

PREMIER CAS DE LEISHMANIOSE CUTANEE D'IMPORTATION A BANGUI EN REPUBLIQUE CENTRAFRICAINE : EFFICACITE DU METRONIDAZOLE

E. KASSA-KELEMBHO, L. KOBANGUE, M. HUERRE, J.M. MORVAN

Med Trop 2003 ; **63** : 597-600

RESUME • La leishmaniose cutanée est une maladie mal connue en République Centrafricaine (RCA). Les auteurs rapportent à Bangui (RCA), un cas d'importation de la République du Tchad voisine. Les aspects polymorphes des lésions cliniques et le tableau biologique du patient sont présentés. Une guérison rapide avec des cicatrices peu visibles est obtenue sous métronidazole *per os*.

MOTS-CLES • Leishmaniose cutanée - Pathologie d'importation - République Centrafricaine - Métronidazole.

FIRST CASE OF IMPORTED CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN BANGUI CENTRAL AFRICAN REPUBLIC. EFFECTIVENESS OF METRONIDAZOLE

ABSTRACT • Cutaneous leishmaniasis is an uncommon disease in the Central African Republic (CAR). The purpose of this report is to present a case that was imported into Bangui, CAR from the neighboring Republic of Chad. The polymorphous aspects of lesions and the spectrum of laboratory findings associated with the disease in this patient are described. Oral treatment with metronidazole led to rapid resolution with minimal scarring.

KEY WORDS • Cutaneous leishmaniasis – Imported Disease – Central African Republic – Metronidazole.

Les leishmanioses sont des anthro p o zoonoses dues à des parasites protozoaires flagellés du genre *Leishmania*, transmis à l'homme et aux mammifères par les piqûres d'un minuscule insecte : le phlébotome. Les parasites se multiplient presque exclusivement à l'intérieur des macrophages et les manifestations cliniques peuvent être limitées à la peau ou disséminées à tout le système réticulo-endothélial (1), selon l'espèce parasitaire ou la réponse immunitaire de l'hôte infecté. L'élimination des parasites nécessite l'activation des macrophages infectés ou la destruction des cellules hôtes par les lymphocytes CD3⁺CD8⁺.

La leishmaniose cutanée correspond à une atteinte exclusive de la peau, sans extension aux organes profonds ni aux muqueuses. Elle résulte en Afrique, du parasitisme par des espèces zoonotiques de *Leishmania*, représentées par : *L. major* dans toutes les régions sèches au nord de l'équateur, *L. aethiopica* à l'est, et par *L. tropica* espèce anthroponotique retrouvée sur le littoral du bassin méditerranéen. Les lésions siègent plus volontiers sur les parties du corps habituellement découvertes et exposées aux piqûres des phlébotomes.

L'évolution est chronique, de façon torpide et spontanément régressive en plusieurs mois voire quelques années, avec un potentiel important de cicatrices indélébiles. Le traitement classique repose sur les dérivés d'antimoine pentavalent, les diamidines et l'amphotéricine B (2) qui réduisent la durée d'évolution de la maladie et évitent les cicatrices mutilantes. Ces médicaments à administration parentérale, ont l'inconvénient de présenter une toxicité parfois sévère.

En République Centrafricaine (RCA), la leishmaniose cutanée est une maladie mal connue. Quelques cas sporadiques auraient été décrits dans le nord-ouest et sud-ouest du pays avant les années 1991 (3).

Nous rapportons un cas de leishmaniose cutanée d'importation, diagnostiquée à Bangui, confirmée par les examens parasitologique et histopathologique, et ayant eu une guérison rapide sous métronidazole.

OBSERVATION

Monsieur H. A., âgé de 22 ans, résidant à Bangui, a consulté au service de dermatologie, en septembre 1999, pour des lésions cutanées multiples et indolores. Ces lésions ont évolué depuis deux mois sans signes généraux, malgré des traitements successifs *per os* à l'amoxicilline puis au chloramphénicol. Le patient a signalé dans ses antécédents récents, un séjour de deux ans (juin 1997 à juin 1999) à Am-Timan (Sud-Est de la République du Tchad). L'examen clinique montre des lésions cutanées polymorphes. Une forme humide de 3,5 cm sur 2 cm, localisée à la racine du

