

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 025/12

LA LEISHMANIOSE VISCERALE ATYPIQUE ET GRAVE DE L'ENFANT (A propos de 80 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/03/2012

PAR

Mr. IBRAHIM OUALID

Né le 27 Aout 1985 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Leishmaniose viscérale - Enfant - Atypique - Grave
Facteurs de risque - Décès

JURY

- | | |
|-------------------------------------|-------------------------|
| M. HIDA MOUSTAPHA..... | PRESIDENT ET RAPPORTEUR |
| Professeur de Pédiatrie | |
| M. BOUHARROU ABDELHAK..... | } JUGES |
| Professeur de Pédiatrie | |
| M. NEJJARI CHAKIB..... | |
| Professeur d'Epidémiologie clinique | |
| M. ATMANI SAMIR..... | |
| Professeur de Pédiatrie | |
| Mme. CHAOUKI SANA..... | |
| Professeur agrégé de Pédiatrie | |
| Mme. ABOURAZZAK SANA..... | MEMBRE ASSOCIE |
| Professeur Assistant de Pédiatrie | |

SOMMAIRE

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 10 |
| MATERIEL ET METHODE | 12 |
| I- Matériel d'étude :..... | 13 |
| II- Méthode d'étude :..... | 13 |
| III- Critères d'inclusion :..... | 13 |
| IV- Description de la fiche d'exploitation :..... | 15 |
| RESULTATS | 19 |
| I- Les observations :..... | 20 |
| II- Etude descriptive : | 41 |
| 1. Le profil épidémiologique :..... | 41 |
| A. Incidence :..... | 41 |
| B. Âge :..... | 43 |
| C. Sexe : | 44 |
| D. Origine :..... | 45 |
| E. Niveau socio-économique : | 45 |
| 2. Le profil clinique : | 46 |
| A. Les antécédents :..... | 46 |
| B. Le délai de consultation :..... | 46 |
| C. Le motif de consultation : | 47 |
| D. Les signes cliniques à l'admission :..... | 48 |
| a) Les signes généraux : | 48 |
| b) Les signes fonctionnels :..... | 48 |
| c) Les signes physiques :..... | 51 |
| 3. Le profil biologique : | 52 |
| A. Hémogramme :..... | 52 |
| B. Les marqueurs de l'inflammation :..... | 53 |
| a) Vitesse de sédimentation : | 53 |

| | |
|--|----|
| b) CRP : | 54 |
| C Electrophorèse des protéines et taux de protides : | 55 |
| D. Examens de confirmation : | 55 |
| a) Médullogramme : | 55 |
| b) Sérologie : | 55 |
| E. Bilan du syndrome d'activation Macrophagique : | 55 |
| 4. Le profil radiologique : | 57 |
| A. Radio de thorax : | 57 |
| B. Echographie abdominale : | 57 |
| 5. Electrocardiogramme : | 58 |
| 6. Le profil thérapeutique : | 58 |
| A. Le traitement spécifique : | 58 |
| B. Le traitement adjuvant : | 59 |
| 7. Le profil évolutif : | 60 |
| 8. Classification finale : | 63 |
| A. Les formes atypiques : | 63 |
| B. Les formes graves : | 63 |
| III- Etude analytique : | 64 |
| DISCUSSION ET COMMENTAIRES : | 88 |
| I- Epidémiologie | 89 |
| 1. Incidence : | 89 |
| 2. Âge : | 90 |
| 3. Genre : | 91 |
| 4. Origine : | 91 |
| II- Etude clinique : | 93 |
| 1. Les formes atypiques : | 93 |
| 2. Les formes graves : | 99 |

