

Leishmaniose muqueuse par contiguïté d'une localisation cutanée : à propos d'une nouvelle observation tunisienne

El Fékih N¹, Sliti N¹, Kharfi M¹, Trabelsi S², Khaled S², Fazaa B¹, Kamoun MR¹

1. Service de dermatologie. 2. Laboratoire de parasitologie. Hôpital Charles Nicolle, Tunis, Tunisie.

Med Trop 2008; **68** : 634-636

RÉSUMÉ • La leishmaniose cutanée est fréquente en Tunisie. On distingue la forme sporadique du nord due à *Leishmania infantum*, la forme endémique du sud due à *Leishmania tropica* et la forme épidémique zoonotique du centre due à *Leishmania major*. La leishmaniose muqueuse est exceptionnelle, nous en rapportons une nouvelle observation chez une femme de 54 ans par contiguïté avec une localisation cutanée. L'évolution a été favorable sous antimoniate de méglumine.

MOTS-CLÉS • Leishmaniose tégumentaire. Antimoniate de méglumine. Localisation muqueuse. Tunisie.

MUCOSAL LEISHMANIASIS BY CONTIGUITY WITH A SKIN LESION: ANOTHER CASE REPORT FROM TUNISIA

ABSTRACT • Three clinical forms of cutaneous leishmaniasis can be found in Tunisia, i.e. the sporadic form due to *Leishmania infantum* in the North, the zoonotic epidemic form due to *Leishmania major* in the center and Southwest, and the chronic cutaneous form due to *Leishmania tropica* in the South. Unlike cutaneous forms, mucosal involvement is uncommon. The purpose of this report is to describe another case of mucosal leishmaniasis due to contiguity with a skin lesion in a 54-years-old woman. The patient responded well to treatment with meglumine antimoniate.

KEY WORDS • Cutaneous leishmaniasis. Meglumine antimoniate. Mucosal leishmaniasis. Tunisia.

La leishmaniose cutanée est fréquente en Tunisie. Mais la localisation muqueuse est exceptionnelle : nous en rapportons une nouvelle observation chez une femme de 54 ans hospitalisée dans le service de dermatologie de l'hôpital Charles Nicolle à Tunis.

Observation

Une femme âgée de 54 ans, sans antécédent notable, originaire du Nord-Ouest tunisien consultait pour une tuméfaction indolore des lèvres supérieure et inférieure droites, évoluant depuis 6 mois, touchant aussi bien le tégument, la semi-muqueuse que la muqueuse (Fig. 1).

Le reste de l'examen cutanéomuqueux était normal et les aires ganglionnaires satellites étaient libres. L'examen physique était sans particularité.

Devant l'aspect des lésions et l'origine géographique de la patiente, la leishmaniose cutanéomuqueuse a été d'emblée suspectée. Un prélèvement des sérosités par scarification des lésions, à la recherche de leishmanies, était réalisé, étalé sur lame puis coloré au May Grünwald-Giemsa (MGG). L'examen direct mettait en évidence de multiples leishmanies, sous forme amastigote et à l'état libre (Fig. 2). Le diagnostic de leishmaniose cutanéomuqueuse a été retenu. Une sérologie spécifique a été pratiquée. Elle est revenue faiblement positive, à 1/100. La culture sur milieu NNN était négative.

La patiente a été traitée par antimoniate de méglumine (Glucantime®) à la dose de 60 mg/kg/j en injections intramusculaires quotidiennes. Ce traitement a été interrompu après 11 jours devant une perturbation des bilans hépatique et pancréatique. L'examen de contrôle, à deux mois, montrait une nette désinfiltration de la lésion. Un prélèvement parasitologique réalisé lors de ce même contrôle était négatif.

Discussion

Les espèces de leishmanies, répertoriées en Tunisie, sont dermatropes, habituellement responsables de leishmaniose cutanée. Trois formes épidémiocliniques sont décrites (1) :



Figure 1. Placard ulcéreux croûteux et infiltré des lèvres.

• Courriel : fekih.nadia@planet.tn

• Article reçu le 3/06/2008, définitivement accepté le 23/07/2008.

