

## Les effets indésirables du Glucantime® par voie générale, dans le traitement de la leishmaniose cutanée : A propos de 15 cas.

Nadia Ezzine Sebai, Nozha Mrabet, Aida Khaled, Faten Zeglaoui, Monia Kharfi, Bécima Fazaa, Mohamed Ridha Kamoun

Service de Dermatologie - Hôpital Charles Nicolle. Boulevard 9 Avril. Tunis. Tunisie.

*N.Ezzine Sebai, N.Mrabet, A.Khaled, F.Zeglaoui, M.Kharfi, B.Fazaa, M.R.Kamoun*

Les effets indésirables du glucantime® par voie générale, dans le traitement de la leishmaniose cutanée : a propos de 15 cas.

*N.Ezzine Sebai, N.Mrabet, A.Khaled, F.Zeglaoui, M.Kharfi, B.Fazaa, M.R.Kamoun*

Side effects of meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis: 15 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 87 (n°01) : 9 - 11

LA TUNISIE MEDICALE - 2010 ; Vol 87 (n°01) : 9 - 11

### R É S U M É

**Prérequis :** Les leishmanioses cutanées sont des parasitoses dues à des protozoaires flagellés du genre *Leishmania*. L'antimoniate de méglumine ou Glucantime® reste le traitement de première intention de la leishmaniose cutanée en Tunisie. Administré par voie générale, il peut être responsable d'effets indésirables de gravité variable.

**But :** A travers une série hospitalière, nous étudions les effets secondaires du Glucantime prescrit pour une leishmaniose cutanée.

**Méthodes :** 63 malades sont hospitalisés pour leishmaniose cutanée (entre 2002 et 2005) et traités par Glucantime à la dose de 60 mg/kg/j en intramusculaire pendant 10 à 15 jours. Tous ont bénéficié d'un bilan préthérapeutique et d'une enquête de pharmacovigilance.

**Résultats :** Des effets indésirables ont été notés chez 15 patients (12 femmes et 3 hommes) dont l'âge variait de 11 à 78 ans. Des signes de stibio-intolérance ont été notés chez 12 patients : il s'agissait d'une fièvre (2 cas), d'arthralgies (2 cas) et de douleurs abdominales (1 cas). Des manifestations cutanées à type de prurit avec érythème au site d'injection (5 cas), de rash maculo-papuleux (un cas) et un purpura (1 cas) ont été notées. Des accidents de stibio-intoxication ont été observés chez 3 patients avec des précordialgies et aplatissement de l'onde T (1 cas), une hyperamylasémie (1 cas). Une patiente a présenté à J8 de traitement une cytolysé hépatique avec insuffisance rénale suivie d'une pancytopenie rapidement fatale. L'enquête de pharmacovigilance a confirmé l'imputabilité du Glucantime® dans tous les cas. Ce traitement a été arrêté chez 13 patients et poursuivi mais avec surveillance dans 2 cas.

**Conclusion :** La possibilité de survenue d'effets indésirables parfois graves nous incite à instaurer une surveillance stricte surtout chez les sujets âgés et tarés.

### S U M M A R Y

**Background :** Leishmaniasis is wide spread parasitic disease considered to be endemic in 88 countries in both old and new world. The standard treatment remains Meglumine antimoniate.

**Aim :** We study the side effects of systemic meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis.

**Methods :** We conduct a retrospective study covering 3-year period (2002- 2005). All medical reports of cutaneous leishmaniasis treated by systemic Meglumine antimoniate are reviewed.

**Results :** The study comprise 63 patients all treated by systemic meglumine antimoniate at the dose of 60mg/kg/day for 10-15 days. Side effects were noted in 15 cases (12 females and 3 males). The subject's age range from 11 to 78 years. Stibio-intolerance (fever, rash, arthralgia, abdominal pain) was observed in 12 cases and stibio-toxicity in 3 cases: precordialgies 1 case, hyperamylasemia and increase liver enzyme: 1 case, pancytopenia, renal and hepatic failure leading to death: 1 case, skin eruption: 7 cases, pruritis and erythema in the site of injection: 5 cases, urticaria: 1 case. Meglumine antimoniate was stopped in 13 cases

**Conclusion :** Meglumine antimoniate is the generally recommended treatment of cutaneous leishmaniasis. In spite of the rarity of Glucantime's side effects, we recommend a careful survey especially in older patients.

