

Infections parasitaires

Pancytopenie et insuffisance rénale aiguë

Dr méd. Michael Greiner^{a*}; Gina Treichler^{b*}, médecin diplômée; Corinne Morel^a, médecin diplômée;
Dr méd. Dominik Camenzind^a; PD Dr méd. Andreas Neumayr^{c,d}; Prof. Dr méd. Johannes Blum^{c,d};
Prof. Dr méd. Jürg Hans Beer^a

^a Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Baden; ^b Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^c Schweizerisches Tropen- und Public-Health-Institut, Basel; ^d Universität Basel, Basel

* Co-premiers auteurs

Vous trouverez l'éditorial
relatif à cet article à la
page 470 de ce numéro.

Contexte

Les *Leishmania* spp. sont des parasites intracellulaires unicellulaires transmis par le phlébotome femelle. Chez l'être humain, on distingue une forme cutanée, une forme muco-cutanée et une forme viscérale de leishmaniose [1].

La leishmaniose viscérale est principalement causée par *Leishmania (L.) donovani* (Inde et Afrique de l'Est) et *L. infantum/chagasi* (région méditerranéenne, Amérique du Sud). Cependant, des espèces de leishmanies qui se manifestent classiquement au niveau cutané peuvent parfois se «viscéraliser» (par exemple *L. amazonensis*, *L. tropica*). La période d'incubation est en moyenne de trois à huit mois, mais peut aussi durer des années [2, 3]. La présentation clinique de l'infection peut aller d'une évolution asymptomatique à un tableau complet de kala-azar. Ce dernier se caractérise par des symptômes B prononcés (perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes), une hépatosplénomégalie, une pancytopenie et une hypergammaglobulinémie. La sévérité des symptômes dépend non seulement de l'espèce de leishmanies responsable, mais aussi de la réponse immunitaire des cellules T. La majorité des individus infectés parviennent à contrôler l'infection de manière autonome et ne tombent jamais cliniquement malades. Ainsi, de petites quantités d'ADN de leishmanies peuvent par exemple être détectées dans le sang de nombreuses personnes asymptomatiques vivant dans une zone endémique [4, 5].

Présentation du cas

Anamnèse

Un patient de 62 ans s'est présenté au service des urgences après avoir été adressé par son médecin de famille pour l'évaluation complémentaire d'une pancytopenie et d'une insuffisance rénale. Une perte de

poids de 12 kg en trois mois, une diminution des performances, des températures subfébriles ainsi que des diarrhées chroniques et des maux de dos connus depuis longtemps avaient déjà amené le patient à consulter son médecin de famille trois semaines auparavant. Etant donné que l'examen physique de l'époque n'avait révélé aucune anomalie à l'exception d'un œdème bilatéral de la cheville, un traitement empirique à base de torasémide et d'ibuprofène avait été instauré, ce qui n'avait entraîné aucune amélioration clinique. Les antécédents médicaux connus du patient incluaient une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) diagnostiquée en 1991 et traitée depuis des années par emtricitabine/ténofovir disoproxil et éfavirenz. Sous ce traitement, le patient présentait depuis plus de dix ans une charge virale supprimée et un nombre de cellules CD4+ («cluster of differentiation» 4) stable, autour de 200–220 cellules/ μ l. Aucune infection opportuniste n'était survenue jusqu'à présent. Le patient effectuait régulièrement des voyages dans le bassin méditerranéen, notamment des pèlerinages en Espagne.

Examen clinique

Le patient s'est présenté avec des paramètres vitaux normaux et une température corporelle afébrile. L'examen clinique était sans particularité, à l'exception d'un indice de masse corporelle de 16,4 kg/m² (taille: 180 cm, poids: 54 kg) et d'un œdème bilatéral des chevilles.