| | |
|--|-----|
| III- Etude paraclinique : | 104 |
| 1. Biologie :..... | 104 |
| 2. Radiologie :..... | 111 |
| 3. ECG :..... | 111 |
| IV- Prise en charge thérapeutique :..... | 112 |
| 1. Traitement spécifique :..... | 112 |
| 2. Traitement adjuvant :..... | 114 |
| 3. Traitement prophylactique :..... | 115 |
| 4. Vaccination : | 115 |
| V- L'évolution : | 116 |
| VI- Score de pronostic :..... | 118 |
| CONCLUSION | 119 |
| RECOMMANDATIONS | 121 |
| RESUME | 124 |
| BIBLIOGRAPHIE | 130 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|------------|--|
| ↑Abdo | : Distension abdominale |
| ↑γgl | : Hypergammaglobulinémie |
| ACM | : Analyse des correspondances multiples |
| ADP | : Adénopathies |
| AEG | : Altération de l'état général |
| AMG | : Amaigrissement |
| AMOXI-CLAV | : Amoxicilline-acide clavulanique |
| ATB | : Antibiotiques |
| ATCD | : Antécédents |
| B. Sd.A.M | : Bilan du syndrome d'activation macrophagique |
| C3G | : Céphalosporines de 3ème génération |
| CG | : Culots globulaires |
| CHU | : Centre hospitalier universitaire |
| CRP | : Protéine C réactive |
| DS | : Déviations standard |
| ECG | : Electrocardiogramme |
| EPP | : Electrophorèse des protéines |
| F | : Féminin |
| FC | : Fréquence cardiaque |
| FR | : Fréquence respiratoire |
| GB | : Globules blancs |
| HB | : Hémoglobine |
| HGIE DIG | : Hémorragie digestive |
| HGIE | : Hémorragie |
| HMG | : Hépatomégalie |
| HSMG | : Hépatosplénomégalie |

| | |
|-----------|---|
| Hypo albu | : Hypoalbuminémie |
| IM | : Intramusculaire |
| LDH | : Lactate déshydrogénase |
| LV | : Leishmaniose viscérale |
| LVI | : Leishmaniose viscérale infantile |
| LYMPH | : Lymphocytes |
| M | : Masculin |
| NF | : Non fait |
| NFS | : Numération de la formule sanguine |
| Nfs | : Nerfs |
| OMS | : Organisation Mondiale de la Santé |
| PLQ | : Plaquettes |
| PNN | : Polynucléaires neutrophiles |
| RAS | : Rien à signaler |
| SAM | : Syndrome d'activation macrophagique |
| Sd | : Syndrome |
| SDRÂ | : Syndrome de détresse respiratoire aigue |
| SMG | : Splénomégalie |
| Sx DIG | : Signes digestifs |
| SX NEURO | : Signes neurologiques |
| Sx RESP | : Signes respiratoires |
| SX | : Signes |
| T° | : Température |
| TA | : Tension artérielle |
| TP | : Taux de prothrombine |
| VIT K | : Vitamine K |
| VS | : Vitesse de sédimentation |

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Pourcentages des cas atypiques et graves de 2006 à 2011.
- Tableau 2 : Nombre total des cas en fonction des tranches d'âge.
- Tableau 3 : Répartition des cas selon les tranches du délai de consultation.
- Tableau 4 : Les signes généraux retrouvés chez les cas étudiés.
- Tableau 5 : Les signes atypiques et graves rapportés par les patients.
- Tableau 6 : Les signes physiques rencontrés chez les malades.
- Tableau 7 : Les anomalies de l'hémogramme.
- Tableau 8 : Les résultats de la CRP dans notre étude.
- Tableau 9 : Le bilan du syndrome d'activation macrophagique chez les sujets atteints.
- Tableau 10 : Les thérapeutiques adjuvantes dans notre série.
- Tableau 11 : Les patients atteints du S.A.M.
- Tableau 12 : Les patients décédés dans notre série.
- Tableau 13 : Les formes graves de la L.V dans notre étude.
- Tableau 14 : Répartition des cas selon les formes de L.V (2006-2011) .
- Tableau 15 : Regroupement des cas selon les saisons.
- Tableau 16 : Test Chi 2 des variables influençant l'évolution de la L.V vers sa forme atypique.
- Tableau 17 : Test Chi 2 des variables influençant l'évolution de la L.V vers sa forme grave.
- Tableau 18 : Test Chi 2 des variables influençant l'évolution de la L.V vers le SAM.
- Tableau 19 : Test Chi 2 des variables influençant l'évolution de la L.V vers sa forme mortelle.
- Tableau 20 : Score de sévérité de la L.V.
- Tableau 21 : Incidence du S.A.M au sein du CHU durant 3 périodes d'étude.
- Tableau 22 : Les facteurs de risques de la mortalité liée à la L.V selon les études.
- Tableau 23 : Les anomalies hémato-biochimiques selon les différentes études.