- Travail de l'Institut Pasteur de Bangui, BP 923, (E.K.K., Médecin, Chargé de recherche; J.M.M., Biologiste des Hôpitaux du SSA, Directeur), République Centrafricaine, du Service de dermatologie (L. K., Dermatologue, Chef de service), Centre National Hospitalier Universitaire de Bangui, Centrafrique et de l'Unité d'histopathologie (M. H., Chef d'Unité), Institut Pasteur, Paris.
- Correspondance : E. KASSA-KELEMBHO, S/C Dr. A. TALARMIN, Institut Pasteur de Bangui, Ambassade de France en RCA, 128 bis rue de l'Université, 75351 Paris 07 SP, France • Fax : 00 236 61 01 09 • Email : kelembho_eric@yahoo.fr •
- Article reçu le 14/12/2000, définitivement accepté le 12/12/2003.



Figure 1 - Lésion humide, papillomateuse et pseudotumorale de la leishmaniose cutanée à la racine du nez.

nez, est papillomateuse et bourgeonnante, accompagnée d'un œdème palpébral gauche (Fig. 1). Des formes ulcéreuses à base indurée, plus ou moins arrondies et de taille variable (2 à 3 cm de diamètre), recouvertes de croûte, sont situées sur le cou, le bras droit, l'avant-bras droit, les mains et le pied gauche (Tableau I). L'une des lésions ulcéreuses au niveau du 5^e doigt de la main gauche présente en son centre un bourgeon papillomateux (Fig.2) difficile à arracher lors du nettoyage qui évoque le classique « clou de Biskra ou bouton d'orient ». Il n'a pas été observé de signe clinique d'invasion lymphatique, notamment des ganglions satellites. Au regard des types et de la topographie des lésions, la leishmaniose cutanée a été suspectée et le patient a été adressé à l'Institut Pasteur de Bangui pour la confirmation du diagnostic. Le frottis du produit de raclage des berges d'une lésion, coloré par la méthode de May Grünwald Giemsa (MGG), montre la présence de protozoaires ovoïdes, extracellulaires, d'environ le cinquième de la taille d'une hématie, évoquant des formes amastigotes de leishmanie. L'examen anatomopathologique d'un fragment de 6 mm sur 8 mm d'une biopsie de la lésion ulcéreuse du 5^e doigt de la main gauche, révèle une ulcération centrale bordée de trabécules de réépithélialisation, un infiltrat dermique riche en lympho-histiocytes et en plasmocytes avec de rares cellules épithélioïdes, de nombreux macrophages spumeux contenant des protozoaires intra-macrophagiques ayant la morphologie de leishmanie. Les colorations de Zielh-Neelsen et de Gomori-Grocott sont strictement négatives. L'immuno-histochimie anti-leishmanie effec-

Tableau I - Répartition du nombre des lésions sur les différentes régions du corps.

Régions du corps	Nombre de lésions
Face et cou	2
Bras	1
Avant-bras	1
Mains et doigts	4
Membres inférieurs	1
Total	9



Figure 2 - Lésions humides, ulcéro-croûteuses avec un bourgeon kératosique central sur le 5^e doigt (« Clou de Biskra »).

tuée avec un antisérum polyclonal spécifique des *Kinetoplastidae*, marque des protozoaires intracellulaires. En conclusion, le patient présente une leishmaniose cutanée de forme histiocytari prédominante sans véritable granulome. Le patient présente une leucopénie ($2,6 \times 10^9/L$), avec lymphocytose relative à 56 % ($1,5 \times 10^9/L$). Les sous-populations lymphocytaires $CD3^+CD4^+$ et $CD3^+CD8^+$ dénombrées par la cytométrie en flux (FacsCalibur, Becton Dickinson), sont respectivement de 400 et de 477 éléments/ mm^3 avec un rapport $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$ égal à 0,8. La recherche des anticorps dirigés contre le VIH (2 tests ELISA : Genelavia® Mixt, Sanofi Pasteur, et Vironostika HIV Uni-Form II plus O, Organon Teknika) et contre les tréponématoses (Syphilia TPHA, Sanofi Pasteur et RPR Slide-Test, Bio-Mérieux) est négative. La recherche des mycobactéries sur d'autres fragments de biopsie, par la coloration de Zielh-Neelsen et culture sur milieux de Löwenstein Jensen et de Coletsos, est restée négative. Le diagnostic de leishmaniose cutanée retenu, un traitement *per os* par le métronidazole (1 500 mg par jour) a été institué pour une durée de deux semaines. Un affaïssissement des lésions bourgeonnantes, a été observé dès la fin de la première semaine de traitement. La guérison clinique des lésions a été obtenue en trois semaines avec des cicatrices atrophiques (Fig. 3 et 4). Le patient a été revu tous les trois mois jusqu'au 6^e mois, puis il a été perdu de vue. Aucune récurrence des lésions n'a été observée à la consultation du 6^e mois.