Résultats

Les analyses de laboratoire ont révélé une pancytopenie avec un taux d'hémoglobine de 8,9 g/dl. L'anémie était hyporégénérative, les substrats étaient normaux et les paramètres d'hémolyse étaient sans particularité. Les thrombocytes s'élevaient à 100 \times 10³/ μ l et les leucocytes à 2,82 \times 10³/ μ l (neutrophiles 1,3 \times 10³/ μ l, lymphocytes 0,4 \times 10³/ μ l, CD4: 48 cellules/ μ l [15%], CD8: 160 cellules/ μ l [51%], rapport CD4/CD8: 0,3). Au-

cun signe de cellules atypiques ou de précurseurs myéloïdes n'a été observé à la différenciation microscopique. La protéine C réactive (CRP) n'était que légèrement augmentée, s'élevant à 15 mg/l. La créatinine était de 712 $\mu\text{mol/l}$ et l'urée de 30,1 mmol/l. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé était de 6 ml/min selon la formule CKD-Epi («Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration»). L'acide ribonucléique (ARN) du VIH dans le sérum était inférieur au seuil de détection.

L'analyse urinaire a permis d'objectiver une protéinurie (quotient protéine/créatinine de 75,8 mg/mmol, quotient albumine/créatinine de 8,93 mg/mmol), qui était principalement d'origine tubulaire et glomérulaire non sélective. A l'examen microscopique, des «muddy brown casts» et des cellules épithéliales tubulaires isolées ont pu être identifiés.

L'échographie a montré des reins de taille normale sans lésions focales; une sténose de l'artère rénale et un trouble de l'écoulement post-rénal ont été exclus. Une légère splénomégalie de 13,8 cm de diamètre a toutefois été constatée. Aucun signe d'infection bactérienne n'a été détecté à l'examen clinique ni dans les cultures d'urine et de sang. En raison de l'infection par le VIH, une infection par le cytomégalovirus (CMV) ou le parvovirus B19 a été exclue au moyen d'une réaction en chaîne par polymérase (PCR). Les sérologies pour l'hépatite B/C, la syphilis, la toxoplasmose, les *Coxiella* et les *Brucella* se sont révélées négatives. Des cultures pour les mycobactéries ont été prélevées, la PCR dans le sang était négative. La tomодensitométrie (TDM) du thorax et de l'abdomen n'a révélé aucun signe de foyer infectieux ou d'affection maligne.

Une ponction de moelle osseuse a été réalisée pour clarifier la pancytopenie. Ni la différenciation micro-

scopique de l'aspirat ni la biopsie n'ont révélé d'indices de malignité, et l'immunophénotypage n'a pas mis en évidence de populations de cellules clonales. En revanche, un tableau réactif a été constaté et des parasites unicellulaires bien visibles, morphologiquement identifiables comme des leishmanies, ont été clairement mis en évidence (fig. 1). La PCR à partir de l'aspirat a confirmé ce résultat et a permis de différencier l'espèce *L. infantum*. La concentration des parasites dans le sang était de 3200/ml.

Diagnostic

Le diagnostic de leishmaniose viscérale causée par *L. infantum* a ainsi pu être posé, l'atteinte de la moelle osseuse ayant entraîné une pancytopenie détectable dans le sang périphérique.

Nous avons interprété l'insuffisance rénale, probablement aiguë à subaiguë, comme étant d'origine multifactorielle. Des cas d'insuffisance rénale causée par les leishmanioses viscérales ont été documentés à plusieurs reprises dans la littérature [6]. D'un point de vue physiopathologique, il peut y avoir une infestation organique par les leishmanies, mais on suppose également qu'il existe un mécanisme supplémentaire inconnu. Dans le cas présent, en raison de la diarrhée sévère qui a duré plusieurs semaines et du traitement diurétique administré par la suite, il y avait une composante prérénale supplémentaire. Une composante intrarénale était également suspectée, au sens d'une lésion médicamenteuse toxique du tissu rénal due à la prise d'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), ainsi qu'à un traitement de longue durée par le ténofovir disoproxil, connu pour provoquer une tubulopathie. La biopsie rénale réalisée n'a pas révélé la présence de leishmanies. Elle a montré des lésions tubulaires avec une faible fibrose interstitielle (10–15%). La survenue de la diarrhée s'explique également par l'infection à leishmanies. Chez les personnes atteintes du VIH, les évolutions atypiques ne sont pas rares et peuvent entraîner une atteinte de l'intestin.