- Tableau 24 : Les résultats du myélogramme selon les différentes études.
- Tableau 25 : Incidence de l'antibiothérapie et de la Transfusion selon les séries.
- Tableau 26 : Les modalités évolutives selon les différentes études.
- Tableau 27 : Le score de sévérité de L.V selon deux études.

LISTE DES GRAPHIQUES

- Figure 1 : Nombre total des cas de L.V atypique et grave selon les mois entre 2006 et 2011.
- Figure 2 : Regroupement des cas selon les saisons.
- Figure 3 : Répartition des malades par effectifs et en pourcentage selon le genre.
- Figure 4 : Répartition des cas atypiques et graves selon les régions de provenance.
- Figure 5 : Les motifs de consultation en pourcentage %.
- Figure 6 : Les associations des anomalies de l'hémogramme en pourcentage %.
- Figure 7 : Variations des valeurs de la VS à la 1ère heure.
- Figure 8 : Résultats de l'échographie abdominale selon les cas.
- Figure 9 : Les variations de l'évolution en pourcentage %.
- Figure 10 : Les signes d'atypie classés par ordre d'importance.
- Figure 11 : Répartition des malades selon les tranches d'âges.
- Figure 12 : Répartition des cas des 3 formes de L.V durant la période d'étude.
- Figure 13 : Courbes des tendances des dynamiques évolutives des 3 formes de LV.
- Figure 14 : Analyse des correspondances multiples (ACM).
- Figure 15 : Tranches d'âges moyens établies à partir des travaux cités ci-dessus.
- Figure 16 : Les résultats de la sérologie selon les études.

INTRODUCTION

Les leishmanioses sont des infections parasitaires communes à l'homme et à certains animaux. Elles sont caractérisées par leur extrême diversité (leishmanioses viscérales, cutanées, cutanéomuqueuses) et leur répartition mondiale. La forme viscérale ou kala-azar est la plus grave. Elle touche particulièrement le bassin méditerranéen et le Maghreb et son incidence est croissante, posant un problème majeur de santé publique.

Au Maroc, la leishmaniose viscérale infantile (L.V.I) sévit sous forme endémique notamment dans la région de Fès. Elle est en outre responsable d'une morbidité importante. Les pédiatres praticiens du service de pédiatrie de Fès ont été constatés aussi que ses formes sont devenues de plus en plus atypiques et graves, ce qui ne va pas en parallèle avec les moyens de dépistage et de prophylaxie classiques entrepris. Cela supposerait la mise en question du patient par sa réponse immunitaire et/ou la virulence du parasite.

En effet, pour mieux comprendre les conditions faisant évoluer cette maladie vers ses formes atypiques et graves, néfastes pour la santé des enfants, nous avons réalisé une étude rétrospective exhaustive des cas de leishmaniose viscérale (L.V) colligés au service de Pédiatrie au CHU Hassan II de Fès.

Les objectifs spécifiques visés dans ce cadre sont:

- Ø Estimer la fréquence des formes atypiques et graves par rapport à la leishmaniose viscérale en générale.
- Ø Décrire les tableaux cliniques, paracliniques et thérapeutiques des formes atypiques et graves.
- Ø Déduire les facteurs pronostiques pour une évolution grave de la maladie.