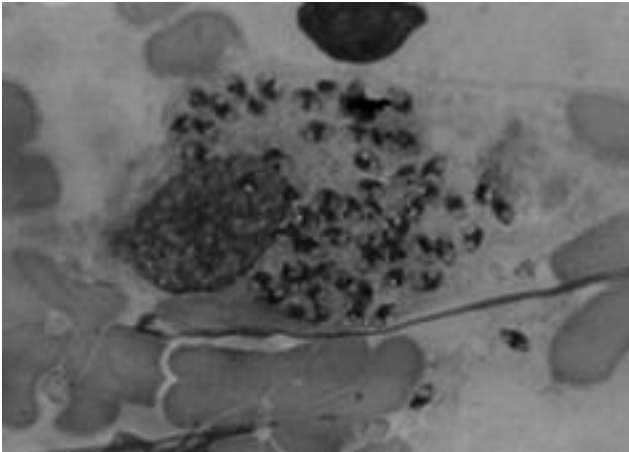


Figure 2. Frottis au MGG : nombreux parasites amastigotes intra-et extra-macrophagiques.

- La forme cutanée sporadique du Nord, dont l'agent responsable est *Leishmania infantum*. Elle se manifeste par une lésion habituellement unique, dont l'évolution dépasse rarement 3 mois (2).

- La leishmaniose cutanée zoonotique est la forme la plus fréquente en Tunisie (3). Elle sévit selon un mode épidémique dans le centre du pays. Son agent responsable est *Leishmania major*.

- La leishmaniose cutanée du Sud, dont l'agent responsable est *Leishmania tropica* (taxon Killicki), évolue selon un mode chronique et peut persister plus de 2 ans (4).

La forme cutanéomuqueuse de la leishmaniose est rencontrée essentiellement en Amérique centrale et du sud (1).

La survenue d'une leishmaniose des muqueuses répond à deux modes pathogéniques :

- le mode Uta (1) où l'atteinte muqueuse est secondaire à une extension par contiguïté d'une lésion cutanée. Elle est surtout due à *Leishmania peruviana*.

- le mode Espundia qui correspond à une atteinte muqueuse secondaire, par dissémination hématogène due principalement à



Figure 3. Désinfiltration des lésions.

Leishmania braziliensis braziliensis. (5) qui est particulièrement destructrice. Elle débute généralement au niveau de la cloison nasale, puis s'étend vers la muqueuse buccale, laryngée, pharyngée, trachéale ou oesophagienne, occasionnant de graves mutilations pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Son pronostic est aggravé par sa résistance au traitement classique (1,6).

La leishmaniose cutanéomuqueuse est extrêmement rare dans le bassin méditerranéen. En 2003, une publication a recensé 31 cas de leishmaniose cutanéomuqueuse due à *Leishmania infantum* : 14 en Espagne, 9 en Italie, 4 en France, 2 en Angleterre, 1 cas aux USA et le dernier cas au Maroc (7).

En Tunisie, l'atteinte muqueuse reste exceptionnelle. En 2003, Kharfi *et al.* ont rapporté 5 cas, dus à *Leishmania major* zymodème MON5 (1). Le typage parasitaire n'a malheureusement pas été pratiqué chez notre patiente.

Les cas de leishmaniose cutanéomuqueuse, rapportés dans le bassin méditerranéen, étaient bénins, non mutilants et sensibles au traitement classique (1). Sur le plan clinique, la leishmaniose cutanéomuqueuse du bassin méditerranéen, comme chez notre patiente, est différente de celle du nouveau monde. L'atteinte de la cavité nasale, observée dans 90 % des cas de leishmaniose cutanéomuqueuse en Amérique latine, n'est retrouvée que dans 16 % des cas en méditerranée (6). Parmi les 5 cas rapportés en 2003 en Tunisie, l'atteinte de la cloison nasale n'a été observée que dans un seul cas. Les autres patients présentaient une atteinte labiale. L'atteinte de la muqueuse buccale chez ces patients, ainsi que celle de notre observation, correspond probablement, à une extension par contiguïté d'une lésion cutanée et non à une dissémination métastatique de la maladie, s'apparentant ainsi au mode pathogénique Uta qui est essentiellement retrouvé avec *Leishmania peruviana* (1, 6).

