



Mots-clés : Leishmanioses, Leishmanioses cutanéomuqueuse, *Leishmania braziliensis braziliensis*, Épidémiologie, Parasitologie, Clinique, Bolivie, Amérique du Sud.

Key-words: Leishmaniasis, Mucocutaneous Leishmaniasis, *Leishmania braziliensis braziliensis*, Epidemiology, Parasitology, Clinics, Bolivia, South-America.

PARTICULARITÉS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DE LA LEISHMANIOSE CUTANÉO-MUQUEUSE EN BOLIVIE D'APRÈS UN ÉCHANTILLON DE 221 MALADES

Par L. DIMIER-DAVID (1), C. DAVID (1), M. MUÑOZ (1), F. VARGAS (1), R. BUSTILLOS (2),
L. VALDA (3) & J.-P. DEDET (4) (5)

**Clinical, biological and epidemiological features of mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia,
according to a 221 patient-sample.**

Summary: *The authors present a clinical, biological and epidemiological study of 221 cases of mucocutaneous leishmaniasis observed in Bolivia between January 1990 and April 1991. The patients exhibited cutaneous lesions in 136 cases and mucous involvement in 85 cases. It is stressed on the severity of the disease in Bolivia.*

Résumé : *Les auteurs présentent les aspects cliniques, biologiques et épidémiologiques de la leishmaniose cutanéomuqueuse, d'après un échantillon de 221 cas (136 leishmanioses cutanées et 85 leishmanioses muqueuses) observés en Bolivie de janvier 1990 à avril 1991. Ils soulignent la gravité de la leishmaniose cutanéomuqueuse dans ce pays.*

INTRODUCTION

La leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM) représente une forme particulièrement sévère de leishmaniose (8,9). Elle est endémique dans environ les deux tiers du territoire bolivien, où quelque 4 058 cas ont été rapportés au cours des 15 dernières années, selon l'étude rétrospective réalisée par DAVID et coll. (3).

Les aspects cliniques et épidémiologiques de la LCM en Bolivie ont été précédemment exposés par DESJEUX (4) sur un échantillon restreint de patients. Mais l'importance numérique de l'affection et ses implications socio-économiques concourent à faire de cette maladie un problème de santé publique dans les zones de colonisation des vallées et des terres basses. C'est pourquoi une information plus précise

et actualisée des caractères épidémiologiques, cliniques et biologiques de la LCM nous est apparue nécessaire.

Nous présentons ici la description d'un échantillonnage de 221 patients atteints de LCM vus en 1990 et 1991 à l'Institut Bolivien de Biologie d'Altitude (IBBA) de La Paz, Bolivie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude a porté sur un échantillon de 221 malades venus consulter à l'IBBA où ils ont été examinés durant une période de 16 mois, plus précisément de janvier 1990 à avril 1991. Ils provenaient tous des zones endémiques de Bolivie et du Pérou.

Les informations recueillies pour chaque cas comprenaient :

— des renseignements d'état-civil (âge, sexe, profession),

(1) Institut Bolivien de Biologie d'Altitude, c/o Ambassade de France, Casilla 717, La Paz (Bolivie).

(2) Service d'Otorhinolaryngologie, Hôpital de Cliniques, La Paz (Bolivie).

(3) Service de Dermatologie, Hôpital de Cliniques, La Paz (Bolivie).

(4) Adresse actuelle : Laboratoire d'Écologie médicale et Pathologie parasitaire, Annexe de la Faculté de Médecine, 163, rue Auguste-Broussonnet, 34000 Montpellier (France).

(5) Manuscrit n° 1343. Accepté le 19 novembre 1992.

— les données cliniques obtenues par examen physique de la peau et exploration otorhinolaryngologique des muqueuses faciales,

— des renseignements épidémiologiques, tels que la zone géographique où s'est produite la contamination, ou la date d'apparition des lésions cutanées et muqueuses.

Le diagnostic de LCM reposait sur la mise en évidence des *Leishmania* soit directement sur frottis colorés au Giemsa, soit après culture sur milieu NNN, soit enfin sur coupe histopathologique. Les techniques correspondantes ont été exposées en détail dans une publication séparée (6). En cas d'isolement des parasites en culture, leur caractérisation biochimique par électrophorèse des isoenzymes était pratiquée, selon la méthodologie rapportée par REVOLLO et coll. (11). Deux réactions immunologiques (intradermoréaction de Monténégro et immunofluorescence indirecte) complétaient l'étude biologique de chaque cas.