Traitement et évolution

Un traitement intraveineux par amphotéricine B liposomale a été initié pour traiter la leishmaniose viscérale. La dose initiale était de 4 mg/kg de poids corporel des Jours 1 à 5, puis cette dose a été poursuivie à intervalles hebdomadaires pendant cinq semaines au total (40 mg/kg de poids corporel au total). Avec l'introduction du traitement, les taux de leucocytes et de thrombocytes se sont normalisés. L'hémoglobine a stagné autour de 11 g/l. En raison d'une anémie rénale supplémentaire suspectée, de l'érythropoïétine a été administrée. La CRP s'est normalisée et la PCR des leishma-

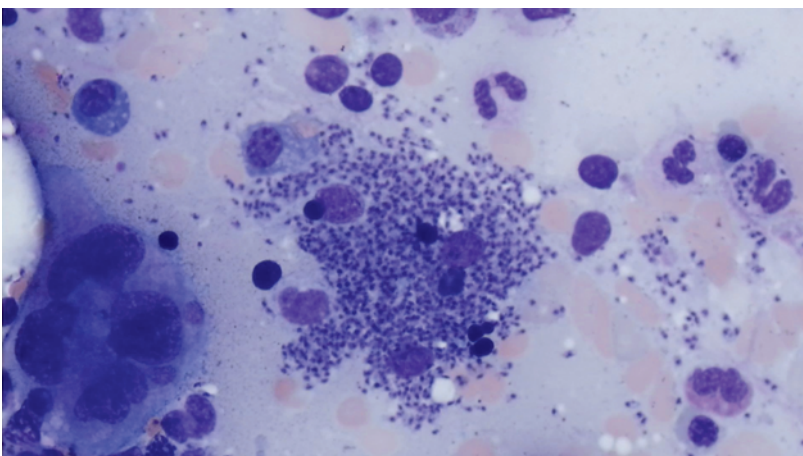


Figure 1: Microscopie de la moelle osseuse (image originale), coloration de Papanheim, grossissement 500x. En particulier au centre, on trouve de multiples leishmanies entre les cellules de l'hématopoïèse. Les parasites se présentent comme de petits éléments ovales (1–5 μm de long, 1–2 μm de large) avec un noyau basophile.

nies dans le sang, initialement fortement positive, est devenue négative par la suite. La taille de la rate a régressé de 13,8 à 12,8 cm. En ce qui concerne l'insuffisance rénale, la réhydratation intraveineuse a entraîné une amélioration par la suite, avec une fonction rénale stable mais nettement réduite et un DFG compris entre 25 et 30 ml/min selon la formule CKD-Epi. Un procédé de substitution rénale n'a pas été nécessaire. Face à une insuffisance rénale persistante, le traitement anti-VIH habituel a été arrêté, avec un passage au dolutégravir, à la lamivudine et au darunavir boosté par le ritonavir. Contrairement à l'emtricitabine/ténofovir disoproxil, ces médicaments ne sont pas néphrotoxiques et le darunavir semble avoir une action contre les *Leishmania* spp. [7]. La diarrhée chronique s'est avérée auto-limitante. Grâce aux mesures mises en place, l'état du patient s'est suffisamment amélioré au bout d'une semaine pour qu'il puisse quitter l'hôpital. La suite du traitement a été organisée en ambulatoire par la clinique de jour et l'amphotéricine B liposomale a été poursuivie toutes les quatre semaines en prophylaxie secondaire.

Discussion

La leishmaniose viscérale est une maladie très rare en Suisse. En Europe, c'est le pourtour méditerranéen qui est principalement touché (fig. 2). L'incidence annuelle en Europe est estimée entre 1100 et 1900 cas. Il est pré-

sumé que le nombre de cas non recensés est élevé. Le phlébotome, qui est le vecteur, est déjà présent en Suisse. Pour autant que l'on sache, les moustiques présents ici ne sont cependant pas infectés par les leishmanies. Il est admis que les températures froides des mois d'hiver empêchent la réplication du parasite. Toutefois, avec le réchauffement climatique croissant, il est tout à fait concevable que le phlébotome continue à se propager vers le nord et qu'il puisse y avoir des contaminations en Suisse [6].

