphotericin and other antifungal agents entrapped in liposomes. *J Antimicrob Chemother* 1981 ; **8** : 371-81.
- 44 - GANGNEUX JP, SULAHIAN A, GARIN YJF *et Coll* - Therapy of visceral leishmaniasis due to *Leishmania infantum* : experimental assessment of efficacy of AmBisome. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; **40** : 1214-8.
- 45 - MULLEN AB, CARTER KC, BAILLIE AJ - Comparison of the efficacies of various formulations of amphotericin B against murine visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; **41** : 2089-92.
- 46 - DAVIDSON RN, CROFT SL, SCOTT A *et Coll* - Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis. *Lancet* 1991 ; **337** : 1061-2.
- 47 - DI MARTINO L, RAIMONDI F, SCOTTI S *et Coll* - Efficacy and tolerability of liposomal amphotericin B in Italian infants with visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993 ; **83** : 477.
- 48 - DAVIDSON RN, DI MARTINO L, GRADONI L *et Coll* - Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis : a multi-centre trial. *Q J Med* 1994 ; **87** : 75-81.
- 49 - DAVIDSON RN, DI MARTINO L, GRADONI L *et Coll* - Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome). *Clin Infect Dis* 1996 ; **22** : 938-43.
- 50 - DI MARTINO L, DAVIDSON RN, GIACCHINO R *et Coll* - Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. *J Pediatr* 1997 ; **131** : 271-7.
- 51 - MEYERHOFF A. U.S. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1999 ; **28** : 42-8.
- 52 - FIGUERAS NADAL MC, GARCIA DE MIGUEL MJ, ASENSIS BOTET F *et Coll* - Short course treatment for visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B in immunocompetent patients. *An Pediatr (Barc)* 2003 ; **59** : 535-40.
- 53 - CASCIO A, DI MARTINO L, OCCORSIO P *et Coll* - A 6 day course of liposomal amphotericin B in the treatment of infantile visceral leishmaniasis : the Italian experience. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; **54** : 217-20.
- 54 - SYRIOPOULOU V, DAIKOS GL, THEODORIDOU M *et Coll* - Two doses of lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2003 ; **36** : 560-6.
- 55 - KAFETZIS DA, VELISSARIOU IM, STABOULI S *et Coll* - Treatment of paediatric visceral leishmaniasis : amphotericin B or pentavalent antimony compounds ? *Int J Antimicrob Agents* 2005 ; **25** : 26-30.

- 56 - THAKUR CP - Socio-economics of visceral leishmaniasis in Bihar (India). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000 ; **94** : 156-7.
- 57 - SUNDAR S, AGRAWAL G, RAI M *et Coll* -Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose liposomal amphotericin B : randomized trial. *BMJ* 2001 ; **323** : 419-22.
- 58 - THAKUR CP - A single high dose treatment of kala-azar with AmBisome (amphotericin B lipid complex) : a pilot study. *Int J Antimicrob Agents* 2001 ; **17** : 67-70.
- 59 - RIJAL S, KOIRALA S, VAN DER STUYFT P, BOELAERT M. The economic burden of visceral leishmaniasis for households in Nepal. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006 ; **100** : 838-41.
- 60 - ESCOBAR P, MATU S, MARQUES C, CROFT SL - Sensitivities of Leishmania species to hexadecylphosphocholine (miltefosine), ET-18-OCH3 (edelfosine) and amphotericin B. *Acta Trop* 2002 ; **81** : 151-7.
- 61 - 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** : 272-5.
- 62 - OLLIARO PL, GUERIN PJ, GERSTL S *et Coll* - Treatment options for visceral leishmaniasis : a systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis* 2005 ; **5** : 763-74.
- 63 - SUNDAR S, JHA TK, THAKUR CP, BHATTACHARYA SK, RAI M. Oral miltefosine for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006 ; **100S** : S26-S33.
- 64 - BHATTACHARYA SK, JHA TK, SUNDAR S *et Coll* - Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis* 2004 ; **38** : 217-21.
- 65 - ESCOBAR P, YARDLEY V, CROFT SL -Activities of hexadecylphosphocholine (miltefosine), AmBisome, and sodium stibogluconate (Pentostam) against *Leishmania donovani* in immunodeficient scid mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; **45** : 1872-5.
- 66 - SINDERMANN H, ENGEL KR, FISCHER C, BOMMER W. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004 ; **39** : 1520-3.
- 67 - WASUNNA MK, RASCHID JR, MBUI J *et Coll* - A phase II dose-increasing study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in Kenya. *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; **73** : 871-6.
- 68 - JHA TK, SUNDAR S, THAKUR CP *et Coll* - A phase II dose-ranging study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India. *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; **73** : 1005-11.
- 69 - DIETZE R, CARVALHO SFG, 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** : 685-9.
- 70 - SEIFERT K, CROFT SL - *In vitro* and *in vivo* interactions between miltefosine and other antileishmanial drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; **50** : 73-9.

