

Un cas de leishmaniose viscérale

# Pancytopénie dans le cadre d'une cirrhose hépatique

Dr méd. Chiara Salabè<sup>a</sup>, Dr méd. Roberto Buonomano<sup>b</sup>, Dr méd. Cornelia Schreiber<sup>c</sup>, Dr méd. Corinne Widmer<sup>d</sup>, Prof. Dr méd. Alain Rudiger<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Medizinische Klinik, Spital Limmattal, Schlieren; <sup>b</sup> Infektiologie, Spital Limmattal, Schlieren; <sup>c</sup> Hämatologie, Spital Limmattal, Schlieren; <sup>d</sup> Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich, Zürich

## Contexte

La leishmaniose viscérale, également appelée ka-la-azar, est principalement causée par *Leishmania donovani* et *Leishmania infantum*. Elle se manifeste par la triade classique associant fièvre, hépatosplénomégalie et pancytopénie. La constellation clinique et de laboratoire ressemble à celle de la cirrhose hépatique décompensée. Non traitée, la maladie est mortelle dans plus de 95% des cas [1]. Cette présentation de cas a pour but de sensibiliser à la nécessité d'envisager cette affection comme diagnostic différentiel chez les patientes et patients fébriles souffrant d'une maladie hépatique chronique décompensée et

d'une pancytopénie. Ceci vaut tout particulièrement pour les personnes ayant voyagé dans des régions endémiques, y compris dans tous les pays du bassin méditerranéen (fig. 1).