### M O T S - C L É S

Effets indésirables du Glucantime- Leishmaniose cutanée

### K E Y - W O R D S

Cutaneous Leishmaniasis- Side effects of meglumine antimoniate

La leishmaniose cutanée est une parasitose due à des protozoaires flagellés du genre *Leishmania*. Elle est généralement bénigne. Cependant, elle laisse souvent une cicatrice responsable d'un préjudice esthétique du fait de sa localisation préférentielle sur une région découverte.

L'antimoniote de méglumine ou Glucantime®, commercialisé depuis 1946 reste, le traitement de première intention de la leishmaniose cutanée en Tunisie. Administré par voie générale, il peut être responsable d'effets indésirables de gravité variable (stibio-intolérance ; stibio-intoxication).

A travers une série hospitalière, nous nous proposons d'étudier les effets indésirables du Glucantime prescrit pour une leishmaniose cutanée.

---

## PATIENTS ET MÉTHODES

---

Nous avons étudié rétrospectivement 63 dossiers de patients atteints d'une leishmaniose cutanée, unique ou multiple, hospitalisés au service de Dermatologie de l'Hôpital Charles Nicolle de Tunis, sur une période de 3 ans (2002-2005).

Tous ces patients ont été traités par Glucantime® en intramusculaire, à la dose de 60 mg/kg/j pendant 10 à 15 jours. Ils ont tous eu un bilan préthérapeutique biologique (numération de la formule sanguine, hépatique, pancréatique et rénal), ainsi qu'un ECG. Une enquête de pharmacovigilance a été systématiquement réalisée.

---

## RÉSULTATS

---

Des effets indésirables ont été notés chez 15 patients sur 63, soit 24% des malades traités par Glucantime par voie générale, pour une leishmaniose cutanée.

Il s'agissait de 12 femmes et 3 hommes (45 femmes et 18 hommes parmi les 63). L'âge de ces patients variait de 11 à 78 ans; 10 patients avaient un âge supérieur à 50 ans.

Le délai de survenue des effets indésirables variait de 1 à 10 jours après le début du traitement.

Des signes cliniques de stibio-intolérance ont été notés chez 12 patients. Il s'agissait d'une fièvre dans 2 cas, d'arthralgies chez 2 malades et de douleurs abdominales dans 1 cas.

Des manifestations cutanées ont été observées chez 7 malades à type d'un érythème prurigineux au site d'injection dans 5 cas, d'un rash maculo-papuleux dans un cas et d'un purpura dans un cas.

Des accidents de stibio-intoxication ont été observés chez 3 patients. Il s'agissait de précordialgies avec aplatissement de l'onde T dans un cas et d'une hyperamylasémie dans un cas. Une patiente a présenté, à J8 de traitement, une cytolyse hépatique avec insuffisance rénale, suivie d'une pancytopenie rapidement fatale.

L'enquête de pharmacovigilance a confirmé l'imputabilité du Glucantime® dans la survenue de ces effets indésirables dans tous les cas. Ce traitement a été arrêté chez 13 patients et poursuivi mais avec surveillance dans 2 cas.



Figure 1 : Rash maculo-papuleux érythémateux au Glucantime®

---

## DISCUSSION

---

La leishmaniose cutanée est une affection bénigne. Mais la possibilité d'effets indésirables parfois graves, nous incite à instaurer une surveillance stricte, surtout chez les sujets âgés et tarés. Les premiers dérivés pentavalents de l'antimoine ont été synthétisés en 1920 par Schmidt en Allemagne et ce n'est qu'en 1937 qu'a été commercialisé le Pentostam (stibogluconate de sodium) et en 1946, le Glucantime® (antimoniote de N-méthylglucamine) (1).