Figure 3 - Lésion de la figure 1, trois semaines après le début du traitement par le métronidazole



Figure 4 - Lésions de la figure 2, trois semaines après le début du traitement par le métronidazole.

COMMENTAIRES

Les lésions polymorphes de ce patient, peuvent faire discuter d'autres étiologies susceptibles d'être rencontrées en RCA. Des lésions papillomateuses du pian (pianomes) dans les zones forestières humides au sud de la RCA (4), sont écartées sur la négativité des tests sérologiques des tréponématoses. Les ulcères de la lèpre, la tuberculose et les mycobactérioses cutanées sont réfutés devant les résultats de la coloration de Zielh-Neelsen, les cultures et l'histopathologie. Tous les diagnostics fongiques et néoplasiques (Sarcome de Kaposi) sont infirmés par la conclusion de l'examen anatomopathologique.

Ce premier cas de leishmaniose cutanée observé à Bangui pose le problème de l'origine de la contamination du patient. La RCA partage de larges frontières avec des pays d'endémie de leishmaniose cutanée, notamment le Cameroun à l'ouest (3, 5, 6), le Tchad au nord et le Soudan à l'Est (3). La période d'incubation de la leishmaniose cutanée est variable et en moyenne de un à quatre mois. L'apparition des lésions chez ce patient deux mois après son retour du Tchad, délai correspondant à la période d'incubation de la maladie, évoque une pathologie d'importation.

Les lésions histologiques au cours des leishmanioses présentent un extraordinaire pléomorphisme lié à la diversité des formes cliniques, à la multiplicité des espèces en cause et à la variabilité de l'immunité chez l'hôte réceptif. L'identification de l'espèce de leishmanie nécessite l'utilisation de techniques qui n'ont pas pu être mises en œuvre localement : culture sur le milieu biphasique NNN (Novy-Nicolle-McNeal) ou autres cultures cellulaires additionnées de sérum de veau fœtal, électrophorèse des isoenzymes (7), amplification génomique et hybridation avec des sondes spécifiques d'espèce (8, 9). La forme histologique de type histiocytaire prédominant sans véritable granulome observé chez ce patient, suggère un statut d'immunité cellulaire anergique (10) mais ce patient ne présentait aucune cause apparente d'immunodépression cellulaire. La sérologie VIH était négative et la numération lymphocytaire était dans les limites des valeurs normales pour les adultes en RCA (11). Une approche clinique pour l'appréciation de cette anergie, par la réalisation d'une cuti-réaction à la tuberculine, n'a malheureusement pas été faite.

Le traitement de la leishmaniose cutanée consiste en une large variété de médicaments (12) dont aucun n'a démontré une efficacité suffisante pour être véritablement admis comme médicament de choix. Les dérivés antimoniés pentavalents à administration parentérale, demeurent encore de nos jours les médicaments de première intention. L'amphotéricine B et la pentamidine représentent des produits actifs, de deuxième intention. Le coût, les effets secondaires et les cas d'échec, ont fait proposer des médicaments alternatifs en administration locale ou per os. La paramomycine sulfate associée au chlorure de méthylbenzethonium en application locale a été utilisée avec succès (13). Des succès et des échecs ont été rapportés sur quelques patients traités par les imidazolés notamment le kétoconazole, l'itraconazole (14) et le clotrimazole (15), mais les données sont

limitées (1). La conduite thérapeutique face à la leishmaniose cutanée dépend du siège et de l'extension des lésions. L'abstention de tout traitement peut se justifier devant des lésions en nombre limité et n'engageant pas un pronostic esthétique ou fonctionnel du patient. La guérison spontanée de la leishmaniose cutanée est possible, mais en général lente et nécessite souvent plusieurs mois. L'indication d'un traitement est justifiée pour ce patient, par la situation de la lésion à la racine du nez, présentant un risque non seulement esthétique mais aussi fonctionnel pour les paupières gauches. Le choix, ainsi que la durée du traitement au métronidazole sont empiriques et constituent un premier essai. La justification de ce choix repose sur la famille de cette molécule (dérivés imidazolés) active sur les leishmanies, son appartenance à la liste officielle en RCA des médicaments essentiels en forme générique, à faible coût et donc d'accès facile. L'évolution, rapidement favorable en trois semaines, des lésions de ce patient sous métronidazole et l'absence de rechute à 6 mois pour cette pathologie volontiers récidivante, plaident en faveur de l'efficacité de ce médicament.