## Présentation du cas

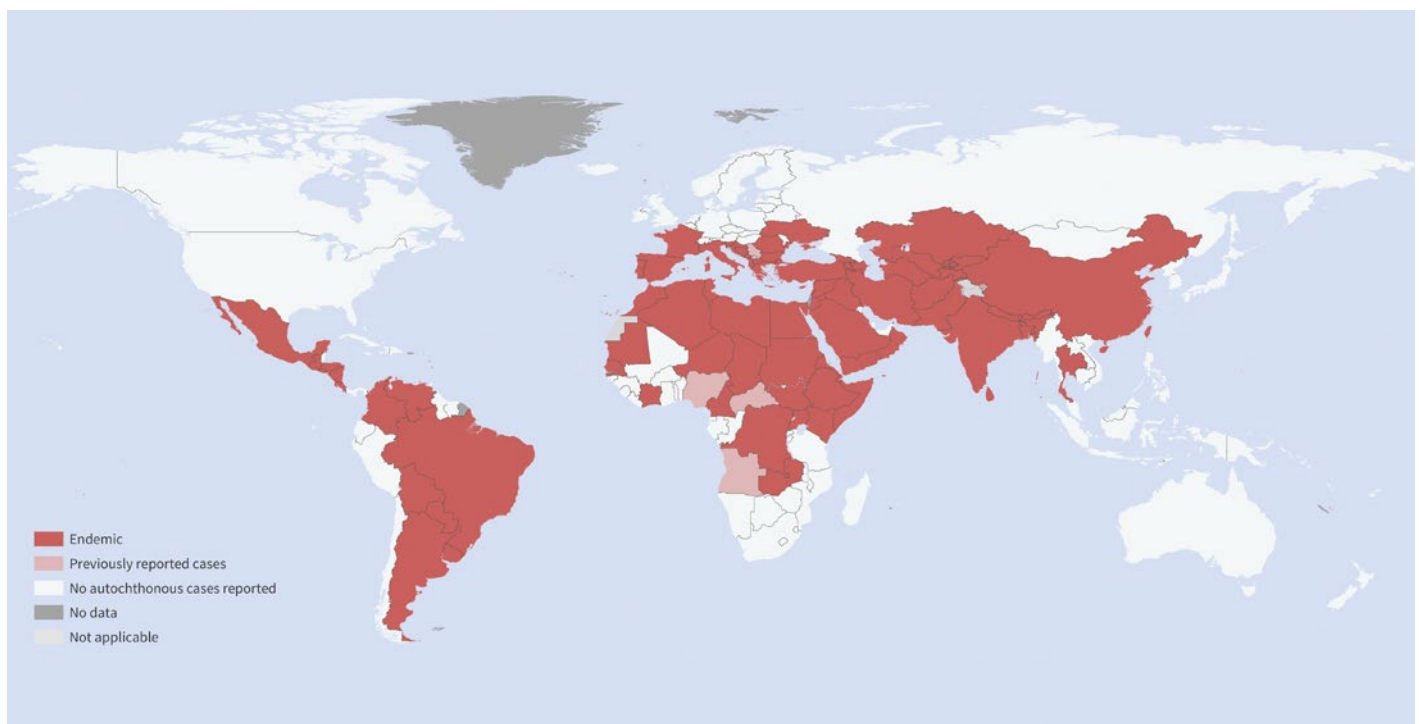
### Anamnèse

Un patient de 72 ans, originaire d'Italie, a été adressé par son médecin de famille pour un bilan de médecine interne en raison d'une adynamie, d'une hypotension et d'un ictère scléral. Les symptômes ont d'abord été interprétés dans le

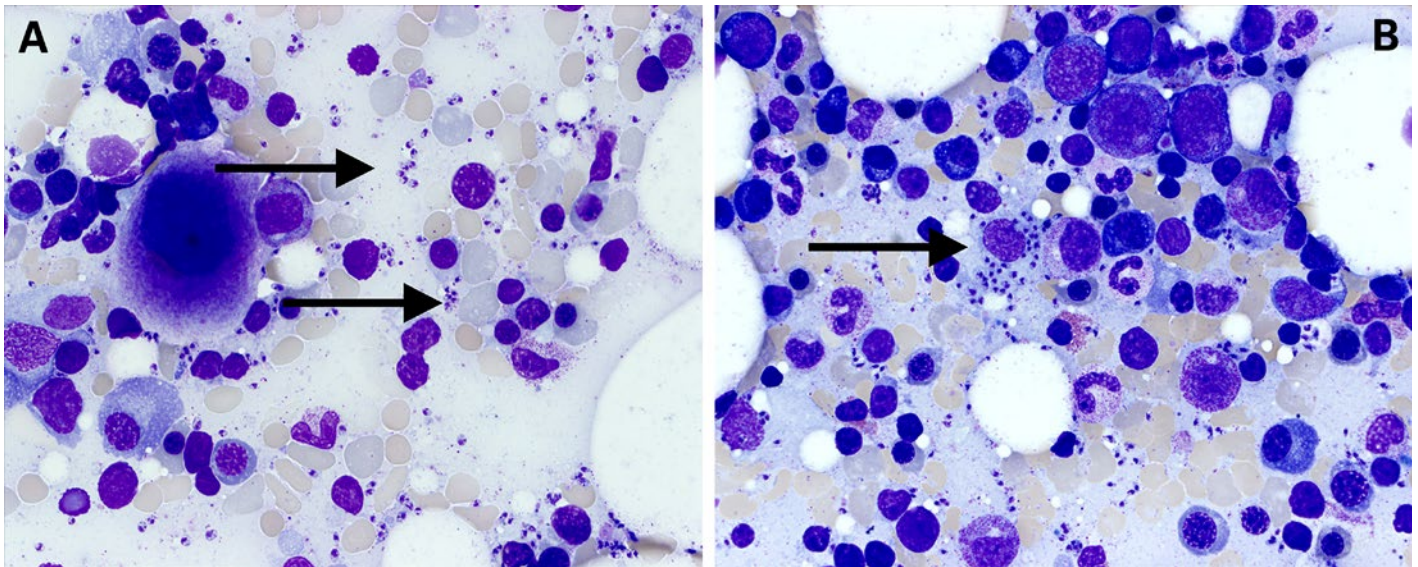
cadre d'une cirrhose hépatique CHILD B connue depuis trois ans, le plus probablement d'origine éthylique à la suite d'une reprise de la consommation d'alcool. Le patient a indiqué qu'il n'était pas retourné en Italie depuis un an. Son anamnèse de voyage était au demeurant négative.

### Examen clinique

Sur le plan clinique, le patient était hypotendu (pression artérielle 80/44 mm Hg), normocarde (fréquence cardiaque 84/min) et afébrile lorsqu'il s'est présenté, avec un ictère scléral et des œdèmes des jambes. Au cours de deux hospitalisations, les symptômes supplémentaires



**Figure 1:** Statut d'endémicité de la leishmaniose viscérale, 2020, Organisation mondiale de la santé (OMS), Observatoire mondial de la santé. (Source: Leishmaniasis – Status of endemicity of visceral leishmaniasis. World Health Organization; [2021]. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [https://apps.who.int/neglected\\_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html](https://apps.who.int/neglected_diseases/ntddata/leishmaniasis/leishmaniasis.html)).



