

Leucémie myéloïde chronique associée à une leishmaniose viscérale : à propos d'un cas

Houda ELASRI^{1,2*}, Safaa RIFAI^{1,2}, Imane TLAMÇANI^{1,2}, Moncef AMRANI HASSANI^{1,2}

¹ Service d'hématologie, laboratoire central d'analyses médicales, centre hospitalier universitaire HASSAN II, Fès

² Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc

Résumé :

La leishmaniose viscérale (LV) est une maladie à transmission vectorielle causée par un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*. Habituellement rare chez l'adulte, sa survenue est généralement opportuniste, liée à des états d'immunodépression qu'ils soient secondaires à une infection par le VIH ou en rapport avec des cancers, des hémopathies ou des traitements immunosuppresseurs. Nous rapportons à travers cette observation l'histoire d'une patiente suivie pour LMC sous nilotinib qui a présenté une pancytopenie justifiant un arrêt du traitement. L'hémoglobine était à 7g/dL, la leucopénie à 450/mm³ avec PNN à 250/mm³ et une thrombopénie à 22000/mm avec absence de blastes circulants au frottis sanguin. Un myélogramme a objectivé une bonne maîtrise de la LMC avec de rares corps de leishman. Le diagnostic de leishmaniose n'a pas été anticipé, mais vu la persistance de la pancytopenie malgré l'arrêt du traitement, le diagnostic de LV a été retenu et la patiente a été mise sous amphotéricine B après résistance à l'antimoniote de méglumine. Ce cas souligne l'importance d'une gestion attentive des patients atteints de LMC au cours du traitement, avec la formulation de différentes hypothèses sur des situations courantes dans le but d'augmenter les chances d'élucider le diagnostic étiologique.

Mots clés : leishmaniose viscérale, leucémie myéloïde chronique, infection opportuniste, immunodépression.

Abstract:

Visceral leishmaniasis (VL) is a vector-borne disease caused by a flagellated protozoan of the genus *Leishmania*. Usually rare in adults, its occurrence is generally opportunistic, related to states of immunodepression whether secondary to HIV infection or related to cancer, hematology or immunosuppressive treatments. We report in this case the history of a patient treated for CML with nilotinib who presented a pancytopenia justifying the discontinuation of the treatment. Hemoglobin was 7g/dL, leukopenia 450/mm³ with PNN 250/mm³ and thrombocytopenia 22000/mm with no circulating blasts on blood smear. A myelogram showed good control of CML with rare leishman's bodies. The diagnosis of leishmaniasis was not anticipated, but given the persistence of pancytopenia despite the discontinuation of treatment, the diagnosis of VL was retained and the patient was put on amphotericin B after resistance to meglumine antimoniate. This case highlights the importance of careful management of CML patients during treatment, with the formulation of different hypotheses on common situations in order to increase the chances of elucidating the etiologic diagnosis.

Key words: visceral leishmaniasis, chronic myeloid leukemia, opportunistic infection, immunodepression.

Date of Submission: 07-05-2022

Date of Acceptance: 22-05-2022

I. Introduction :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un néoplasme myéloprolifératif clonal qui touche la cellule souche pluripotente. Le chromosome de Philadelphie (Ph+), qui est formé par la translocation et la fusion des bras longs des chromosomes 9 et 22, constitue la caractéristique cytogénétique de la LMC. Une étape critique dans la recherche sur la LMC a été la démonstration que cette translocation-fusion a abouti à la formation du transcrite de fusion chimérique BCRABL1 qui code pour la tyrosine kinase constitutivement active. La découverte que BCR-ABL1 joue un rôle central dans la pathogenèse de la LMC a ouvert la voie à l'élaboration de stratégies thérapeutiques visant spécifiquement à inhiber cette kinase et ses signaux en aval. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase tels que l'imatinib sont capables de supprimer le clone BCR-ABL+ et d'induire une rémission moléculaire [1].

