

## EFFETS INDÉSIRABLES DU TRAITEMENT SYSTÉMIQUE DE LA LEISHMANIOSE CUTANÉE PAR GLUCANTIME® : EXPÉRIENCE TUNISIENNE

Benmously Mlika R<sup>1</sup>, El Aïdli S<sup>2</sup>, Ben Brahim M<sup>1</sup>, Badri T<sup>1</sup>, Chouk S<sup>1</sup>, Ben Jannet S<sup>1</sup>, Marrak H<sup>1</sup>, Daghfous R<sup>2</sup>, Mokhtar I<sup>1</sup>, Fenniche S<sup>1</sup>

1. Service de dermatologie, Hôpital Habib Thameur, Tunis, Tunisie.

2. Centre national de pharmacovigilance de Tunis, Tunisie.

*Med Trop* 2008 ; 68 : 499-501

**RÉSUMÉ** • Le Glucantime® est le traitement de première intention de la leishmaniose cutanée (LC) en Tunisie. Les effets secondaires du Glucantime® administré par voie générale sont fréquents. Nous avons étudié rétrospectivement les dossiers de 53 patients atteints d'une leishmaniose cutanée entre 1998 et 2007, traités par l'antimoniote de meglumine (Glucantime®) à la dose de 60 mg/kg/j. Notre étude a porté sur 5 hommes et 4 femmes. L'âge moyen des patients était de 40,8 ans. Des accidents de stibio-intolérance ont été notés chez 8 patients et des accidents de stibio-intoxication chez 4 patients. L'imputabilité du Glucantime® dans la genèse des effets indésirables était jugée vraisemblable chez 6 patients et plausible chez 3 patients. La fièvre était l'accident de stibio-intolérance le plus rencontré suivie de la toux, des myalgies et des lésions cutanées. La cytolysse hépatique était le signe de stibio-intoxication le plus rencontré. Une hyperamylasémie asymptomatique à 108 UI/l était notée dans un cas. L'accident le plus redoutable était l'installation au 15ème jour de traitement d'une insuffisance rénale aiguë d'origine toxique. La fréquence des effets indésirables du Glucantime varie entre 16% et 59%. L'accident le plus redoutable demeure l'insuffisance rénale aiguë, observée dans notre série au 15ème jour de traitement. Une surveillance biologique s'impose en début et en fin de traitement. L'évolution de la leishmaniose dans notre pays étant auto-résolutive et en aucun cas destructrice, toute symptomatologie suspecte doit entraîner un arrêt systématique du traitement pour ne pas mettre en jeu le pronostic vital.

**MOTS-CLÉS** • Leishmaniose cutanée - Glucantime® - Effets indésirables - Antimoniote de N-méthylglucamine - Dérivés stibiés.

**ADVERSE EVENTS RELATED TO SYSTEMIC TREATMENT USING GLUCANTIME® FOR CUTANEOUS LEISHMANIASIS: A REPORT FROM TUNISIA**

**ABSTRACT** • Glucantime® is the firstline treatment for cutaneous leishmaniasis in Tunisia. Adverse effects related to systemic administration of Glucantime® are frequent. The purpose of this retrospective study was to review the files of 53 patients who were treated for cutaneous leishmaniasis using meglumine antimoniate at a dose of 60 mg/kg/day for 15 days during the period between 1998 and 2007. Adverse effects were observed in 5 men and 4 women with an average age of 40.8 years. Antimony intolerance occurred in 8 patients and stibio-intoxication occurred in 4. Glucantime® was considered as the most likely cause of adverse effects in 6 patients and as the plausible cause in 3 patients. Fever was the most frequent complication of antimony intolerance followed by cough, myalgia, and cutaneous lesions. Hepatic cytolysis was the most frequent sign of stibio-intoxication. Asymptomatic elevation of amylase level to 108 UI/l was observed in one case. The most serious complication was acute toxic kidney failure on the 15th day of treatment. The incidence of adverse events to Glucantime® ranges from 16% to 59%. The most severe complication is acute renal failure on the 15th day of treatment, as observed in one patient in this series. Patient status must be monitored by performing laboratory tests at the beginning and end of the treatment. Since cutaneous leishmaniasis observed in Tunisia is a self-healing dermatosis that never results in sequels, treatment with Glucantime® should be discontinued in any patient who develops suspicious symptoms.