Le diagnostic de la leishmaniose se base sur la mise en évidence du parasite dans le tissu infecté. Plusieurs moyens sont habituellement utilisés. L'examen direct réalisé après frottis, ponction à l'aiguille, apposition sur lame d'une biopsie cutanée, est le meilleur moyen pour le diagnostic (8). Il nous a permis de porter le diagnostic chez notre patiente. Le nombre de parasites trouvé à l'examen direct est plus important dans les leishmanioses cutanéomuqueuses méditerranéennes. Il est plus restreint dans les leishmanioses cutanéomuqueuses causées par *Leishmania braziliensis* (3). La culture du produit prélevé ou du fragment biopsié sur milieu NNN ou Schneider, est de réalisation difficile.

La sérologie est d'interprétation difficile, les anticorps sont faiblement détectables ou absents. Leur taux augmente cependant avec l'ancienneté de la maladie (4, 9). En Tunisie, une étude réalisée par Ben Said *et al.*, avait montré, qu'à côté de leurs particularités cliniques et épidémiologiques, les trois formes de leishmaniose cutanée observées, sont également distinctes sur le plan séro-immunologique (10). Chez notre patiente, la sérologie est revenue faiblement positive et est donc ininterprétable.

A l'examen anatomopathologique, les amastigotes ne sont pas toujours visibles (8). Ils sont habituellement intra-histiocytaires. Le PAS ne les colore pas mais le MGG les visualise. L'histologie permet d'éliminer une syphilis, une tuberculose, une blastomycose ou une sarcoïdose (6, 11). Sa réalisation a été jugée inutile chez notre patiente en raison de la positivité de l'examen direct. La négativité de la culture chez notre patiente ne nous a pas permis de réaliser le typage du parasite en cause. La PCR, très spécifique et très sensible pour le diagnostic de la leishmaniose (12), n'est pas de pratique courante en Tunisie, elle n'a pas été réalisée chez notre patiente.

Les dérivés de l'antimoine (antimoniates de méglumine et stibogluconate de sodium) sont considérés par l'OMS comme le trai-

tement de première intention dans le traitement de toutes les formes de leishmaniose à la dose 15 à 20 mg/kg d'antimoine pentavalent (SbV) (7, 13, 14). Chez notre malade comme chez les patients de Kharfi *et al.* (6), nous avons utilisé 60 mg/kg /jour de Glucantime soit 16,5 mg/kg de SbV. Ces produits sont utilisés depuis des décennies et sont en général bien tolérés mais des signes de stibio-intoxication peuvent s'installer au cours du traitement (à la 11^{ème} injection chez notre patiente). Il peut s'agir de myalgies, d'anorexie, de vomissements, de diarrhée, d'anomalies électrocardiographiques, de thrombopénie, de neutropénie, de polynévrite, de toux quinteuse ou d'une élévation des amylases et des transaminases (6). Des signes de stibio-intolérance sont également rapportés, ils sont imprévisibles et sont déclenchés par la première injection.

La Pentamidine a une efficacité bien connue dans la leishmaniose tégumentaire des pays sud-américains et en Éthiopie. Son usage reste limité en raison d'une tolérance généralement mauvaise (6, 15). L'amphotéricine B est surtout réservée aux formes mutilantes cutanéomuqueuses sud-américaines et aux rares formes maghrébines qui ont résisté aux sels d'antimoine. Elle expose aux risques de toxicité hématologique et rénale (6,15). De nombreux autres médicaments qui n'ont pas l'AMM pour l'indication de leishmaniose sont utilisés. Le métronidazole donne de bons résultats au cours des formes ayant tendance à guérir spontanément (6, 13, 15). Les imidazolés sont des agents antifongiques à large spectre d'activité. Le kétoconazole peut être efficace à la dose de 200 à 400 mg/j pendant 2 mois. Les comprimés sont dosés à 100 mg. La nécessité d'une surveillance hépatique attentive et le coût très élevé le mettent hors de portée des populations des pays d'endémie leishmanienne (13). Des études récentes rapportent l'efficacité du fluconazole à raison de 200 mg/jour pendant 6 semaines au cours de la leishmaniose cutanée. Toutefois le coût du traitement limite son indication. (16, 17). D'autres traitements dont l'efficacité est incertaine, ont été utilisés : l'allopurinol, l'atovaquone, le diamino-diphényl sulfone, la rifampicine (13, 15).