La leishmaniose est une anthroponose causée par un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*. Il s'agit d'une maladie vectorielle transmise par la piqûre d'un insecte diptère hématophage de 2 à 4mm de long :

le phlébotome femelle. *Leishmania infantum* est habituellement responsable de la leishmaniose viscérale au niveau du pourtour méditerranéen. Il est estimé que près de 500 000 nouveaux cas de leishmanioses viscérales (LV) sont observés par an dans le monde [2]. C'est une maladie principalement infantile. Sa survenue chez l'adulte est liée à l'infection par le VIH, mais peut se voir aussi dans de nouvelles populations immunodéprimées, notamment les transplantés d'organes solides, au cours des maladies inflammatoires chroniques, des connectivites, et des traitements immunosuppresseurs. La présentation clinique peut être atypique chez les personnes immunodéprimées, elle peut facilement être mal diagnostiquée ou prise pour une poussée de la maladie sous-jacente [3]. Nous rapportons à travers cette observation le cas d'une patiente suivie pour LMC sous traitement chez qui le diagnostic d'une leishmaniose viscérale a été posé suite à une suspicion de rechute ou d'une résistance thérapeutique.

II. Observation :

Il s'agit d'une patiente âgée de 48ans, originaire de Taounate, suivie pour LMC à chromosome Philadelphie positif, mise sous traitement à base d'imatinib avec intolérance digestive et hématologique à type d'aplasie médullaire répétitive, obligeant des arrêts et des réductions des doses sans réponse cytogénétique, puis passage à l'association imatinib - interféron pégylée avec transcrite BCR-ABL à 10% ensuite passage à nilotinib avec une bonne tolérance et observance.

Un mois plus tard, la patiente a consulté aux urgences devant un tableau de douleurs abdominales associées à des vomissements post prandiaux, ainsi qu'un syndrome anémique et une toux productive avec expectorations purulentes, le tout évoluant dans un contexte de fièvre et frissons. A l'examen clinique, la patiente présentait une pâleur, avec une sensibilité abdominale diffuse et des râles ronflants. La patiente a été mise sous antibiothérapie probabiliste à base d'amoxicilline-acide clavulanique. En l'absence d'amélioration clinique, la patiente a été hospitalisée et a bénéficié d'une numération formule sanguine (NFS) objectivant une anémie normochrome normocytaire arégénérative à 7g/dL, une leucopénie à 450/mm³ avec PNN à 250/mm³ et une thrombopénie à 22000/mm³ avec absence de blastes circulants au frottis sanguin. La patiente a bénéficié ensuite d'une transfusion par culots globulaires et plaquettaires avec passage à la tazocilline sans amélioration de la NFS d'où la décision d'arrêter la chimiothérapie et faire une ponction sternale. L'étude du frottis médullaire a objectivé une moelle hypocellulaire avec une hyperplasie érythroblastique et une maturation granuleuse normale, et présence de rares corps de leishman en extra-cellulaire sous la forme amastigote (figure 1). Vu l'absence de signes évocateur d'une leishmaniose (notamment l'hépto-splénomégalie), et l'amélioration clinique sous antibiothérapie (disparition de la fièvre), le traitement par nilotinib a été repris et la patiente est sortie avec contrôle de la NFS une semaine plus tard. Devant la persistance de la pancytopenie et l'installation d'un syndrome infectieux (sueurs nocturnes) et hémorragique (réctorragies), le nilotinib a été arrêté avec réalisation d'une échographie abdominale objectivant une splénomégalie à 15cm. Le diagnostic de leishmaniose viscérale a été évoqué devant la splénomégalie fébrile et un traitement par l'antimoniote de méglumine a été démarré. Un myélogramme de contrôle a été réalisé après 3 semaines avait objectivé une moelle hypercellulaire infiltrée de corps de leishman en extra-cellulaire sous la forme amastigote avec des blastes à 1%. La patiente a été ré-hospitalisée pour démarrer un traitement à base d'amphotéricine B devant l'absence de réponse à l'antimoniote de méglumine. Cependant, le traitement n'a pas été administré par manque de moyens.