La présentation clinique de la leishmaniose est souvent non spécifique initialement et peut ressembler à une affection maligne en raison de symptômes B parfois très prononcés. En cas de pancytopénie inexpliquée, il faut penser à une leishmaniose, en particulier en cas d'infection par le VIH et de voyages dans une zone endémique. La leishmaniose n'est pas une maladie définissant le SIDA, mais elle constitue une maladie dite indicatrice en raison de l'association clinique évidente. Les personnes séropositives pour le VIH ont un risque plus élevé à la fois de contracter une leishmaniose viscérale cliniquement manifeste et de développer une évolution atypique de la maladie.

Une atteinte rénale due à la leishmaniose viscérale est probablement fréquente, des lésions glomérulaires et tubulaires ayant été décrites [12].

Le diagnostic repose en premier lieu sur la ponction de moelle osseuse, avec mise en évidence directe du parasite au microscope et PCR spécifique à l'agent patho-

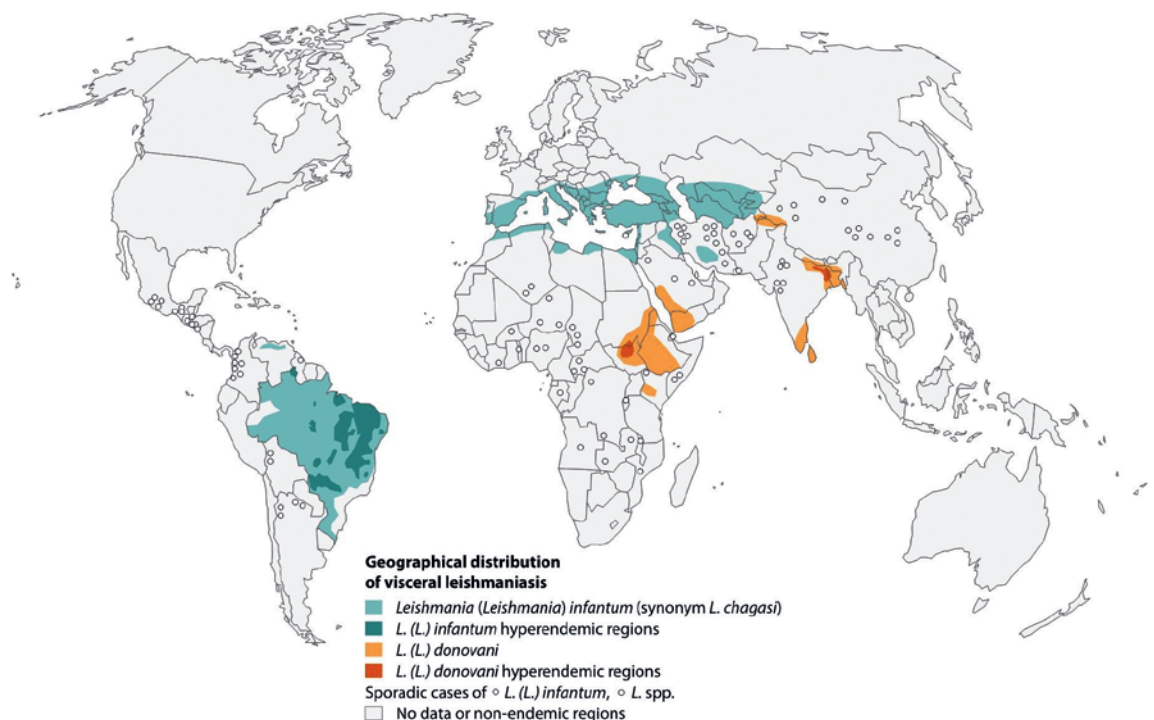


Figure 2: Répartition géographique de la leishmaniose viscérale (carte de Rosalie Zimmermann, Institut tropical de Bâle, adapté d'après [8–11]).

Tableau 1: Régimes thérapeutiques alternatifs pour la leishmaniose viscérale (adapté d'après [17]).