RÉSULTATS

Sur 221 cas de LCM examinés, 136 patients présentaient des lésions cutanées et 85 une atteinte muqueuse (tableau I).

Tab. I. — Nombres et pourcentages de malades atteints de LCM composant l'échantillon considéré. Ventilation par sexe et par forme clinique.

Malades	Formes cutanées	Formes muqueuses	Total
Hommes	97 (71,3%)	78 (91,8%)	175 (79,2%)
Femmes	39 (28,7%)	7 (8,2%)	46 (20,8%)
Total	136 (61,5%)	85 (38,5%)	221 (100%)

Lésions cutanées

Le groupe de malades présentant des lésions cutanées comprenait 39 sujets de sexe féminin (28,7 %) et 97 de sexe masculin (71,3 %). Sa moyenne d'âge était de $24,3 \pm 15,1$ ans. Près de 30 % des malades (29,4 %) étaient des enfants de moins de 15 ans.

Tous les malades avaient été contaminés en Bolivie. La plus grande partie (72,7 %) provenaient des régions endémiques des Yungas, proches de La Paz. Les autres cas se partageaient entre l'Alto Béni (12,5 %) et le Béni (11,2 %). Près de la moitié des sujets (44,1 %) exerçaient des activités agricoles.

Les lésions cutanées observées étaient, au moment de l'examen, actives chez 127 malades (93,4 %) et cicatricielles chez 9 (6,6 %) (tableau II). Le type cli-

nique des lésions actives correspondait, dans la presque totalité des cas (92,1 %), à la classique ulcération (fig. 1 A). Plus rarement la lésion était verruqueuse (4,7 %) ou nodulaire (3,1 %). Une dissémination lymphangitique s'observait assez rarement (3 % des cas). La surinfection bactérienne des lésions était fréquente et un cas d'association avec une sporotrichose a été observé.

Tab. II. — Caractéristiques des atteintes cutanées observées dans les formes cutanées et muqueuses.

Caractères	Formes cutanées	Formes muqueuses
Type de lésion		
- active	127 (93,4%)	11 (12,9%)
- cicatricielle	9 (6,6%)	70 (82,3%)
- absente	-	4 (4,7%)
Nombre		
- unique	76 (55,8%)	48 (56,4%)
- multiple	60 (44,1%)	33 (38,8%)
Biologie		
- isolement du parasite	64 (47,0%)	39 (45,8%)
- IDR positive	112 (82,3%)	70 (81,9%)
Echantillon	136	85

La lésion était unique dans 55,8 % des cas. Elle se localisait, par ordre de fréquence, aux membres inférieurs (43,9 %), à la face (26,5 %), aux membres supérieurs (19,8 %) ou au tronc (9,6 %). La localisation la plus fréquente était la partie antérieure de la jambe.

Chez 60 malades (47,3 %), le parasite a été mis en évidence à partir de lésions actives, sur frottis, en culture ou à l'examen histopathologique. Neuf souches ont pu être isolées et caractérisées par électrophorèse des isoenzymes, comme *Leishmania braziliensis braziliensis* (11). L'intradermoréaction de Monténégro a été positive dans 82,3 % des cas et la positivité en immunofluorescence se situait au $1/40^e$ - $1/80^e$ chez 89,6 % des malades (tableau II).

Lésions muqueuses

Le groupe de malades présentant une atteinte muqueuse comprenait 7 sujets de sexe féminin (8,2 %) et 78 de sexe masculin (91,8 %) (tableau I). Sa moyenne d'âge était de $39,2 \pm 14,2$ ans. Seulement 3,5 % étaient des enfants de moins de 15 ans et 25,8 % étaient âgés de plus de 50 ans.

