

LA LEISHMANIOSE VISCÉRALE DE L'ADULTE DANS LA PRATIQUE DE LA MÉDECINE INTERNE

VISCERAL LEISHMANIASIS IN ADULTS IN INTERNAL MEDICINE PRACTICE

A. Berrah ⁽¹⁾, D. Hakem ⁽¹⁾, N. Ouadahi ⁽¹⁾, L. Bougueroua ⁽²⁾,
A. Amrane ⁽³⁾, A. Zenati ⁽²⁾, Z. Harrat ⁽⁴⁾.

1- Service de Médecine Interne, CHU Bab-El-Oued, Alger 2 - Laboratoire Central, CHU Bab- El-Oued, Alger

3 - Service de Maladies Infectieuses, Hôpital Docteur Laid. Flici, El Kettar, Alger

4 - Parasitologie, Centre de référence de la leishmaniose, Institut Pasteur Algérie

Résumé :

Huit patients adultes non infectés par le virus HIV, atteints de leishmaniose viscérale ont été hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU de Bab El Oued (Alger) entre 1998 et 2007. 50% des cas avaient une pathologie infectieuse associée, soit à une tuberculose extra pulmonaire et ou à une hépatite virale. Un patient présentait une localisation particulière avec une atteinte laryngée. Deux autres patientes présentaient une association rare avec la leishmaniose viscérale, le lupus et la sarcoïdose respectivement. Les patients ont été traités par l'Amphotéricine B en cas de stibio intoxication, de contre indications ou de non réponse au traitement par le N-méthyl Glucamine. Un décès a été enregistré suite à des complications hépatiques. Les auteurs insistent sur la symptomatologie particulière de la leishmaniose viscérale chez l'adulte qui peut faire errer le diagnostic et retarder le traitement.

Mots-clés : Leishmaniose viscérale, Adulte non HIV positif, Algérie.

Summary :

Eight HIV negative adult patients with visceral leishmaniasis were hospitalized in the internal medicine service of the CHU of Bab El Oued (Algiers) between 1998 and 2007. 50% of cases had an infectious disease associated either to extrapulmonary tuberculosis and or viral hepatitis. In two cases sarcoidosis and Lupus erythematosus overlap were diagnosed, and one patient had laryngeal leishmaniasis. Patients were treated with Amphotericin B when antimony-intoxication or non-response to N N-methyl glucamine occurred. One death was recorded due to liver complications. The authors emphasize the particular symptoms of visceral leishmaniasis in adults which could wander diagnosis and delay the treatment.

Key-words : Visceral leishmaniasis, non-HIV, adult, Algeria

INTRODUCTION :

La leishmaniose viscérale (LV) méditerranéenne à *Leishmania infantum* est une zoonose transmise par les phlébotomes du genre *Larrousius* et le chien constitue le principal réservoir du parasite. La localisation viscérale est caractérisée par un tropisme des parasites pour le système réticuloendothélial [1].

Longtemps considérée comme l'apanage du jeune enfant, la LV est fréquemment rapportée ces dernières années chez l'adulte au Maghreb [2, 3, 4, 5] et de façon

plus générale dans les pays du bassin méditerranéen (France, Espagne, Italie) [6, 7]. Les formes cliniques de l'adulte non infecté par le VIH sont source d'errance diagnostique du fait de tableaux cliniques incomplets, parfois réduit à une fièvre ou à un syndrome inflammatoire au long cours, expliquant leur séjour dans des services de médecine interne et constituant des situations de diagnostic difficile [8,9]. Dans la présente note nous rapportons 8 nouvelles observations de LV de l'adulte non infecté par le virus du SIDA.

LES OBSERVATIONS :

Patient 1 : Homme âgé de 61ans, agriculteur, originaire et demeurant à Tipaza, a été admis en décembre 1998 pour dysphonie secondaire à une pseudotumeur du larynx. L'examen biologique a révélé une hyperglobulinémie, une lymphopénie et une VS accélérée. La biopsie pratiquée sur la tumeur a montré de nombreux corps de Leishman et la sérologie un titre d'anticorps de 1/160 en IFI. Le patient a été mis sous Glucantime (20mg/kg/J pendant 28 jours). Une guérison totale a été obtenue et aucune rechute n'a été constatée après 9 ans de suivi.