Miltéfosine	Traitement alternatif privilégié en raison de sa faible toxicité et de sa présentation sous forme de comprimés Onéreuse Résistances croissantes, donc généralement en association
Antimoniés pentavalents	Toxiques Taux d'échec thérapeutique élevé Ne convient pas aux personnes VIH-positives ou originaires du sous-continent indien
Amphotéricine B non liposomale	Si l'amphotéricine B liposomale n'est pas disponible; pas utilisée en premier lieu en Suisse car nettement plus toxique Bon marché
Pentamidine	Très rarement utilisée En Suisse, surtout comme prophylaxie secondaire chez les personnes immunodéprimées et non comme traitement primaire
Paromomycine	Toxique Principalement utilisée en Inde et en Afrique de l'Est Normalement en association

VIH: virus de l'immunodéficience humaine.

gène à partir de l'aspirat de moelle osseuse. Cette dernière permet également de différencier les espèces. Une autre méthode est la réalisation d'une PCR dans le sang périphérique. Dans les régions endémiques, les infections asymptomatiques sont fréquentes. Dans ces cas, la sérologie et la PCR peuvent être positives sans qu'un traitement soit indiqué. La PCR dans le sang a une sensibilité aussi élevée (90–95%) que la ponction de moelle osseuse et peut être utilisée comme premier examen [13, 14]. Elle permet également de contrôler

Correspondance:
Dr méd. Michael Greiner
Klinik für Innere Medizin
Kantonsspital Baden
Im Ergel 1
CH-5404 Baden
Mgreiner[at]imm.uzh.ch

L'essentiel pour la pratique

- La présentation clinique de la leishmaniose viscérale peut être très variable et ressemble souvent à celle des maladies malignes. Les personnes atteintes du VIH, en particulier, peuvent présenter des évolutions atypiques.
- En cas d'hépatosplénomégalie et/ou de pancytopenie inexpliquées, la leishmaniose viscérale constitue un diagnostic différentiel possible.
- En l'absence de corrélation de laboratoire et/ou clinique, il convient de ne pas effectuer de PCR pour rechercher des *Leishmania* spp. dans le sang.
- La leishmaniose viscérale peut être bien traitée chez les personnes immunocompétentes, mais le traitement est presque toujours difficile chez les personnes immunodéprimées.

l'évolution sous traitement. L'ancien examen diagnostique de référence, à savoir la biopsie de la rate suivie d'une microscopie directe et d'une culture dans des milieux spéciaux, n'est plus utilisé d'une part en raison du taux de complications élevé et d'autre part en raison de la très grande sensibilité de la PCR aujourd'hui établie. La sérologie, bien que très sensible, ne permet pas de tirer de conclusion sur l'activité de l'infection et peut donner des résultats faussement négatifs en cas d'immunosuppression. Dans les zones endémiques, on trouve souvent (1–10%) des porteurs de la maladie sains asymptomatiques, chez lesquels la PCR et la sérologie sont toutes deux positives [15,16]. Un dépistage n'est pas recommandé chez les individus asymptomatiques. Un dépistage ne doit être effectué qu'en cas de suspicion clinique.

Le traitement de choix est le traitement intraveineux par amphotéricine B liposomale. Il est très prometteur chez les personnes infectées immunocompétentes. Il est en revanche beaucoup plus complexe pour les personnes immunodéprimées, comme les personnes infectées par le VIH, en raison des rechutes fréquentes. Un contrôle durable de l'infection est parfois difficile à obtenir et nécessite souvent la poursuite du traitement antiparasitaire ou d'une prophylaxie secondaire médicamenteuse pendant des années.

Les traitements alternatifs utilisés sont la miltéfosine, les antimoniés pentavalents et la pentamidine (tab. 1). Le traitement dépend du lieu d'acquisition de l'agent pathogène, des comorbidités et des médicaments utilisés auparavant. Des associations sont souvent utilisées. Comme la situation en matière de résistances évolue constamment, il convient d'impliquer un spécialiste [18–20].

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

Le Prof. Beer déclare avoir reçu des subventions du Fonds national suisse, de la Fondation Suisse de Cardiologie et de la Fondation Kardio. Il a également déclaré des subventions ainsi que des honoraires de conférencier et de consultant versés à l'institution par Bayer, Sanofi et Daichii Sankyo. Les autres auteurs n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts potentiels.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08916>.