Retrouvez la description complète des formations du CESH sur notre site web ou encore demandez notre catalogue de formations :

[www.cesh.org](http://www.cesh.org)

Membres constitutifs du GIP CESH

Universités

- Lyon 1
- Aix-Marseille 8
- Montpellier 1

Institutions de santé

- Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille (APHM)
- Service de Santé des Armées (SSA)
- Hospices de Marseille

Partenaires

Rhône-Alpes

MARSEILLE

Centre Européen de Santé Humanitaire  
Formation • Recherche

former et rapprocher les acteurs de l'humanitaire

Siège et CCRH  
CESH - 1 - 88 rue de la République  
13100 Marseille Tony-Cornier  
08 309 1301 Code 97

Tél. : +33 (0)4 37 80 74 57 info@cesh.org  
Télex : +33 (0)4 37 80 74 50 www.cesh.org

## Calendrier 2007 Formations du CESH

### LYON

Diplôme inter universitaire de Santé Humanitaire (3 semaines continues)

▢ Du 5 au 23 mars 2007

Humanitaire et coopération civilo-militaire (5 jours)

▢ Du 26 au 30 mars 2007 ou

▢ Du 26 au 30 novembre 2007

Initiation à l'action humanitaire (3 jours)

▢ Du 22 au 24 mai 2007

Éthique et santé humanitaire (3 jours)

▢ Du 5 au 7 novembre 2007

Techniques de télécommunication pour l'humanitaire (2 jours)

▢ Du 22 au 23 novembre 2007

former et rapprocher les acteurs de l'humanitaire

Centre Européen de  
**Santé Humanitaire**  
Formation • Recherche

### MONTPELLIER

Diplôme universitaire - Actions de coopération et de solidarité internationales : Une approche multisectorielle

Pas d'inscription en 2007. Nouvelle formule en préparation pour janvier 2008.

### MARSEILLE

Diplôme inter universitaire de Santé Humanitaire (3 semaines séparées)

▢ Du 29 janvier au 2 février 2007 - du 2 au 6 avril 2007 - du 28 mai au 1<sup>er</sup> juin 2007  
Communication dans les actions de solidarité internationale (4 jours)

▢ Du 19 au 22 février 2007 - Modules dissociables mais complémentaires -

- 1. Communication orale, interculturelité et outils pédagogiques (19 au 20 février 2007)

- 2. Communication et collecte de fonds en ONG (21 au 22 février 2007)

Prise en charge sanitaire des personnes migrantes et en grande difficulté (3 jours)

▢ Du 5 au 7 février 2007

▢ Du 19 au 20 février 2007

Prise en charge sanitaire des migrants et des personnes précaires (3 jours)

▢ Deux sessions : le 3 avril puis les 11 et 12 avril 2007

Humanitaire et coopération civilo-militaire (5 jours)

▢ Du 18 au 22 juin 2007 ou

▢ Du 8 au 12 octobre 2007

Gynécologie obstétrique humanitaire (5 jours)

▢ Du 15 au 19 octobre 2007