Les malades étaient, dans une importante propor-

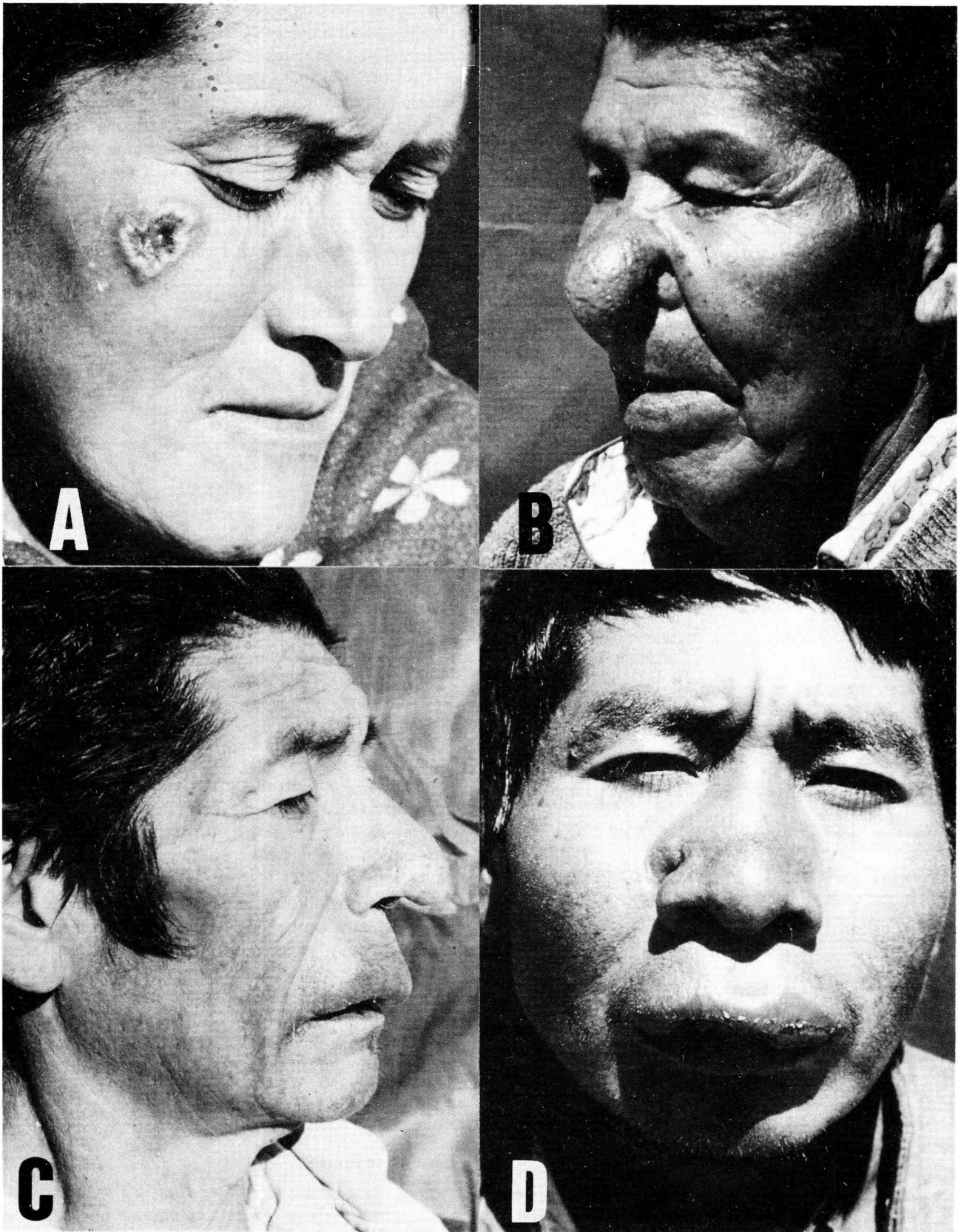


Fig. 1. — Divers aspects des lésions cutanées et muqueuses observées dans un échantillon de 221 malades boliviens.

A : Lésion cutanée primaire, de type ulcératif. B et D : « nez de tapir » dû à un effondrement de la pyramide nasale, par destruction de la partie antérieure de la cloison nasale. C : Œdème de la pyramide nasale et des lèvres, témoignant de lésions inflammatoires actives des muqueuses sous-jacentes (clichés R. Valer, IBBA).

tion (74 %), originaires des mêmes régions endémiques de Bolivie que les cas cutanés cités plus haut. Les 26 % restant provenaient des départements péruviens de Puno et de Madre de Dios. Plus de la moitié des sujets (55,2 %) exerçaient des activités agricoles.

L'atteinte muqueuse n'avait été précédée d'aucune lésion primaire chez 4 malades (4,7 %). Onze patients (12,9 %) présentaient une lésion cutanée encore active, contemporaine de l'atteinte muqueuse (tableau II). La lésion cutanée primaire avait été unique dans 56,4 % des cas, et localisée aux membres inférieurs dans 42,7 %. Son évolution avait dépassé 6 mois chez 76,4 % des sujets et seulement une faible proportion de malades (17,6 %) avaient reçu, pour cette lésion cutanée primaire, un traitement antimonié, en général à doses insuffisantes ou infimes.