Patient 2 : Homme âgé de 46 ans, originaire et demeurant à Alger a été exploré en février 1999 pour hépatosplénomégalie fébrile. Le patient présentait une tuberculose extra-pulmonaire et une hépatite B évolutives. L'examen biologique a révélé une pancytopenie, une hyperglobulinémie et une VS accélérée. La sérologie de la leishmaniose est revenue positive avec un taux d'Ac de 1/160 en IFI. Le diagnostic a été confirmé par l'observation de nombreux corps de Leishman dans le frottis de la moelle osseuse. Le malade n'a pas été mis sous traitement, il est décédé suite une cirrhose hépatique.

Patient 3 : Femme âgée de 29 ans, originaire et demeurant à M'sila a été admise au service en mars 2000 pour une splénomégalie fébrile et altération de l'état général. L'examen biologique a révélé une hyperglobulinémie, une lymphopénie et une VS accélérée. La sérologie de la leishmaniose est revenue fortement positive (taux d'Acs 1/640 en IFI). Le diagnostic a été confirmé par l'observation des leishmanies dans le frottis de la moelle osseuse. La patiente a été mise sous Glucantime et devant l'apparition de signes de signes de stibio intoxication (bloc auriculo ventriculaire), elle a été traitée par perfusion de l'Amphotéricine B (Fungizone) à la posologie de 1 mg /j tous les deux jours pendant 3 semaines. L'évolution était favorable avec négativation de la moelle osseuse à la fin de la cure.

Patient 4 : AA âgé de 35 ans, originaire de Tamanrasset a été admis au service en septembre 2006 pour hépatosplénomégalie fébrile et ictère. Le patient avait comme antécédent une tuberculose extra-pulmonaire et une hépatite B. La formule de numération sanguine a révélé une pancytopenie, et on notait une hyperglobulinémie polyclonale et une VS accélérée. La sérologie était positive en IFI au titre seuil de 1/80. Le diagnostic de la leishmaniose était confirmé par l'observation directe de leishmanies dans le frottis de la moelle osseuse. A cause de

la contre-indication du traitement par le Glucantime, le malade a été mis sous Amphotéricine B. Une amélioration clinique et parasitologique a été constatée.

Patient 5 : OM âgé de 35 ans, originaire d'Alger, mécanicien, a été admis au service en janvier 2007 pour une fièvre isolée prolongée et une asthénie. L'examen clinique était sans particularités et la formule sanguine montrait une leucopénie. Une affection virale a été suspectée. La sérologie virale (hépatite, cytomégalovirus, herpes, HIV) est revenue négative. Une sérologie de la leishmaniose a été pratiquée et s'est révélée positive au titre seuil de 1/80 en IFI. Le diagnostic de la leishmaniose était confirmé par l'observation directe de leishmanies dans le frottis de la moelle osseuse. Le malade a été mis sous Amphotéricine B. La température a chuté rapidement et la guérison totale a été obtenue à la fin de la cure avec une bonne tolérance du traitement.

Patient 6 : Femme âgée de 44 ans, originaire et demeurant à Alger a été admise au service en mai 2007 pour une splénomégalie et une fièvre prolongée. A son admission la patiente était sous traitement antituberculeux pour un mal de Pott. L'examen biologique a révélé une hyperglobulinémie, une pancytopenie et une VS très accélérée. La sérologie de la leishmaniose était positive (1/160) et l'examen du frottis de la moelle osseuse a montré de nombreux corps de Leishman. Les contre indications à l'usage du Glucantime chez cette patiente ont nécessité l'emploi de l'Amphotéricine B. La fièvre a chuté et l'examen de contrôle de la leishmaniose (ponction de moelle osseuse) est revenu négatif.

Patient 7 : Femme âgée de 30 ans, juriste, originaire de Grande Kabylie a été admise au service juin 2007 pour un épanchement péricardique fébrile avec altération de l'état général et signes de pré-tamponnade. Cette patiente était depuis peu suivie pour un syndrome de Gougerôt-Sogreen. Les examens biologiques pratiqués (facteurs antinucléaires, anticorps anti DNA-natif et anticorps phospholipides) positifs, ont fortement fait suspecter un lupus érythémateux disséminé. L'examen biologique a révélé une hyperglobulinémie, une lymphopénie et une VS accélérée. La sérologie de la leishmaniose est revenue négative. Le médullogramme révélait une activation macrophagique et des corps de Leishman. L'évolution clinique sous Amphotéricine B a été favorable avec amendement des signes clinico-biologiques systémiques et infectieux.