**Figure 2:** Cytologie de la moelle osseuse, coloration de May-Grünwald Giemsa: amastigotes libres dans la moelle osseuse (**A**; grossissement 100×) et dans les histiocytes (**B**; grossissement 50×). Images mises à disposition par le département d'oncologie médicale et d'hématologie, diagnostic, Hôpital universitaire de Zurich.

suivants se sont développés: augmentation de la circonférence abdominale, mélanurie (= urine brun foncé), selles acholiques (= blanchâtres-grisâtres, grasses), prurit sur tout le corps et poussées de fièvre intermittentes atteignant plus de 39 °C.

### Résultats

Les analyses de laboratoire ont révélé une pancytopenie connue et aggravée à ce moment-là (hémoglobine 92 g/l, plaquettes 52 G/l, leucocytes 1,6 G/l) – avec une neutropénie modérée (0,5 G/l) –, ainsi qu'une hypoalbuminémie (25 g/l), une hyperbilirubinémie (47 μmol/l) et une coagulation légèrement diminuée (INR 1,2).

À l'échographie, en plus d'une splénomégalie progressive (gonflement, longueur de 12,5 cm; trois ans auparavant morphologie normale et longueur de 10,3 cm), une ascite était visible dans les quatre quadrants.

La paracentèse thérapeutique et diagnostique d'environ 3,5 l n'a révélé aucun signe de péritonite bactérienne spontanée. La sérologie des hépatites a révélé une ancienne hépatite B et le test de dépistage du VIH était négatif. En présence d'une anamnèse positive, les résultats ont été attribués à une cirrhose hépatique décompensée d'origine éthylique.

La pancytopenie déjà connue a été initialement interprétée comme étant d'origine multifactorielle, dans le cadre de la splénomégalie, de la cirrhose hépatique et de la consommation chronique d'alcool. En raison de la neutropénie modérée persistante et de la splénomégalie progressive, un examen de la moelle osseuse a été effectué par la suite pour évaluer la présence d'une maladie hématologique sous-jacente supplémentaire.

La ponction de moelle osseuse a permis de mettre en évidence des amastigotes de *Leishmania* (fig. 2), qui ont été confirmés microbiologiquement par PCR quantitative (PCRq) et PCR (complexe *Leishmania donovani/ Leishmania infantum*).

Les sérologies se sont également révélées positives avec des titres de >1:2560 pour les *Leishmania*/IgGAM (test d'anticorps par immunofluorescence [IFAT]) et de 53 pour les *Leishmania*/IgG («enzyme-linked immunosorbent assay» [ELISA]). Il n'y avait pas de signes d'un syndrome d'activation des macrophages ou d'une maladie systémique maligne. Outre des altérations réactives des trois lignées cellulaires hématopoïétiques, une anémie hémolytique a été observée dans le sang périphérique.

### Diagnostic

Le diagnostic de leishmaniose viscérale a été établi par histologie et par PCR dans la moelle osseuse, et confirmé par une sérologie positive. L'examen histologique a montré des leishmanies dans leur forme amastigote, qui correspond à celle du protozoaire dans les macrophages et les tissus humains. Il a été estimé que l'exposition avait eu lieu lors du voyage en Italie un an auparavant. Après la pose du diagnostic, le patient a signalé une poussée de fièvre de plus de 39 °C environ six mois avant qu'il se soit présenté, ce qui a été interprété a posteriori comme la première manifestation.

### Traitement

Un traitement intraveineux par amphotéricine B liposomale (200 mg 1×/jour par voie intraveineuse, correspondant à 3 mg/kg de poids corporel [PC]) a été administré pendant cinq

jours, puis à intervalles hebdomadaires. En raison de l'état d'immunosuppression dû à la cirrhose hépatique éthylique avancée, un schéma thérapeutique prolongé a été appliqué pendant six semaines au total (dose totale de 30 mg/kg de PC), adapté selon les recommandations de la «Food and Drug Administration» américaine et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [2, 3]. Compte tenu de l'ascite persistante, le patient a reçu un traitement diurétique par spironolactone (100 mg/jour par voie orale). Une substitution d'albumine (10 g 2×/jour par voie intraveineuse) a été mise en place pour soutenir la circulation.