En Tunisie, la leishmaniose cutanée sévit encore à l'état endémo-épidémique, le traitement de référence reste le Glucantime®.

Ce traitement n'est utilisé que par voie parentérale ou intra lésionnelle car il est irritant pour la muqueuse digestive (2,3). L'élimination se fait par voie rénale de façon lente chez les sujets atteints de leishmaniose cutanée ou viscérale (4). L'action du Glucantime® se fait par inhibition sélective de nombreuses enzymes du parasite et ceci en inhibant la synthèse de l'ATP et l'oxydation glycolytique et en agissant sur le métabolisme des acides gras du parasite. Tout ceci aboutit à une fragmentation de l'ADN entraînant la mort du parasite.

Le Glucantime® se présente sous forme d'ampoule de 5 ml correspondant à 1,5g d'antimoine de méglumine, soit 425 mg d'antimoine pentavalent.

Il est prescrit à la dose de 60 mg/kg/j par voie intramusculaire pendant 10 à 15 jours. En Tunisie, ce schéma thérapeutique est indiqué chez les patients présentant plus que 5 lésions, ou ayant une lésion de diamètre supérieur à 4cm, ou siégeant à proximité

d'une zone péri-orificielle ou cartilagineuse. Selon les dernières recommandations de l'OMS, la leishmaniose cutanée est traitée par 20 mg/kg/j d'antimoine pentavalent pendant 20 jours (5).

La fréquence des effets indésirables du Glucantime® varie, selon les séries, de 16,3% à 59% (7). Dans notre série, ces effets indésirables ont été observés dans 24% des cas.

Les signes cliniques de stibio-intolérance ont été notés chez 12 patients (80% des cas) avec une prédominance nette des manifestations cutanées objectivées chez 7 malades (46,6%). Cinq patients ont présenté une réaction au site d'injection et 2 un rash cutané. Certains auteurs ont expliqué la fréquence de ces réactions cutanées par la présence de métaux lourds impurs dans le produit (8). La fièvre a été observée chez 2 patients (13,3%). Cette fréquence est légèrement inférieure à celle rapportée dans la littérature (15% à 22%) (9). Les arthralgies ont été notées chez 2 patients. Dans la littérature, les arthromyalgies représentent l'effet indésirable subjectif le plus fréquent du Glucantime® (10).

Les signes de stibio-intoxication surviennent habituellement à la fin du traitement. Leur gravité est liée, surtout, à la dose totale administrée (11).

La toxicité pancréatique a été rapportée pour la première fois en 1990. Des cas de pancréatites, parfois mortelles, ont été rapportés surtout chez des immunodéprimés (12). Certains auteurs préconisent maintenant un dosage de l'amylasémie et de la lipasémie avant, au milieu et à la fin du traitement (5).

La fréquence des anomalies électrocardiographiques varie entre 25% et 54%. Cette toxicité cardiaque serait liée à l'accumulation progressive du produit dans le myocarde (13). La surveillance par un ECG durant le traitement est nécessaire, indépendamment de la présence de facteurs de risque.

Une élévation transitoire des taux des transaminases a été fréquemment rapportée. Elle ne doit être prise en considération que si elle dépasse 5 fois la normale. Un contrôle du bilan hépatique doit être fait au milieu et en fin de traitement (9).

La toxicité rénale est rare. Il s'agit surtout d'un trouble de la concentration des urines sans altération de la fonction rénale (14).

Les dérivés pentavalents de l'antimoine sont toxiques pour les trois lignées sanguines. Il peut s'agir d'un abaissement du taux de l'hémoglobine, d'une leucopénie ou d'une thrombopénie. Dans notre série une patiente a présenté à la fois une cytolysé hépatique avec une insuffisance rénale et une pancytopenie rapidement fatale, malgré l'arrêt du traitement.

Le bilan pré thérapeutique, préconisé par la plupart des auteurs, comporte : un hémogramme, un bilan hépatique, un bilan pancréatique, un bilan rénal et un ECG (6).