Patient 8 : Femme âgée de 57 ans, originaire de Médéa a été admise au service le septembre 2007 pour panniculite et cytopénie. Le téléthorax montrant des adénopathies médiastinales et l'examen histologique (éperons bronchiques) sont en faveur de la sarcoïdose. Devant la pancytopenie une sérologie de la leishmaniose a été néanmoins pratiquée compte tenu du contexte épidémiologique et elle est revenue franchement positive (taux d'ACs 1/320 en IFI). L'atteinte viscérale a été confirmée par la mise en évidence des corps de Leishman dans le frottis de moelle osseuse. Par ailleurs l'examen d'une biopsie cutanée a mis en évidence de rares corps Leishman. La malade est sortie guérie après traitement à l'Amphotéricine B.

DISCUSSION :

Nous avons colligés 08 observations de LV de l'adulte de 1998 à 2007. Elles concernaient 4 hommes et 4 femmes, d'âge moyen de 44 ans (29-61) et d'origine géographique variable (régions urbaines dans 50% des cas). Tous les patients étaient séronégatifs pour le VIH.

Des infections concomitantes virales, hépatite virale B (HBV), et bactériennes (tuberculose extra pulmonaire (TEP) ont été dépistées chez 5 patients. Chez deux d'entre eux la LV survenait sur une double infection (HVB et TEP). La LV était également associée au lupus érythémateux disséminé (LED) et à une sarcoïdose chez deux autres malades. Enfin l'examen anatomo-pathologique d'une pseudotumeur laryngée a permis le diagnostic de la LV. Le diagnostic de certitude de LV a été basé sur la mise en évidence de corps de Leishman et étayé par la sérologie. Parmi les signes cliniques et biologiques constamment retrouvés chez les patients on cite : la fièvre, la splénomégalie, l'accélération de la VS, une pancytopenie et une hyper gamma globulinémie polyclonale. Ces paramètres sont très évocateurs de la leishmaniose viscérale [1].

La situation épidémiologique montre une progression cette dernière décennie des cas de LV due à une recrudescence des formes chez l'adulte, particulièrement rapportée au Maghreb [10,11]. Cette émergence des cas semble liée à de nombreux facteurs socioéconomiques, et surviendrait sur des sujets immunodéprimés [12, 13, 14]. Les cas observés dans notre service provenaient de diverses régions du pays (Alger, M'sila, Kabylie, Tamanrasset...) abritant des foyers des foyers de LV [15]. Le délai entre le diagnostic de la LV et le début de la maladie était difficile à apprécier chez nos patients souvent multi tarés, il se situe en moyenne entre 3 et 4 mois.

L'indication élargie et précoce d'une ponction médullaire dans ces situations cliniques de cytopénies fébriles a contribué néanmoins à réduire ce délai par la découverte de corps de Leishman. L'association à d'autres affections chroniques au moment du diagnostic est retrouvée chez 8 patients (80 %) plus importante que celle rapportée au Maroc (30%) et en Tunisie (56%) [2,11].

Les affections identifiées étaient surtout d'origine infectieuse HVB (3 cas) et TEP (3 cas) cette association morbide est fréquente en Afrique au Soudan et en Ethiopie [16]. Une maladie systémique (lupus érythémateux disséminé, (LED)) a été retrouvée au moment du diagnostic chez une patiente admise pour un épanchement péricardique. A notre connaissance deux cas d'association LV-LED ont été rapportés, le premier en Grèce et le second en Turquie [17, 18]. Nous enregistrons également une observation rare d'association de la sarcoïdose avec la LV chez une patiente admise pour une cellulite (panniculite).