L'intervalle de temps entre lésion cutanée et atteinte muqueuse était très large dans notre échantillonnage. Il s'étendait de moins d'un an (4,7 % des cas) à plus de 40 ans; l'intervalle maximal observé a été de 41 ans. L'intervalle 1-5 ans comprenait 43,5 % des malades, celui 5-20 ans : 28,2 % et 20-41 ans : les 18,3 % restant.

Dans la majorité des cas, l'atteinte muqueuse avait débuté au niveau de la muqueuse de la partie antérieure de la cloison nasale : la muqueuse était au départ inflammatoire et œdémateuse, puis ulcérée. L'extension au cartilage sous-jacent était la règle, avec amputation de la partie antérieure de la cloison, et effondrement de la pyramide nasale, réalisant le classique nez de tapir (fig. 1 B et D).

L'atteinte muqueuse était modérée (muqueuse nasale et/ou buccale) dans 51,7 % des cas et sévère dans 48,2 %. Dans une proportion non négligeable (29,4 %), l'atteinte des muqueuses faciales était complète et incluait nez, palais, bouche, pharynx et larynx. L'atteinte de la langue s'est révélée exceptionnelle (1 seule fois sur 85 formes muqueuses). La lésion était en général de type granulomateux, parfois ulcéré, avec gros délabrement et atteinte osseuse sous-jacente éventuelle. L'œdème et l'inflammation de la pyramide nasale et des lèvres pouvaient être très marqués (fig. 1 C). L'évolution de l'extension muqueuse s'est révélée, dans notre échantillon, imprévisible : certaines lésions restaient localisées à une seule muqueuse pendant de nombreuses années, cependant que dans la majorité des cas, l'extension aux autres muqueuses faciales devenait complète en quelques mois.

Le parasite a été mis en évidence dans 45,8 % des lésions muqueuses, soit sur frottis, soit par culture ou à l'examen histopathologique de la pièce biopsique. Le parasite a été plus volontiers rencontré sur des lésions muqueuses étendues et anciennes (6). Vingt-cinq souches obtenues de lésions muqueuses ont été caractérisées par électrophorèse des isoenzymes comme *L. b. braziliensis* (11).

L'intradermo-réaction de Monténégro était positive

dans 81,9 % des cas et l'immunofluorescence positive chez tous les sujets. Les titres en anticorps circulants étaient plus élevés chez les sujets porteurs de lésions muqueuses étendues, que chez ceux à lésion muqueuse limitée (tableau II).

Une sérologie chagastique positive était rencontrée chez 38,8 % et une association avec la tuberculose pulmonaire existait chez 4 malades.

DISCUSSION

L'étude présente apporte un complément d'information sur les aspects particuliers de la LCM de Bolivie et permet d'intéressantes comparaisons avec les caractéristiques observées soit en Bolivie même, quinze années plus tôt, soit dans d'autres foyers sud-américains, en particulier au Brésil.

Le sexe masculin est préférentiellement affecté par la maladie. Cette sensibilité du sexe masculin existe déjà au stade cutané (sex ratio : 2,5), mais est encore plus marquée au stade muqueux secondaire (sex ratio : 11,1). Semblable constatation a également été faite par DAVID et coll. (3) au cours d'une enquête rétrospective de dépistage ayant intéressé 4 058 cas en Bolivie. Contrairement aux observations de DESJEU (4) et de WALTON et VALVERDE (13), nous n'avons pas noté au cours de la présente étude de fréquence marquée chez les sujets de peau noire.

La lésion cutanée s'est préférentiellement rencontrée entre 20 et 30 ans, alors que l'atteinte muqueuse était plutôt l'apanage des deuxième et troisième décennies.

Le type clinique ulcéré de la lésion cutanée est apparu plus fréquent (92,2 % des cas) au cours de notre étude, que ne l'avaient rapporté précédemment de Bolivie DESJEU et coll. (5) ou du Brésil LLANOS-CUENTAS et coll. (7), qui notaient tous deux des valeurs de 87-88 %.

La fréquence de lésion cutanée unique observée dans notre étude (55,8 % des cas), se situe dans une échelle de valeur allant de 46,8 % (10) et 68 % au Brésil (7), jusqu'à 71,9 % dans l'enquête de DESJEU (5) en Bolivie. La localisation de cette lésion au membre inférieur nous est apparue légèrement moins fréquente (43,9 %) que dans l'étude antérieure de DESJEU en 1987 (52,4 %).