En cas de contre indication au Glucantime®, on peut avoir recours à d'autres alternatives thérapeutiques moins toxiques et bien tolérées ; la pentamidine (non commercialisée en Tunisie) et l'amphotéricine B constituent le traitement de deuxième intention de la leishmaniose cutanée (15). D'autres médicaments ont été utilisés : le métronidazole, l'allopurinol, la paromycine, la dapsonne, la chloroquine, l'oxytétracycline, les cytokines....

Certaines études ont montré l'efficacité de la cryothérapie seule ou en association avec le Glucantime® en intra lésionnel (16). Le laser CO<sub>2</sub> a été utilisé avec succès dans le traitement de la

leishmaniose cutanée mais son coût élevé en limite l'utilisation (17).

## Références

1. Dedet JP. Les leishmanioses. Paris: Ellipses/Aupelfuref, 1999:213.
2. Chulay JD, Fleckenstein L, Smith DH. Pharmacokinetics of antimony during treatment of visceral leishmaniasis with sodium stibogluconate or meglumine antimoniate. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1988; 82:69-72.
3. Dramitika SA, Falcao CAB, De Oliveira FB et al. Role of residual SbIII in meglumine antimoniate cytotoxicity and MRP 1 mediated resistance. *Chemico-Biological interactions* 2006; 160: 217-24.
4. Hantson P, Luyasu S, Haufroid V, Lambert M. antimony excretion in a patient with renal impairment during maglumine antimony therapy. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1141-3.
5. Buffet P, Caumes E, Gentilini M. traitement des leishmanioses cutanées localisées. *Ann Dermatol Venereol* 1994 ; 121 :503-511.
6. Masmoudi A, Maalej N, Mseddi M et al. Glucantime® par voie parentérale, bénéfice versus toxicité. *Médecine et maladies infectieuses* 2005 ; 35 : 42-5.
7. Azeredo RB, Mendoça SCF. An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro. *Rev Soc Bras Med Trpo* 2002; 35:477-81.
8. Sierra Romero GA, Flores EMM, Noronha EF. High frequency of skin reaction in patients with leishmaniasis treated with meglumine antimoniate contaminated with heavy metals. *Mem Inst Oswaldo Cruz Rio de Janeiro* 2003; 98:145-9.
9. Anderson EM, Cruz SM, Lianos CA et al. Comparison of meglumine antimoniate and pentamidine for peruvian cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 133-7.
10. Saldanha ACR, Sierra GA, Merchan HE et al. Estudo comparativo entre estibogluconato de sodio e antimonio de meglumina no tratamento da leishmaniose. *Rev Soc Bras Trop* 1999 ; 32 :383-7.
11. Katlama C, Regenier B, Ben Salah N et al. Toxicité du Glucantime®. *Ann Med Interne* 1985 ; 136 : 321-2.
12. Mc Bride MO, Linney M, Davidson RN et al. Pancreatitis necrosis following treatment of leishmaniasis with sodium stibogluconate. *Clin inf Dis* 1995; 21:710.
13. Ortega J, Alcazar MD, De La Torre MD et al. Pentavalent antimonial induced torsade de pointe. *J Electrocardiol* 1997 ; 30 : 143-5.
14. Veiga JPR, Wollf ER, Sampaio JH et al. Renal tubular dysfunction in patient with mucocutaneous leishmaniasis treated with pentavalent antimonial. *Lancet* 1983; 569.
15. Soto J, Buffet P, Grol M et al. successful treatment of colombian cutaneous leishmaniasis with 4 injections of pentamidine. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50:107-11.
16. Asilian A, Sadeghinia A, Faghihi G et al. a comparative study of the efficacy of combined cryotherapy and intralesional meglumine antimoniate vs cryotherapy and meglumine antimoniate alone for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2004; 43:281-3.
17. Pradinaud R. Leishmaniose cutanée. In: Dubertret L, et al. , editors. *Thérapeutique dermatologique*. Paris : Flammarion ed 2001.:433-8