La mise en évidence des parasites au niveau de la peau et dans la moelle osseuse associée à une pancytopenie laissent supposée qu'il s'agit d'une forme cutanée diffuse de la leishmaniose. C'est le deuxième cas signalé dans la littérature après celui décrit par Mulliez et al, en France [19]. Enfin, la découverte fortuite par l'examen anatomopathologique de l'atteinte laryngée par les leishmanies doit faire penser à la leishmaniose en cas de dysphonie chez tout patient vivant en zone d'endémie. La localisation laryngée de la leishmaniose a été rapportée auparavant chez les patients immunodéprimés et immunocompétents comme le cas présent [20,21].

Les affections concomitantes sont souvent incriminées comme facteurs déclenchant l'expression d'une LV infra clinique ou pauci symptomatique ou sa greffe chez des patients immunodéprimés [2,11]. Dans une étude récente réalisée dans un grand hôpital d'Alger, ces affections ont concerné 05 adultes sur huit (62%), dont 3 cas présentaient une association LV et HVB [4].

Aucun des patients n'était soumis à un traitement immunosuppresseur au moment de l'infection parasitaire. Pour le traitement de la leishmaniose viscérale nous avons suivi les protocoles préconisés par l'OMS [22].

Nous avons utilisé en 1ère intention chez deux patients, les antimoniés pentavalents N méthyl-glucamine (Glucantime®) à raison de 20mg SbV/Kg/j pendant quatre semaines avec les précautions habituelles afin d'éviter les incidents de stibio-intolérance et les accidents de stibio-toxicité entre autres, la surveillance de la fonction rénale, cardiaque et pancréatique.

Chez les autres patients, le Glucantime® a été substitué par l'AmphotéricineB désoxycholate (Fungizone®), soit à cause de la non réponse aux antimonies pentavalents (1 cas) ou de l'apparition des signes de toxicité (1 cas).

La Fungizone® était administrée en perfusion à la posologie progressive de 0,5 à 1mg/kg, un jour sur deux, pendant 3 à 5 semaines avec surveillance étroite des désordres électrolytiques, de la fonction rénale et de l'hémogramme. Une thérapeutique symptomatique adjuvante a permis la correction de troubles hydro électrolytiques, d'une carence protidique, ou d'une anémie (culots globulaires). Un traitement de l'affection concomitante soit par les antituberculeux ou et par les corticoïdes en fonction de nature de la pathologie sous jacente a été entrepris.

En dehors des incidents mineurs imputables à ces drogues antiparasitaires, la survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire (BAV) transitoire sur une myocardite et à une résistance clinique au traitement par le Glucantime® nous a conduit à substituer les dérivés de l'antimoine par l'Amphotericine B. Les incidents liés à l'administration de dérivés antimonies pentavalent et ou la non réponse au traitement ne sont pas rares et souvent sous estimés [23, 24]. Dans le centre hospitalo universitaire d'Alger, sur 50 cas de LV colligés entre 1998 et 2009, 8,4% ont développé une résistance et 1,4% une intolérance au Glucantime [4]. Le traitement par l'amphotericine sous forme liposomal semble donner de meilleurs résultats par la limitation des effets secondaires et de la durée de la cure [25].

Bibliographie :