**KEY WORDS** • Cutaneous leishmaniasis - Glucantime® - Side effects - N-methylglucamine antimoniate - Antimony derivative.

Le Glucantime® est le traitement de première intention de la leishmaniose cutanée (LC) en Tunisie. Les effets secondaires du Glucantime® administré par voie générale sont fréquents, variant de 16 à 59% (1-3). En raison du caractère endémo-épidémique de la LC en Tunisie et par conséquent de la place importante que tient ce médicament dans la prise en charge des malades, nous nous sommes proposés de recenser tous les cas d'effets secondaires observés avec

le Glucantime® dans le traitement de la LC au sein d'un service hospitalier de Tunis.

Nous avons étudié rétrospectivement les dossiers de 53 patients atteints d'une leishmaniose cutanée entre 1998 et 2007. Tous ces malades étaient traités par l'antimoniote de meglumine (Glucantime®) à la dose de 60 mg/kg/j, administrés à doses progressives les 3 premiers jours, pendant 15 jours. Les critères d'inclusion consistaient dans la survenue de toute symptomatologie fonctionnelle, clinique ou biologique entre les premières heures du traitement et le 15<sup>e</sup> jour. Ces effets indésirables étaient classés en accidents de stibio-intolérance ou de stibio-intoxication. Une enquête de phar-

• Courriel : rym.benmously@rns.tn

• Article reçu le 01/05/2008, définitivement accepté le 16/07/2008.

Tableau I. Effets indésirables du Glucantime® et délai de survenue.

Observation	Sexe	Age (ans)	Stibio-intolérance	Stibio-intoxication	Délai	Imputabilité Score
1	M	28	Myalgie Toux sèche Fièvre	Cytolyse (x 2) Hyperamylasémie	J8	I3B3
2	M	41	Céphalées Toux Fièvre	Cytolyse (x 6)	J11	I3B3
3	M	51	Fièvre	Cytolyse (x 2)	J11	I2B3
4	M	42	Rash cutané Fièvre	Pas d'anomalies	J8 J10	I2B3
5	F	2	Toux sèche	Pas d'anomalies	J5	I3B3
6	M	28	Rash cutané	Pas d'anomalies	J3	I3B3
7	F	86	Pas d'anomalies	Insuffisance rénale aiguë	J15	I2B3
8	F	61	Fièvre	Pas d'anomalies	J3	I3B3
9	F	28	Placards érythémateux aux sites d'injection	Pas d'anomalies	J4	I3B3

macovigilance a été réalisée pour déterminer le score d'imputabilité médicamenteuse, selon la méthode de Bégaud et Evreux (4). Nous avons colligé 9 patients (5 hommes et 4 femmes). L'âge moyen était de 40,8 ans. Six patients avaient une leishmaniose cutanée zoonotique et 3 patients avaient une leishmaniose sporadique, dont le siège contre-indiquait la voie intralésionnelle. Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan pré et post thérapeutique comportant un hémogramme, un bilan rénal, un bilan hépatique, une glycémie, un électrocardiogramme et une radiographie du thorax. Le bilan pancréatique a été réalisé chez un seul patient.

Les accidents de stibio-intolérance ont été notés chez 8 patients et les accidents de stibio-intoxication chez 4 patients (Tableau I).

Deux patients ont présenté un rash cutané apparu au 3<sup>e</sup> et au 8<sup>e</sup> jour de traitement dont un avait déjà reçu du Glucantime® par voie intra-lésionnelle. Deux placards érythémateux au niveau des sites d'injection sont apparus au 4<sup>e</sup> jour de traitement chez une patiente (Fig. 1). Une cytolysse hépatique était observée chez 3 patients associée selon les cas à une fièvre, des myalgies, une toux sèche ou des céphalées. La cytolysse a atteint les 2 fois la normale chez 2 patients et 6 fois la normale chez la 3<sup>e</sup> patiente. La cytolysse était découverte au cours de la 1<sup>e</sup> semaine chez un patient et au cours de la 2<sup>e</sup> semaine chez 2 patients respectivement au 8<sup>e</sup> et 11<sup>e</sup> jour de traitement.

Une hyperamylasémie asymptomatique à 108 UI/l était notée dans un cas. Le dosage de l'amylasémie était demandé devant l'apparition d'une fièvre. Une patiente âgée de 86 ans a présenté une insuffisance rénale aiguë découverte au 15<sup>e</sup> jour de traitement lors du bilan de fin de traitement.

