

PARTICULARITÉS DE LA LEISHMANIOSE VISCÉRALE DE L'ADULTE NON INFECTÉ PAR LE VIH EN TUNISIE

K. AOUN, H. KAAROUND, S. HAMZAOU, E. SIALA, C. KOOLI, S. TURKI, S. MRAD, A. BOURATBINE, H. BEN MAÏZ

Med Trop 2004; **64** : 160-162

RÉSUMÉ • Une augmentation du nombre de cas de leishmaniose viscérale de l'adulte est observée en Tunisie depuis quelques années ; ceci rapproche le profil épidémiologique de cette parasitose dans notre pays de ceux déjà rapportés dans d'autres pays méditerranéens. Cette augmentation intéresse principalement des sujets non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine mais présentant dans 56% des cas une pathologie associée. Les manifestations cliniques de la leishmaniose viscérale se caractérisent chez l'adulte, par rapport à la forme infantile, par l'inconstance de certains symptômes majeurs de la maladie comme la fièvre et la splénomégalie, ce qui rend le tableau clinique incomplet et le diagnostic peu évident. Les tests biologiques restent primordiaux pour la confirmation du diagnostic. Certains, bien que non spécifiques, semblent fort contributifs chez l'adulte comme l'hyper γ globulinémie retrouvée chez 94% des patients. Les techniques classiques de la sérologie peuvent par contre être prises à défaut, 18% de faux négatifs dans notre série, à cause probablement de l'état d'immunodépression dans lequel étaient certains patients.

MOTS-CLÉS • Leishmaniose viscérale - Adulte - *Leishmania infantum* - Tunisie.

PARTICULARITIES OF VISCERAL LEISHMANIASIS IN ADULTS NOT INFECTED BY HIV IN TUNISIA

ABSTRACT • The incidence of adult visceral leishmaniasis in Tunisia has increased in recent years. As a result the epidemiological profile of the disease in our country is now closer to those observed in other Mediterranean countries. Most of the increase involves adults not infected by human immunodeficiency virus (HIV) although 56% of patients presented concurrent disease. In comparison with pediatric visceral leishmaniasis, adult disease is characterized by inconsistency occurrence of some major symptoms such as fever and spleen enlargement. For this reason the clinical disease syndrome may be incomplete and diagnosis may be difficult. Laboratory tests are essential for definitive diagnosis. Although no test is specific, some findings are highly useful, e.g., elevated γ -globulins which was observed in 94% of patients in our series. Standard serology is less sensitive in adults with 18% of false negatives in our series probably as a result of immunodeficiency in some patients.

KEY WORDS • Visceral leishmaniasis - Adult - *Leishmania infantum* - Tunisia.

La leishmaniose viscérale (LV) est connue en Tunisie depuis 1904; elle y sévit sous sa forme méditerranéenne causée par l'espèce *Leishmania infantum* (1, 2). C'est une parasitose qui a toujours concerné, presque exclusivement les enfants de moins de 5 ans (1, 3, 4). Nous observons, cependant, depuis quelques années (5), comme c'est déjà le cas dans d'autres pays de la région (6-9), une augmentation du nombre d'adultes atteints qu'ils soient immunodéprimés ou

immunocompétents.

Si le tableau clinique de la LV est souvent complet et par conséquent le diagnostic facile chez l'enfant (3, 4); on est fréquemment confronté chez l'adulte à des présentations moins évocatrices retardant souvent le diagnostic et le traitement (5-7). A partir des données de 18 observations récentes d'adultes non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) atteints de LV, nous rapportons et discutons certaines difficultés rencontrées dans le diagnostic clinique et biologique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Patients étudiés

Notre série comporte 18 patients, 10 hommes et 8 femmes, atteints de LV confirmée par la mise en évidence de leishmanies chez 14 d'entre eux et par la sérologie chez les 4 restants. L'âge des patients varie de 17 à 72 ans avec une moyenne de 43 ans. Dix-sept des 18 patients sont originaires ou habitent dans le centre ou le nord du pays qui sont les zones d'endémie de la LV en Tunisie (1, 4, 10). Un seul

• Travail du Laboratoire de parasitologie (K.A., Médecin, Professeur agrégé en parasitologie; E.S., Médecin, Assistante hospitalo-universitaire; A.B., Médecin, Chef d'unité, Professeur agrégé) Institut Pasteur de Tunis, du Service de néphrologie et de médecine interne (H.K., Médecin, Assistante hospitalo-universitaire; S.T., Médecin, Professeur agrégé; H.B.M., Médecin, Chef de service, Professeur) et du Service de médecine interne B (C.K., Médecin spécialiste) Hôpital Charles Nicolle, Tunis et du Service de médecine interne (S.H., Médecin, Assistante hospitalo-universitaire; S.M., Médecin, Professeur) Hôpital Mongi Slim, la Marsa.