- Dedet JP. Leishmanies, leishmanioses : Biologie, clinique et thérapeutique. Encyclo Med Chir. 2001; 11. 8-506-A-10
- Aoun K, Kaaroud H, Hamzaoui S, Siala E, Kooli C, Turki S, Merad S, Bourabine A, H Ben Maiz : Particularités de la leishmaniose viscérale de l'adulte non infecté par le VIH en Tunisie. : Med Trop 2004 ; 64 :160-162
- Harrat Z., Addadi M., Tabet. Derraz. O. La leishmaniose viscérale en Algérie : Recensement des cas de leishmaniose (Période: 1985-1990) Bull. Soc. Pat. Ex 1992 ; 85 : 296 - 301.
- Zait H, Ferhani Y, Achir I, Hamrioui B. Etude de 71 cas de Leishmaniose viscérale diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger entre 1998 et 2009. Méd. Mal. Infect 2012; 4:119-25.
- Safi S, Tazi Z, Adnaoui M, Mouhattane A, Aouni M, Maaoui A, Bennani A, Berbich A. La Leishmaniose viscérale de l'adulte : Etude de 7 observations. Médecine du Maghreb 1996 ; 65: 17-22.
- Rosenthal E, Marty P: Actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne. Rev Med 2009; 30: 24-28.
- Quilici M, Dunan S, Mary C : La Leishmaniose viscérale méditerranéenne dans le Sud-Est de la France. Sem Hop Paris 1989 ; 65 : 2155-2161.
- Pearson RD, De Queiroz Souza : A.Clinical spectrum of leishmaniasis. Clin Infect Dis 1995 ; 22 :1-13.
- Russo R, Laguna F, Lopez-Velez R, Medrano FJ, Rosenthal E, Cacopardo B, Nigro C. Visceral leishmaniasis in those infected with HIV : clinical aspects and other opportunistic infections. Annls Trop Med Parasitol 2003; 97: 99-105.
- Aoun K, Kooli C, Bourabine A, Ben Romdhane N, Kaaroud H, Ben Maiz H, Haddad A. Aspects épidémiologiques et cliniques de la leishmaniose viscérale de l'adulte en Tunisie. Méd Mal Infect 2002; 32:387-392.
- Lahlou H, Filali AB, Alami M, Amrani M, Berrady G, Rabhi S, Bono W. Visceral Leishmaniasis in 26 HIV negative adults. BMC research notes 2011; 4:389 doi: 10.1186/1756-0500-4-389.
- Desjeux P: The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001; 95:239-43.
- Alvar J, Aparicio P, Assefa A et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS. Clin Microb Rev 2008; 29: 334-59.
- Harrat Z, Belkaid M. Co-infection leishmaniose viscérale –SIDA en Algérie. Santé Algérie : n° 7. 37-38.
- Harrat Z, Hamrioui B, Belkaid M, Tabet-Derraz O. Point actuel sur l'épidémiologie des leishmanioses en Algérie Bull Soc Path Exot 1995 ; 88 : 180-4.
- Kimutai A, Kamau Ngure P, Tonui WK, Gicheru MM, Nyamwamu LB. Leishmaniasis in Northern and Western Africa. Afr J Infect Dis 2009; 3: 14-25.
- Voulgaris PV, Pappas GA, Liberopoulos EN, Elisaf M, Skopouli FN, Drosos AA. Visceral leishmaniasis resembling systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2004;63:1348-49.
- Tuncan OG, Tufan A, Telli G, Akyürek N, Pamukçuoğlu M, Yilmaz G, and Hizel K. Visceral Leishmaniasis Mimicking Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cirrhosis, and Systemic Lupus Erythematosus Overlap; Korean J parasitol 2012 ; 50 : 133-36.
- Mulliez P, Croxo C, Demory JL. Leishmaniose viscérale et sarcoïdose. Rev Mal Resp 2005; 22: 681-2.
- Gonzales MI, Pena JM, Barbado GJ, et al. Two cases of laryngeal leishmaniasis in patient infected with HIV. European J Clin Microb Infect Dis 1994; 23 509-11.
- Guddo F, Gallo E, La Rocca MA et al. Detection of Leishmania infantum kinetoplast DNA in laryngeal tissue from an immunocompetent patient. Hum pathol; 2005; 36: 1140-42.
- OMS. Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : médicaments utilisés en parasitologie deuxième édition. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 1997 (81p).
- Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 111-126.
- Sundar S, More DK, Singh MK et al. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. Clin. Infect. Dis. 2000; 31:1104-1107
- Minodier P, Guathrie-Beata K, Retornaz R, Farault Gambarelli F, Garnier JM, Dumon H. Place de l'Ambisome dans le traitement de la leishmaniose viscérale infantile. Lettre de l'infectiologue 2001 ; 6 : 175

CONCLUSION :

La LV de l'adulte observée en médecine interne est particulière par ses localisations parfois erratiques et sa survenue le plus souvent sur un terrain fragilisé. Elle apparaît ainsi comme une affection opportuniste se greffant sur des affections chroniques infectieuses, métaboliques, néoplasiques ou systémiques ce qui fait errer le diagnostic et retarde le traitement.

Le mode de révélation est variable, néanmoins la fièvre et la splénomégalie sont les signes cliniques évocateurs. Devant ce tableau clinique et en présence d'une cytopénie et d'une hypergammaglobulinémie la recherche de corps de Leishman, ou l'ADN parasitaire par PCR, doit être systématique chez un patient originaire ou ayant séjourné en zone d'endémie.