L'important flux migratoire des personnes entre la RCA et les pays frontaliers à endémies de leishmaniose cutanée, doit amener les cliniciens à évoquer ce diagnostic devant des patients présentant des lésions ulcéreuses sur les parties habituellement découvertes du corps. D'autres essais de traitement sur un nombre de cas plus importants, seront nécessaires pour infirmer ou confirmer l'efficacité du métronidazole observée dans ce cas de leishmaniose cutanée.

Remerciements • Les auteurs remercient J-C. Antoine, pour avoir fourni l'anticorps (antisérum) produit à partir d'une ascite immune de souris, nécessaire pour l'immuno-histochimie.

REFERENCES

- 1 - PEARSON RD, SOUSA AQ - Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1996; **22** : 1-13.
- 2 - DEDET JP - Leishmanies-Leishmanioses: clinique et thérapeutique. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) - Maladies infectieuses*, 1995, 8-506-A-20, 6 p.
- 3 - DESJEUX P - Information on the epidemiology and control of the leishmaniasis by country and territory. World Health Organization ed, Geneva, 1991, WHO/Leish/91.30.
- 4 - HERVE V, KASSA-KELEMBHO E, NORMAND P *et Coll* - Resurgence of yaws in Central African Republic. Role of the Pygmy population as a reservoir of the virus. *Bull Soc Pathol Exot* 1992; **85** : 342-346.
- 5 - DJIBRILA KAOU B, RIPERT C, RAVISSE P *et Coll* - Etude épidémiologique du foyer de leishmaniose cutanée de Mokolo (Nord Cameroun). *Bull Soc Pathol Exot* 1979; **72** : 442-450.
- 6 - LOUIS FJ, LOUIS-LUTINIER D, RINTGWALD P - Reviviscence d'un foyer de leishmaniose cutanée à Garoua, Nord-Cameroun ? *Med Trop* 1994; **54** : 276.
- 7 - RIOUX JA, LANOTTE G, SERRES E *et Coll* - Taxonomy of Leishmania. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Ann Parasitol Hum Comp* 1990; **65** : 111-125.
- 8 - RODRIGUEZ N, GUZMAN B, RODAS A *et Coll* - Diagnosis of cutaneous leishmaniasis and species discrimination of parasites by PCR and hybridation. *J Clin Microbiol* 1994; **32** : 2246-2252.
- 9 - LASKAY T, MIKO TL, NEGESSE Y *et Coll* - Détection of cutaneous Leishmania infection in paraffin-embedded skin biopsies using the polymerase chain reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; **89** : 273-275.
- 10 - HUERRE M, ESTERRE P - Histopathologie des leishmanioses. In « Dedet JP - Les leishmanioses ». Collection Ellipses ed, Paris, 1999, pp 205-211.
- 11 - MENARD D, MANDENG MJ, BEM TOTHY M *et Coll* - Immunohematological reference ranges for adults from Central African Republic. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; **10** : 443-445.
- 12 - BARI AU, RAMAN SB - A therapeutic update on cutaneous leishmaniasis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2003; **13** : 65-75.
- 13 - EL-ON J, HALEVY S, GRUNWALD MH, WEINRAUCH L - Topical treatment of Old World cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania major* : a double-blind control study. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27** : 227-231.
- 14 - PIALOUX G, HENNEQUIN C, DUPONT B, RAVISSE P - Cutaneous leishmaniasis in an AIDS patient: cure with itraconazole. *J Infect Dis* 1990; **162** : 1221-1222.
- 15 - LARBI EB, al-KHAWAJAH A, al-GINDAN Y *et Coll* - A randomised double-blind, clinical trial of topical clotrimazole versus miconazole for treatment of cutaneous leishmaniasis in eastern province of Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg* 1995; **52** : 166-168.