Conclusion

La localisation muqueuse d'une leishmaniose tégumentaire peut être observée dans les pays du bassin méditerranéen comme la Tunisie. Mais contrairement au nouveau monde, l'atteinte est moins destructrice, résulte probablement d'une dissémination par contiguïté et la maladie reste sensible au traitement.

Références

1. Kharfi M, Fazaï B, Chaker E, Kamoun MR. Localisation muqueuse de la leishmaniose en Tunisie: 5 observations. *Ann Dermatol Venerol* 2003; 130 : 27-30.
2. Aoun K, Bouratbine A, Harrat Z, Guizani I, Mokni M, Bel Hadj Ali S *et al.* Données épidémiologiques et parasitologiques concernant la leishmaniose cutanée sporadique du nord tunisien. *Bull Soc Pathol Exot* 2000; 93 : 101-3.
3. Ben Ismail R, Ben Rachid MS, Gradoni L, Gramiccia M, Helal H, Bach Hamba D. La leishmaniose cutanée zoonotique en Tunisie. Etude du réservoir dans le foyer de Douara. *Ann Soc Belge Med Trop* 1987; 67 : 335-43.
4. Bouratbine A, Aoun K, Ghrab J, Harrat Z, Ezzedini MS, Etljani S. Spread of *Leishmania killicki* to Central and South-West Tunisia. *Parasite* 2005; 12 : 59-63.
5. Tomson N, Symonds RP, Moir A.A, Kendall CH, Wiselka MJ. New World leishmaniasis from Spain. *Postgrad Med J* 2002; 78 : 757-8.
6. García de Marcos JA, Dean Ferrer A, Alamillos Granados F, Ruiz-Masera JJ, Cortés Rodríguez B, Vidal Jiménez A *et al.* Localized Leishmaniasis of the oral mucosa. A report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12 : e281-6.
7. Aliaga L, Cobo F, Mediavilla JD, Bravo J, Osuna A, Amador JM *et al.* Localized mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) infantum*: clinical and microbiologic findings in 31 patients. *Medicine* 2003; 82 : 147-58.
8. Del Giudice P, Marty P, Lacour JP. Leishmaniose cutanée autochtone en France métropolitaine. *Ann Dermatol Venerol* 2001; 128 : 1057-62.
9. Ahluwalia S, Lawn SD, Kanagalingam J, Grant H, Lockwood DN. Mucocutaneous leishmaniasis: an imported infection among travellers to central and South America. *BMJ* 2004; 329 : 842-4.
10. Ben Said M., Khaled S, Ben Ismail R, Messedi-Triki S, Khoudja M, Rachid MS. Réponse humorale et leishmaniose cutanée. *Bull Soc Fr Parasitol* 1987; 5 : 187-91.
11. Sastre Pérez J, Muñoz Guerra MF, Naval Gías L, Martín Granizo R, Elices de Apellaniz M, Díaz González FJ. Leishmaniasis oral: A propósito de un caso y revisión de la literatura. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 1999; 21 : 338-42.
12. Chargui N, Bastien P, Kallel K, Haouas N, Akrouf FM, Masmoudi A *et al.* Usefulness of PCR in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis in Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005; 99 : 762-8.
13. Buffet P, Caumes E, Gentilini M. Traitement des leishmanioses cutanées localisées. *Ann Dermatol Vénérolog* 1994; 121 : 503-11.
14. Berman JD. Treatment of New World cutaneous and mucosal leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1996; 14 : 519-22.
15. Thakur C P, Kumar M, Kumar P, Mishra BN, Pandey AK. Rationalisation of regimens of treatment of kala-azar with sodium stibogluconate in India: A randomised study. *Br Med J* 1988; 296 : 1557-61.
16. Alrajhi AA, Ibrahim EA, De Vol EB, Khairat M, Faris RM, Maguire JH. Fluconazole for the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major*. *N Engl J Med* 2002; 346 : 891-5.
17. Morizot G, Delgiudice P, Caumes E, Laffitte E, Marty P, Dupuy A *et al.* Healing of old world cutaneous leishmaniasis in travelers treated with fluconazole: drug effect or spontaneous evolution? *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76 : 48-52.