• Correspondance : K. AOUN, Laboratoire de Parasitologie, Institut Pasteur de Tunis, 13, Pl Pasteur BP 74. 1002 Tunis, Tunisie • Fax : +216 1 791 833 •

• E-mail : Karim.Aoun@fmt.rnu.tn •

• Article reçu le 20/10/2003, définitivement accepté le 18/05/2004.

patient provient du sud du pays où la LV est nettement plus rare. Tous nos patients sont non infectés par le VIH. Cependant, 10 présentaient une pathologie associée: insuffisance rénale 5 cas dont 3 hémodialysés, lupus érythémateux systémique 2 cas, diabète 2 cas et syndrome de Sjögren 1 cas. Quatre étaient sous corticothérapie. Le début de la symptomatologie au moment du diagnostic a varié de 45 jours à 9 mois.

Tests biologiques effectués

Tous les patients ont eu une numération de la formule sanguine (NFS), une évaluation de la vitesse de sédimentation (VS) et une électrophorèse des protéines. La recherche de leishmanies à l'examen direct et/ou en culture sur milieu NNN a été effectuée chez 16 patients; les prélèvements ont concerné la moelle osseuse par ponction sternale dans 14 cas, le sang veineux dans un cas et un ganglion hypertrophié dans un cas. Les sérums de 17 patients ont été testés par la technique d'immunofluorescence indirecte dont le seuil de positivité est la dilution de sérum au 1/100.

D'autres tests biologiques (dosages biochimiques, recherches bactériologiques et différentes sérologies de maladies infectieuses) ont été réalisés selon le contexte clinique et ont permis d'écarter d'autres diagnostics.

RÉSULTATS

Manifestations cliniques

Elles étaient très variables allant d'un seul signe clinique chez 3 patients (une fièvre isolée traînante chez le 1^{er}, une discrète splénomégalie à l'examen clinique chez le 2^e et une adénopathie cervicale isolée chez le 3^e), à un tableau clinique plus typique associant fièvre, amaigrissement, splénomégalie et hépatomégalie chez 4 autres patients. L'état général était relativement conservé chez 14 patients. Parmi les signes cliniques classiques de la LV, l'anémie, la fièvre et la splénomégalie ont été les plus fréquemment retrouvés respectivement chez 17, 15 et 10 patients. Une hépatomégalie plus ou moins importante a été notée chez 7 patients et des adénopathies chez 6. Enfin aucun état de surinfection intestinale ou broncho-pulmonaire n'a été noté.

Signes biologiques non spécifiques

L'augmentation des α globulines sériques était quasi constante observée chez 17 des 18 patients; elle a varié de 18,1 à 37,3 g/l. La NFS était aussi presque constamment perturbée. L'anémie a été observée chez 16 des 18 patients, atteignant chez 6 d'entre eux moins de 9 g d'hémoglobine par 100 ml. La leucopénie a été notée chez 9 patients alors qu'une hyperleucocytose a été observée chez 2. La thrombopénie était plus rare; les plaquettes étaient inférieures à 100000/mm³ chez 5 patients. La VS était accélérée chez 15 patients et supérieure à 100 à la première heure chez 7 d'entre eux.

Signes biologiques spécifiques

L'examen direct était positif sur les frottis de 12 médullogrammes et sur le seul frottis ganglionnaire. Les cultures ont été faites sur 8 prélèvements, elles étaient positives à 5 reprises dont celles sur le prélèvement sanguin.

Quatorze sérums des 17 testés se sont révélés positifs. La sérologie a ainsi permis de retenir le diagnostic chez les 2 malades chez lesquels la recherche directe des leishmanies n'a pu être faite et chez les 2 patients dont la moelle osseuse était négative aussi bien à l'examen direct qu'en culture. Les titres sérologiques de ces patients étaient franchement positifs respectivement au 1/200, 1/400 et 1/800 pour 2 malades.