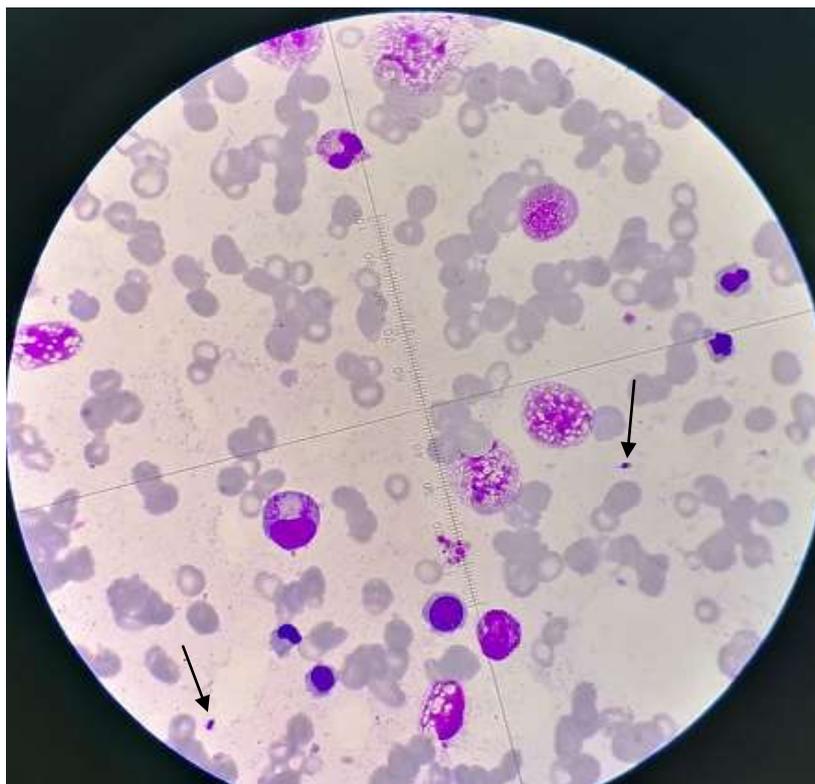


Figure 1 : Frottis médullaire coloré au MGG montrant la présence de corps de leishman sous forme amastigote en extra cellulaire au myélogramme ($\times 100$) (Laboratoire d'hématologie CHU Hassan II Fès)

III. Discussion :

La LV est reconnue comme étant une infection opportuniste grave dans les zones endémiques. Chez les hôtes immunodéprimés, elle peut être asymptomatique, souvent sans splénomégalie, et peut être présente dans une localisation inhabituelle et suivre une évolution sévère et réfractaire avec de fréquentes rechutes. L'implication du système hématologique au cours de la leishmaniose viscérale sous forme de modifications de la moelle osseuse et du sang périphérique se manifeste classiquement par une pancytopenie avec une anémie normochrome normocytaire, le plus souvent avec des taux d'hémoglobine de 7 à 10 g/dl, une leuconéutropénie et une thrombopénie qui s'installe généralement après une longue période de la maladie. Le diagnostic de certitude reste la mise en évidence du parasite sur le frottis médullaire.

Les infections opportunistes au cours des hémopathies sont causées par une altération de la phagocytose (principalement la neutropénie), la production déficiente d'anticorps circulants (immunité humorale), d'une immunité cellulaire déficiente, ou d'une combinaison de ces défauts [4].

Dans le cas que nous venons de décrire, le traitement par nilotinib et l'infection concomitante par leishmania ont joué un rôle dans les cytopénies observées. Le nilotinib est une molécule approuvée pour le traitement des patients atteints de LMC et porteurs du gène BCR-ABL. Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase, comme l'imatinib, mais qui est 30 fois plus efficace avec une meilleure tolérance. Les effets indésirables les plus fréquents sont : toxicité hématologique sous forme de myélosuppression, thrombopénie, neutropénie, anémie, épanchement pleural et péricardique, insuffisance cardiaque congestive, hémorragie gastro-intestinale et hémorragie cérébrale [5].