### Évolution

Déjà lors du premier contrôle après la sortie de l'hôpital, le patient et ses proches ont signalé une nette amélioration de l'état général. Trois mois après la fin du traitement, le patient a fait état d'une autonomie dans la vie quotidienne, ainsi que d'une mobilité et d'une endurance accrues. Par la suite, le patient est devenu afebrile et la circonférence abdominale ainsi que les douleurs ont régressé. La neutropénie et l'anémie se sont complètement normalisées six mois après la fin du traitement; l'hémogramme montrait uniquement encore une légère thrombocytopenie persistante. La splénomégalie était régressive lors du contrôle échographique. Concernant la cirrhose hépatique, la fonction hépatique était normale et il n'y avait pas d'ascite.

### Discussion

La leishmaniose est une maladie infectieuse causée par des protozoaires. Elle est transmise à l'être humain par des insectes de l'espèce des phlébo-

## Le cas particulier

formes, après contact avec un réservoir animal correspondant, parmi lequel figurent les chiens, les rongeurs et d'autres mammifères. Trois formes principales sont connues: la leishmaniose cutanée, la leishmaniose muco-cutanée et la leishmaniose viscérale. Selon l'OMS, l'incidence annuelle est comprise entre 700 000 et 1 million de cas à travers le monde. La leishmaniose viscérale, également appelée kala-azar (de l'hindi «fièvre noire»), en représente 50 000 à 90 000 [1].

La période d'incubation est de 2–6 mois, voire de plusieurs années dans des cas isolés. Les leishmanies pénètrent dans les macrophages et échappent ainsi à la réponse immunitaire innée et à médiation cellulaire. Les parasites se répliquent dans le système réticulo-endothélial et sont donc principalement détectés dans le foie, la rate ou la moelle osseuse. Les symptômes se développent le plus souvent de manière insidieuse et comprennent de la fièvre, une splénomégalie avec ou sans hépatomégalie, ainsi qu'une pancytopenie consécutive à un hypersplénisme. La maladie infectieuse peut avoir une évolution asymptomatique ou subclinique. De nombreux patientes et patients ayant une évolution subclinique présentent souvent une réactivation dans le cadre d'une immunosuppression. Dans les cas sévères de kala-azar, il se produit au cours de l'évolution une suppression de la moelle osseuse et une aggravation de la pancytopenie, l'anémie pouvant être encore renforcée par une hémolyse. Le diagnostic repose sur la mise en évidence des leishmanies dans des biopsies de la moelle osseuse ou de la rate et par cultures ou PCR de ces dernières (la PCR a la plus grande sensibilité). Les examens sérologiques sont utiles lorsqu'un diagnostic invasif n'est pas raisonnable ou disponible. En l'absence de traitement, la leishmaniose viscérale est dans la plupart des cas mortelle [4].

Selon les estimations de l'OMS, l'incidence de la leishmaniose viscérale en Europe était comprise entre 1100 et 1900 cas en 2017. Ces estimations ne concernent que les zones endémiques, dont le bassin méditerranéen [5]. Dans les pays non endémiques, il n'y a actuellement pas de collecte systématique de données, mais une extension de l'habitat des vecteurs – les phlébotomes – est décrite jusque dans le nord de la France et le sud de l'Allemagne. Par ailleurs, une augmentation de la leishmaniose canine est constatée. Le premier phénomène est attribué au changement climatique, le second à l'augmentation des «voyages» de chiens infectés [6, 7].

La littérature sur les cas coïncidents de cirrhose hépatique et de leishmaniose viscérale est limitée. Il existe des études de cas isolées présentant une évolution similaire à celle de notre cas, mais elles proviennent de régions endémiques. Des études de grande envergure n'ont

guère été menées. Une étude italienne a évalué des personnes hospitalisées avec une cirrhose hépatique décompensée et de la fièvre sur une période de 12 ans. Des examens de dépistage de la leishmaniose viscérale ont été effectués chez les patientes et patients qui ne répondaient pas au traitement antibiotique. Les résultats ont montré d'une part que l'incidence de la leishmaniose viscérale était plus élevée que dans la population normale (0,5–1 versus 0,06/10 000,  $p < 0,001$ ), et d'autre part que la mortalité des patientes et patients atteints d'une infection bactérienne était plus élevée que celle du groupe ayant une leishmaniose viscérale traitée (17% versus 0%) [8].