L'atteinte muqueuse est apparue entre 1 et 5 ans après la lésion cutanée dans près de la moitié des cas (43,5 %). Ce délai est intermédiaire entre les évolutions plus rapides (46 % des cas muqueux observés en 2 ans) relevées par LLANOS-CUENTAS et coll. (7) au Brésil, et celles plus lentes rapportées par SAMPAIO (12) ou DESJEU (5) (51,7 % observés dans les 10 ans). En revanche, le temps de latence entre lésion cutanée et extension muqueuse peut être particulièrement long dans notre échantillonnage (41 ans), ainsi que le rapportent WALTON & col. (14).

Le pourcentage de malades ayant présenté une atteinte muqueuse sans lésion cutanée préalable était, dans notre étude, très nettement inférieur (4,7 %) à celui de 16 % rapporté par MARSDEN (8). En revanche, nous avons rencontré une proportion de cas, où lésions cutanée et muqueuse coexistaient (12,9 %), comparable à celle de MARSDEN (8).

Le degré d'extension des lésions muqueuses s'équilibrait dans notre échantillon de malades avec pratiquement autant de lésions limitées (51,7 %) que de lésions multiples et extensives (48,2 %), alors que l'étude de MARSDEN (8) rapporte seulement un tiers de lésions muqueuses multiples et étendues.

La mise en évidence du parasite dans les lésions a été obtenue avec une fréquence sensiblement égale dans la lésion cutanée ou dans la lésion muqueuse. La comparaison entre nos résultats et ceux de CUBA et coll. (2) et MARSDEN (9) est discutée en détail par DIMIER-DAVID et coll. (6). L'originalité de nos observations concerne la mise en évidence fréquente du parasite dans les lésions muqueuses anciennes et étendues.

L'intradermo-réaction s'est avérée négative chez 18 % de nos malades, ce qui correspond à un pourcentage nettement supérieur à celui obtenu par CUBA et coll. (2), qui considèrent cette négativité comme un élément de gravité, exprimant une altération de la fonction immunitaire.

Concernant l'immunité humorale, des anticorps circulants ont été détectés par immunofluorescence chez la totalité des malades. Notre observation montre, comme le rapportent CUBA et coll. (2) l'existence de titres supérieurs chez les patients porteurs de lésions muqueuses extensives, comparés à ceux porteurs de lésions localisées.

Les associations de la LCM avec d'autres pathologies n'ont pas été systématiquement rapportées dans les autres foyers. Dans notre étude, 38,8 % des malades muqueux présentaient une sérologie chagassique positive et 1,8 % une tuberculose pulmonaire évolutive. Ces associations ne sont pas sans implications thérapeutiques et, en particulier, dans le cas de la maladie de Chagas, bien que ANTEZANA et coll. (1) aient montré que l'antimoniote de N méthyl glucamine n'aggrave pas les troubles de la conduction de la cardiopathie chagassique chronique.

En conclusion, la LCM nous paraît revêtir en Bolivie un caractère de gravité plus important par rapport à ce qu'elle offre dans d'autres foyers endémiques. Ces facteurs de gravité particulière sont représentés par une fréquence plus élevée des extensions muqueuses sévères à la totalité des muqueuses de la face, une présence élevée des parasites dans les atteintes muqueuses anciennes et étendues, un pourcentage supérieur d'intradermo-réactions négatives et une fréquence importante d'association à d'autres entités pathologiques.

REMERCIEMENTS

L'Institut bolivien de biologie d'altitude de La Paz est financièrement soutenu par le Ministère français des Affaires étrangères, le Ministère bolivien de Prévision sociale et Santé publique et l'Université majeure de San Andrés de La Paz.

Les auteurs remercient tous les praticiens dont la collaboration a permis le suivi de très nombreux malades atteints de leishmaniose, et tout particulièrement ceux de l'Hôpital de Clinique de La Paz (F. CARDENAS, F. MALLEA, H. MONASTERIOS, V. PARÉDES, R. ZEBALLOS) de l'Hôpital d'enfants de La Paz (G. ARANDA, A. INOFUENTES) et de l'IBBA de La Paz (G. ANTEZANA, R. CARRASCO, M. GALARZA, H. MIGUES, R. PEÑALOZA, A. QUINTELA, W. TELLES).