L'imputabilité du Glucantime® dans la genèse des effets indésirables était jugée vraisemblable chez 6 patients score (I3B3) et plausible chez 3 patients score (I2B3).

Chez 6 patients, le Glucantime® a été arrêté avec une régression complète de la symptomatologie. Chez notre 6<sup>e</sup> patient, une réadministration progressive et surveillée a déclenché la réapparition du rash au 5<sup>e</sup> jour de traitement.

De même, chez notre 8<sup>e</sup> patiente, l'arrêt du Glucantime® puis sa réadministration a déclenché la réapparition de la fièvre. Une diminution de la dose de moitié a été préconisée chez une enfant de 2 ans à la suite de l'apparition d'une toux survenue au 5<sup>e</sup> jour de traitement. La poursuite du traitement à posologie réduite, n'a plus engendré d'autres manifestations.

En Tunisie, l'administration de Glucantime® par voie générale à la dose de 60 à 100 mg/kg/j pendant 10 à 15 jours, est réservée aux malades présentant des lésions d'un diamètre supérieur à 4 cm et à ceux présentant plus de 5 lésions (circulaire de la direction des soins de santé de base n°84/92). Dans une étude rétrospective menée dans un service de dermatologie du sud Tunisien, Masmoudi *et al.* (2) ont colligé 87 patients atteints de leishmaniose cutanée traités par Glucantime® sur une période de 5 ans (1999-2003) et les effets indésirables étaient rencontrés chez 19 patients soit 21 % des cas se rapprochant de notre série soit 17%.

En cas de stibio-intolérance, la plupart des auteurs sud-américains (1, 5, 6) n'arrêtent pas le traitement étant donné le risque de survenue d'atteinte muqueuse destructrice



Figure 1. Placard érythémateux au site d'injection du Glucantime®.

avec *L. braziliensis* et *L. panamensis*. Dans notre pays, la gravité potentielle des effets indésirables explique l'arrêt du Glucantime®. Une issue fatale par toxicité hématologique, hépatique et rénale a été récemment rapportée chez une patiente tunisienne traitée pour une leishmaniose cutanée (7). L'évolution de la leishmaniose dans notre pays est auto-résolutive et en aucun cas destructrice. En effet, les souches de leishmanies en Tunisie sont peu virulentes (*L. infantum*, *L. major*; *L. tropica*) et les rares observations d'atteintes muqueuses rapportées correspondent à une extension par contiguïté (8, 9). Ainsi, en présence de signes de stibio-intolérance ou stibio-intoxication, l'arrêt du glucantime est peu préjudiciable au patient en dehors de la gêne esthétique. Chez nos patients, ces signes étaient intriqués. L'apparition de fièvre, de céphalées, ou de myalgies doivent faire évoquer une réaction au Glucantime®. En effet, chez trois de nos patients la fièvre était associée à une cytolysé hépatique avec un taux des transaminases variant de 2 à 6 fois la normale.

La fièvre était le signe de stibio-intolérance le plus rencontré chez nos patients (5 cas), suivi de la toux (3 cas), du rash cutané (2 cas), des céphalées (1 cas), des myalgies (1 cas) et des placards érythémateux aux sites d'injection (1 cas).

Les céphalées et les myalgies ont été signalées dans un cas, dans un délai de 8 jours (9 jours) dans la série de Masmoudi (2). Le rash cutané était observé au bout d'un délai moyen de 5,5 jours (cas n° 4 et 6). Ces réactions cutanées seraient étroitement intriquées avec les excipients du médicament particulièrement les métaux lourds impurs (10).

Un trouble de la concentration des urines semble fréquemment observé (11). Mais, l'accident le plus redoutable demeure l'insuffisance rénale aiguë, observée dans notre série au 15<sup>e</sup> jour de traitement. Les observations de néphrotoxicité rapportées sont expliquées par des tubulopathies à type de nécrose tubulaire aiguë ou glomérulopathies qui seraient liées à des dépôts de complexes immuns. L'accident de stibio-intoxication le plus fréquent était la cytolysé hépatique (3 cas). En effet, le glucantime peut être à l'origine de perturbations du bilan hépatique, le plus souvent au cours de la 2<sup>e</sup> semaine de traitement. Ces perturbations doivent nous inciter à arrêter le traitement si le taux des transaminases dépasse 5 fois la normale (6, 11, 12). Seul un patient a présenté une cytolysé à 6,6 fois la normale. Concernant l'atteinte pancréatique, Buffet *et al.* (13), ont identifié deux profils évolutifs : une élévation brutale souvent symptomatique, survenant dès les premières injections et pouvant dépasser 5 fois la normale pour la lipase, et une élévation lente progressive des taux des enzymes pancréatiques associée inconstamment à des symptômes abdominaux. Une amylasémie supérieure à 3 fois la normale ou une lipasémie supérieure à 10 fois la normale dans les 72 premières heures du traitement, associées à des manifestations cliniques justifient une interruption du traitement. Notre patient a présenté une hyperamylasémie asymptomatique à 108 U/l ayant disparu après arrêt du traitement. Il semble répondre aux critères du deuxième profil identifié par Buffet *et al.*