Chez notre patiente, vu l'absence d'une splénomégalie palpable, le diagnostic de leishmaniose n'a pas été anticipé. La pancytopenie a été considérée comme un effet indésirable du traitement ou une manifestation d'une rechute de la maladie, et le traitement a été arrêté. Lorsque la fièvre avait régressé sous antibiothérapie et avec l'absence de blastes circulants, la chimiothérapie a été reprise et la patiente a rechuté sa symptomatologie. Le syndrome infectieux a récidivé avec installation d'un syndrome hémorragique et persistance de la pancytopenie. Une échographie abdominale avait confirmé la présence d'une splénomégalie. Le diagnostic de LV a donc été envisagé, d'autant plus que la patiente provenait d'une zone endémique, et un traitement a été mis en route.

Quixada et al. a rapporté en 2016 un cas similaire. Il s'agissait d'un agriculteur de 29 ans, de race blanche, atteint d'une LMC mis sous imatinib qui a développé une importante pancytopenie, conduisant à l'arrêt du traitement. L'hypothèse d'un événement indésirable ou d'une résistance secondaire au traitement, avec une progression ultérieure vers une maladie avancée, a été initialement soulevée. Un myélogramme a été réalisé

montrant une rémission complète de la LMC et de nombreux corps de Leishman sous la forme amastigote dans les macrophages. L'association LMC/LV a donc été démontrée et le patient a été mis initialement sous antimoniate de méglumine puis sous amphotéricine B suite à une cardiotoxicité [1].

D'autres études ont également rapporté l'association entre la LV et les hémopathies malignes, plus particulièrement la LMC. La difficulté se pose essentiellement devant la similarité des symptômes, notamment l'hépatosplénomégalie, la fièvre et les cytopénies, de plus que des cas de LV ont été notés en dehors des zones d'endémie.

Sah SP et al. a décrit le cas d'un patient de 51 ans qui a présenté une fièvre intermittente, une perte de poids avec à l'examen une pâleur modérée et une hépatosplénomégalie. Un diagnostic clinique initial de LV a été posé même si le patient ne provenait pas d'une région endémique. Le bilan a objectivé une hémoglobine à 7 g/dl et des leucocytes à 320 000/mm³. Le myélogramme a montré une moelle hyper-cellulaire avec une hyperplasie myéloïde marquée et une myélémie étagée, les blastes constituaient 22 % (y compris les promyélocytes) de toutes les cellules. Des corps de Leishman étaient visibles au niveau extracellulaire. Un diagnostic de leucémie myéloïde chronique en phase accélérée avec LV a été posé [4].

IV. Conclusion :

Ce cas souligne l'importance d'une gestion attentive des patients atteints de LMC au cours du traitement, avec la formulation de différentes hypothèses sur des situations courantes dans le but d'augmenter les chances d'élucider le diagnostic étiologique. Le contexte social doit toujours être pris en compte. Il faut toujours essayer d'expliquer les conditions cliniques en considérant une seule maladie sans méconnaître la possibilité d'une pathologie associée.

Références :

- [1]. Quixada, A., Filho, P.A.M., Filho, T.P.A., Duarte F.B, Moreira-Nunes C.A, Lemes R.P.G. Pancytopenia during tyrosine kinase inhibitor treatment – coexistence of chronic myeloid leukemia and visceral leishmaniasis: a case report. *J Med Case Reports* 10, 207 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0978-4>
- [2]. J.-P. Gangneux, S. Belaz, F. Robert-Gangneux. Mise au point et actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne. *Journal des Antiinfectieux* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2014.12.005>
- [3]. J. van Griensven, E. Carrillo, R. López-Vélez, L. Lynen, J. Moreno, Leishmaniasis in immunosuppressed individuals, *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 20, Issue 4, 2014, Pages 286-299, <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12556>
- [4]. SP Sah, S Rijal, PP Bhadani, S Rani, S Koirala. Visceral leishmaniasis in two cases of leukemia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002; 33(1): 25–7.
- [5]. Pendovska, M., Naumovska, Z., Panovska et al. Monitoring the safety of nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin* (2019).

Houda ELASRI, et. al. "Leucémie myéloïde chronique associée à une leishmaniose viscérale : à propos d'un cas." *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 17(3), (2022): pp. 37-40.