BIBLIOGRAPHIE

1. ANTEZANA (G.), ZEBALLOS (R.), MENDOZA (C.), LYEVRE (P.), VALDA (L.), CARDENAS (F.), NORIEGA (I.), UGARTE (H.) & DEDET (J.-P.). — Electrocardiographic alterations during treatment of mucocutaneous leishmaniasis by pentavalent antimonials. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1992, **86**, 31-33.
2. CUBA (C. C.), LLANOS-CUENTAS (E. A.), BARRETO (A. C.), MAGALHAES (A. V.), LAGO (E. L.), REED (S. G.) & MARSDEN (P. D.). — Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Braços, Bahia, Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. I. Laboratory diagnosis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 1984, **17**, 161-167.
3. DAVID (C.), DIMIER-DAVID (L.), VARGAS (F.), TORREZ (M. E.) & DEDET (J. P.). — Fifteen years of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia: a retrospective study. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1992, **86**, (sous presse).
4. DESJEUX (P.). — Leishmanioses cutanée et cutanéomuqueuse américaine. Étude de 113 cas observés en Bolivie. *Thèse Doctorat Médecine, Paris*, 1974, **132** p.
5. DESJEUX (P.), MOLLINEDO (S.), LE PONT (F.), PARÉDES (A.) & URGATE (G.). — Cutaneous leishmaniasis in Bolivia. A study of 185 human cases from Alto Beni (La Paz department). Isolation and isoenzyme characterization of 26 strains of *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1987, **81**, 742-746.
6. DIMIER-DAVID (L.), DAVID (C.), RAVISSE (P.), BUSTILLOS (R.), REVOLLO (S.), LYEVRE (P.), MUÑOZ (M.), VARGAS (F.) & DEDET (J. P.). — Parasitological diagnosis during *Leishmania braziliensis braziliensis* mucocutaneous leishmaniasis in Bolivia. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 1991, sous presse.
7. LLANOS-CUENTAS (E. A.), CUBA (C. C.), BARRETO (A. C.) & MARSDEN (P. D.). — Clinical characteristics of human *Leishmania braziliensis braziliensis* infections. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1984, **78**, 845-846.
8. MARSDEN (P. D.). — Clinical presentations of *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Parasitol. Today*, 1985, **1**, 129-133.
9. MARSDEN (P. D.). — Mucosal leishmaniasis (« espuñdia » Escomel, 1911). *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1986, **80**, 859-876.
10. PESSOA (S. B.) & BARRETTO (M. P.). — Leishmaniose tegumentar americana. *Rio de Janeiro, Imprensa Nacional*, 1948, 527 p.

11. REVOLLO (S.), DIMIER-DAVID (L.), DAVID (C.), LYEVRE (P.), CAMACHO (C.) & DEDET (J. P.). — Isoenzyme characterization of *Leishmania braziliensis braziliensis* isolates obtained from Bolivian and Peruvian patients. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1992, **86**, 388-391.
12. SAMPAIO (R. N. R.). — Tratamento hospitalar da leishmaniose cutaneo-mucosa. *Master's thesis, Universidad Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil*, 1984.
13. WALTON (B. C.) & VALVERDE (L.). — Racial differences in espundia. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 1979, **73**, 23-29.
14. WALTON (B. C.), VALVERDE (L. C.) & EGUIA (O. E.). — Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.*, 1973, **22**, 696-698.

Commentaire en séance : 6 janvier 1993

QUESTION DE G. CHARMOT

Votre très belle étude suggère-t-elle ou non l'existence de facteurs génétiques de résistance, comme cela vient d'être établi au Brésil dans la leishmaniose intestinale?

RÉPONSE

Le profond déséquilibre entre sexes dans la répartition de la maladie, aussi bien du stade cutané, que du stade muqueux, peut suggérer un facteur génétique de sensibilité/résistance lié au sexe. D'autres auteurs ont évoqué l'existence possible d'un facteur racial.

Christophe DAVID a réalisé à l'IBBA une enquête d'épidémiologie génétique sur ce problème, dont le dépouillement est en cours.

QUESTION DE L. BRUMPT

Les Indiens de Bolivie font-ils le rapport entre la leishmaniose et les phlébotomes? Au Pérou, les anciens auteurs espagnols citent un mot indien qui désigne le phlébotome : Tchi Tchi, ce qui rappelle le bruit aller et retour du *Phlebotomus perniciosus* passant au niveau de l'oreille.

RÉPONSE

A ma connaissance les Indiens de Bolivie n'ont pas fait le lien entre leishmaniose et phlébotomes, bien que la plupart des populations traditionnelles d'Amérique du Sud connaissent la leishmaniose en tant qu'entité nosologique à laquelle elles donnent un nom local.