DISCUSSION

Bien qu'en Tunisie, l'incidence annuelle de la LV ne dépasse pas les 150 cas, cette parasitose constitue une préoccupation de santé publique, à cause de la croissance de son incidence, de l'extension de son aire de distribution géographique et de son coût spécifique élevé (1, 10). Nous constatons, de plus, ces dernières années une augmentation significative du nombre de cas de l'adulte (5, 10). En effet, la proportion des cas non infantiles avoisine depuis l'an 2000 les 10% alors qu'elle ne dépassait jusque là qu'exceptionnellement les 3%, soit un maximum de 2 à 3 cas/an (1, 3, 10). Notre série actuelle, comportant 18 cas diagnostiqués en moins de 4 ans dans seulement quelques services hospitaliers de la région de Tunis, confirme la tendance. Cette nouvelle situation épidémiologique, déjà connue dans les pays nord méditerranéens (6, 7, 8, 9), est probablement en rapport avec la multiplication des facteurs d'immunodépression qu'ils soient infectieux comme le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), iatrogènes induits par des traitements immunosuppresseurs consécutifs à une pathologie sous-jacente (5, 6, 13). En Tunisie, le sida semble très peu intervenir; en effet, aucun de nos patients n'est infecté par le VIH et les quelques cas rapportés de co-infection VIH-LV restent très rares dans notre pays malgré un dépistage actif. Cependant, 10 de nos patients, soit 56% contre 63% dans une série française de Quilici (6), présentaient une pathologie associée et 4 d'entre eux étaient sous corticoïdes. Ces facteurs de perturbation de la réponse immunitaire peuvent expliquer la survenue de la LV chez ces 10 patients (6, 7, 13), le parasite en cause *L. infantum* étant reconnu opportuniste (8, 14). L'absence de facteurs fragilisants chez les 8 autres patients pose un problème étiopathogénique (6, 9). La maladie pourrait alors être en rapport avec la sélection de souches parasitaires virulentes ou l'existence de discrets déficits de l'immunité cellulaire non mis en évidence par nos investigations (13, 14). D'autre part, la diminution de la pression de transmission dans les villes pourrait être à l'origine d'un retard de l'immunisation vis à vis du parasite et donc d'un décalage de l'âge d'apparition de la maladie (15).

Une des principales particularités de la LV de l'adulte par rapport à la forme de l'enfant semble son tableau clinique souvent pauci-symptomatique rendant moins évident le dia-

gnostic (6-8). C'est ainsi que les 2 signes majeurs de la maladie à savoir la fièvre et la splénomégalie, pratiquement constants dans la forme infantile (3, 4, 8), ont manqué respectivement chez 3 et 8 patients. De plus, la splénomégalie, quand elle existe, est souvent modérée et parfois à peine palpable alors qu'elle est dans plus de 80 % des cas, volumineuse, dépassant l'ombilic chez l'enfant (3, 4). L'anémie, clinique et/ou biologique, a été le signe le plus fréquent; elle était chez certains de nos patients d'interprétation délicate car pouvant être rattachée à d'autres origines comme une carence en fer ou une insuffisance rénale. Elle a été aussi, relativement modérée; en effet, seuls 28 % de nos patients contre plus de 90 % dans les séries infantiles (3, 4), avaient une hémoglobine inférieure à 9 g/100 ml (3, 4).

Contrairement au tableau infantile, une altération importante de l'état général avec amaigrissement considérable n'a été notée que chez 4 patients alors que les surinfections bactériennes broncho-pulmonaires ou intestinales n'ont pas été observées (4, 10, 20). Ces particularités cliniques de la LV de l'adulte, rapportées aussi dans d'autres séries méditerranéennes (6, 7), nous ont, chez les patients concernés, conduit à discuter d'autres diagnostics en particulier les hémopathies, la tuberculose extra-pulmonaire, la brucellose et la fièvre typhoïde. Devant les données parfois insuffisantes du tableau clinique, les explorations biologiques prennent une place de choix dans la démarche diagnostique. Elles peuvent révéler des signes non spécifiques qui renforcent les suspicions diagnostiques et/ou spécifiques, parasitologiques et sérologiques, qui confirment la maladie. L'hyperglobulinémie, plus fréquente que chez l'enfant (3, 4), a été très contributive au diagnostic particulièrement dans certains contextes cliniques. L'accélération de la VS, la leucopénie et la thrombopénie étaient inconstantes bien qu'à des proportions et des chiffres proches de ceux observés chez l'enfant (3, 4).