Dans notre cas, la cytologie de la moelle osseuse a révélé une abondance surprenante de leishmanies sous forme amastigote (fig. 2). L'ampleur de la pancytopenie et surtout de la neutropénie avait certes conduit à poser l'indication d'un examen de la moelle osseuse, mais le diagnostic différentiel d'une leishmaniose viscérale en tant que cause n'avait pas été discuté au préalable compte tenu de l'absence de voyages récents du patient.

Le risque de confondre la leishmaniose viscérale avec une maladie hépatique chronique décompensée ou de ne pas la déceler en raison d'une coïncidence des deux affections est relativement élevé du fait de la présentation clinique et de laboratoire similaire. Notre étude de cas a pour but de rappeler que la leishmaniose viscérale devrait être envisagée précocement comme diagnostic différentiel chez les personnes fébriles atteintes de cirrhose hépatique et de pancytopenie. Cela vaut aussi bien en cas d'anamnèse de voyage compatible qu'en l'absence de voyages récents, compte tenu de la longue période d'incubation possible et de l'extension de l'habitat des phlébotomes, ainsi que de l'augmentation de la leishmaniose canine dans des zones non endémiques.

## Correspondance

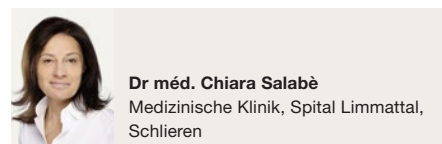
Dr méd. Chiara Salabè  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin  
Universitätsspital Zürich  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
chiara.salabe[at]usz.ch

## Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

## Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.



Dr méd. Chiara Salabè  
Medizinische Klinik, Spital Limmattal,  
Schlieren

## L'essentiel pour la pratique

- La cirrhose hépatique et la leishmaniose viscérale ont une présentation clinique et de laboratoire similaire.
- Chez les personnes présentant de la fièvre, un hypersplénisme et une pancytopenie, il convient d'envisager une leishmaniose viscérale dans le cadre du diagnostic différentiel.
- Tous les pays du bassin méditerranéen sont des zones d'endémie de la leishmaniose viscérale. Une extension de l'habitat des vecteurs (phlébotomes) et de la leishmaniose canine est décrite dans des pays non endémiques d'Europe du Nord.
- La période d'incubation de la leishmaniose viscérale est de 2–6 mois, voire de plusieurs années dans des cas isolés. Le traitement de choix est l'amphotéricine B liposomale.
- En l'absence de traitement, la leishmaniose viscérale est mortelle dans plus de 95% des cas.

## Références

- 1 Global Health Observatory, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>, World Health Organisation (2023)
- 2 Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1539–57.
- 3 Saravolatz LD, Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 2006;43(7):917–24
- 4 Magill AJ, et al. Visceral Leishmaniasis. In: Ryan ET, et al., editors. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases*, 10th ed. Elsevier; 2020. p.776–98.
- 5 Gradoni L, Lopez-Velez R and Mokni M. Manual on case management and surveillance of the leishmaniasis in the WHO European Region. WHO/Regional Office for Europe. 2017.
- 6 Le Rutte EA, van der Wilt LS, Bulstra CA, Nieboer D, Kontoroupi P, de Vlas SJ, Richardus JH. Incidence and geographical distribution of canine leishmaniasis in 2016–2017 in Spain and France. *Vet Parasitol Reg Stud Reports*. 2021 Jul;25:100613.
- 7 Maia C, Cardoso L. Spread of *Leishmania infantum* in Europe with dog travelling. *Vet Parasitol*. 2015;213(1–2):2–11.
- 8 Pagliano P, Carannante N, Gramiccia M, Ascione T, Stornaiuolo G, Gradoni L, et al. Visceral leishmaniasis causes fever and decompensation in patients with cirrhosis. *Gut*. 2007;56(6):893–4.