En conclusion, le glucantime, qui demeure le traitement de première intention de la LC dans notre pays, peut entraîner lorsqu'il est administré par voie générale, des accidents de stibio-intolérance peu sévères et des accidents de stibio-intoxications graves (14). La fréquence de ses effets secondaires fait discuter son indication comme thérapeutique de première intention dans le traitement de la leishmaniose cutanée du sujet immunocompétent en Tunisie. Ainsi des traitements (15) tels que les imidazolés méritent d'être reconsidérés dans notre protocole national.

## RÉFÉRENCES

1. de Azeredo-Coutinho RB, Mendça SC. An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35 : 477-81.
2. Masmoudi A, Maalej N, Mseddi M, Souissi A, Turki H, Boudaya S *et al.* Glucantime® par voie parentérale : bénéfique versus toxicité. *Med Mal Infect* 2005 ; 35: 42-5.
3. Passos VM, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Gontijo CM *et al.* Cutaneous leishmaniasis in the Metropolitan Region of Belo Horizonte: clinical, laboratorial, therapeutic and prognosis features (1989-1995). *Rev Soc Bras Med Trop* 2001 ; 34 : 5-12.
4. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments : actualisation de la méthode utilisée en France. *Thérapie* 1985 ; 40 : 111-8.
5. Andersen EM, Cruz-Saldarriaga M, Llanos-Cuentas A, Luz-Cjuno M, Echevarria J, Miranda-Verastegui C *et al.* Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2005 ; 72 : 133-7.
6. Saldanha AC, Romero GA, Guerra C, Merchan-Hamann E, Macedo Vde O. Comparative study between sodium stibogluconate BP 88 and meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis treatment. II. Biochemical and cardiac toxicity. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000 ; 33 : 383-8.
7. Hajlaoui K, Zeglaoui F, Ezzine N, Kastalli S, Elfekih N, Faza B, *et al.* Réaction à l'antimoniate de méglumine (GlucantimeR) d'évolution fatale lors du traitement d'une leishmaniose cutanée. *Ann Dermatol Venerol* 2008 ; 135 : 317-8.
8. Kharfi M, Faza B, Chaker E, Kamoun MR. Localisation muqueuse de la leishmaniose en Tunisie : 5 observations. *Ann Dermatol Venerol* 2003 ; 130 : 27-30.
9. Benmously-Mlika R, Fenniche S, Kerkeni N, Aoun K, Khedim A, Mokhtar I. Leishmaniose endonasale primitive à *Leishmania infantum* MON-80 en Tunisie. *Ann Dermatol Venerol* 2008 ; 135 : 389-92.
10. Romero GA, Flores M RM, Noronha EF, Macêdo Vde O. High frequency of skin reactions in patients with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate contaminated with heavy metals: a comparative approach using historical controls. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2003 ; 98 : 145-9.
11. Veiga JP, Wolff ER, Sampaio RN, Marsden PD. Renal tubular dysfunction in patients with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonials. *Lancet* 1983 ; 2 : 569.
12. Rapp C, Simon F, Dordain ML. L'antimoniate de N-méthyl glucamine, ou glucantime®. *Med Trop* 2000 ; 60 : 342-3.
13. Buffet P, Caumes E, Gentilini M. Traitement de la leishmaniose cutanée localisée. *Ann Dermatol Venerol* 1994 ; 121: 503-11.
14. Lightburn E, Morand JJ, Meynard JB, Kraemer P, Chaudier B, Pages F *et al.* 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.
15. Khatami A, Firooz A, Gorouhi F, Dowlati Y. Treatment of acute Old World cutaneous leishmaniasis : a systematic review of the randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2007 ; 57 : 335:e1-29.