Concernant les tests biologiques spécifiques, la mise en évidence du parasite à l'examen direct ou en culture dans les liquides biologiques a permis de retenir le diagnostic chez 14 des 16 malades qui en ont bénéficié, soit une sensibilité de 88% comparable à celle rapportée dans la littérature (4, 8, 12). Pour les 2 patients dont la moelle osseuse s'est révélée négative et les 2 autres chez lesquels les recherches directes n'ont pu être faites, le diagnostic de LV a été retenu sur les résultats de la sérologie. Il faut préciser cependant, que 3 parmi les 17 patients testés en sérologie, soit une proportion supérieure à celle habituellement observée dans les séries infantiles (4), étaient négatifs. Ceci est habituel (4, 6, 8, 12), particulièrement quand les patients sont profondément débilisés ou immunodéprimés (13), dans deux de nos observations, l'un sous corticoïdes au long cours et l'autre insuffisant rénal chronique. Chez ce type de patients, l'apport de techniques plus sensibles comme l'immuno-empreinte serait indéniable (8).

La nouvelle situation épidémiologique de la LV en Tunisie, ainsi que certaines difficultés cliniques et biologiques du diagnostic chez l'adulte, doivent renforcer la vigilance vis à vis de ce diagnostic particulièrement chez les patients présentant des facteurs d'immunodépression. L'introduction de techniques biologiques récentes comme la PCR et l'immuno-empreinte permettrait d'améliorer le dépistage de cette maladie.

Remerciements • Les auteurs remercient vivement les Drs Hafsia, Ben Romdhane, Harrat, Aissaoui et Gastli pour leur collaboration.

RÉFÉRENCES

- 1 - BOURATBINE A, AOUN K, CHAHED MD, BEN ISMAIL R. Données épidémiologiques sur la leishmaniose viscérale infantile en Tunisie en 1993. *Med Mal Infect* 1998; **28** : 446-447.
- 2 - AOUN K, BOURATBINE A, HARRAT Z *et Coll* - Profil particulier des zymodèmes de *Leishmania infantum* causant la leishmaniose viscérale en Tunisie. *Bull Soc Pathol Exot* 2001; **94** : 375-377.
- 3 - KHALDI F, ACHOURI E, GHARBIA *et Coll* - Leishmaniose viscérale de l'enfant. Etude des cas hospitalisés de 1974 à 1988 à l'hôpital d'enfants de Tunis. *Med Trop* 1991; **51** : 143-148.
- 4 - ABDELMOULA MS, MHAMDI Z, AMRI F *et Coll* - La leishmaniose viscérale chez l'enfant. *Maghreb Medical* 2003; **23** : 40-42.
- 5 - AOUN K, KOOLI C, BOURATBINE A *et Coll* - Aspects épidémiologiques et cliniques de la leishmaniose viscérale de l'adulte en Tunisie. *Med Mal Infect* 2002; **32** : 387-392.
- 6 - QUILICI M, DUNAN S, MARY C - La leishmaniose viscérale méditerranéenne dans le sud-est de la France. *Sem Hop Paris* 1989; **65** : 2155-2161.
- 7 - CASCIO A, GRADONI L, SCARLATA F *et Coll* - Epidemiologic surveillance of visceral leishmaniasis in Sicily, Italy. *Am J Trop Med Hyg* 1997; **57** : 75-78.
- 8 - DEDET JP - Les leishmanioses : actualités. *Press Med* 2000; **29** : 1019-1026.
- 9 - GRADONI L, PIZZUTTI R, SCALONE A *et Coll* - Recrudescence of visceral leishmaniasis unrelated to HIV infection in the Campania region. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; **90** : 234-235.
- 10 - Direction des soins de santé de base-Bulletins épidémiologiques du ministère de la santé publique (Tunisie) 2000, 2001, 2002.
- 11 - MINODIER P, PIARROUX R, GARNIER JM, UNAL D - Leishmaniose viscérale méditerranéenne : physiopathologie. *Press Med* 1999; **28** : 33-39.
- 12 - PEARSON RD, DE QUEIROZ SOUZA A. Clinical spectrum of leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1995; **22** : 1-13.
- 13 - LOUZIR H, DELLAGI K. Les leishmanioses: un modèle d'étude des interactions hôte-parasite; implication pour la maladie humaine. *Ann Inst Pasteur* 1999; **10** : 67-80.
- 14 - GARIN YJF, SULHAIA A, PRATLONG F *et Coll* - Virulence of *Leishmania infantum* is expressed as a clonal and dominant genotype in experimental infections. *Infect Immun* 2001; **69** : 7365-73.
- 15 - BETTINI S, MAROLI M, GRADONI L - Leishmaniasis in Tuscany (Italy): An analysis of all recorded human cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1981; **75** : 338-344.