MATERIEL ET METHODE

I- Matériel d'étude

La présente étude porte sur 107 cas de Leishmaniose Viscérale colligés au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de six ans entre janvier 2006 et décembre 2011. Il est à noter que le CHU de Fès, à l'instar des autres hopitaux universitaires, reçoit des pathologies ayant un caractère atypique, grave et urgent. Le recours à cette institution émane de son référentiel scientifique et son efficacité.

II- Méthode d'étude

On a revu de façon rétrospective les dossiers de Leishmaniose Viscérale archivés entre janvier 2006 et décembre 2011. Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives de chaque patient ont été analysées en se basant sur une fiche d'exploitation incluant plusieurs renseignements et une analyse statistique par deux outils à savoir le test CHI 2 et l'analyse des correspondances multiples (ACM). Ces deux tests trouvent leurs conditions d'application dans ce contexte car il s'agit de données purement qualitatives de distribution normale.

III- Critères d'inclusion

Etant intéressés par la forme atypique et grave de la L.V, 80 patients ont été retenus sur les 107 cas triés au départ. Les critères de leur inclusion sont comme suit :

Tout patient hospitalisé pour une L.V confirmé par un myélogramme et/ou une sérologie positive de leishmaniose et classée atypique [1,2], avec une distinction des formes dites graves [3,4] après l'évolution de la maladie selon les critères mentionnés dans le tableau suivant :

| Leishmaniose viscérale atypique [1,2] | Leishmaniose viscérale grave [3,4] |
|--|---|
| <p>Asymptomatique</p> <p>Congénitale</p> <p>Avec immunodépression :</p> <ul style="list-style-type: none"> ü Co-infection VIH ü Formes apyrétiques <p>Avec des signes viscéraux :</p> <ul style="list-style-type: none"> ü Digestifs ü Pulmonaires ü Hépatiques ü Rénaux <p>Avec localisation neurologique</p> | <p><i>Complicée par :</i></p> <p>Infections intercurrentes</p> <p>Hémorragies sévères</p> <p>Syndrome d'activation Macrophagique</p> <p>Décès</p> |

IV- Description de la fiche d'exploitation

1. Identité :

- Nom et Prénom :
- Date de naissance (âge) :
- Sexe :
- Origine :
- Ville de résidence :
- Durée d'hospitalisation :
- N° IP :
- Date d'hospitalisation :
- Tél :
- Adresse :
- Milieu : U R

2. Motif de consultation :

3. Délai de consultation :

4. Les Antécédents :

* Personnel :

- Déroulement de la grossesse :
Normal Anormal
- Suivi de grossesse : Oui Non
- Accouchement :
Voie basse Césarienne
- Allaitement :
Sein Artificiel Mixte
- Alimentation :
- Vaccination : Oui Non En cours
- Développement psychomoteur : Normal Retard
- Développement staturo-pondéral : Normal Retard
- Autres :

* Familiaux :

- Consanguinité : Positive Négative
- Cas similaires dans la famille

5. Clinique :

*Début :

- Date :
- Allure : Brutal Progressif

* Signes Fonctionnels :

| <u>Forme typique :</u> | <u>Formes atypiques :</u> | <u>Formes graves :</u> |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Fièvre : Oui Non Anarchique Régulière• Distension abdominale : Oui Non• Pâleur : Oui Non | <ul style="list-style-type: none">• Asymptomatique : Oui Non• Congénital : Oui Non• Avec immunodépression :<ul style="list-style-type: none">ü <u>Co-infection VIH :</u> P(+) N(-)ü <u>Formes apyrétiques :</u> Oui Non• Avec signes viscéraux :<ul style="list-style-type: none">ü <u>Signes digestifs :</u> - Nausée - Vomissements - Anorexie - Diarrhéeü <u>Signes hépatiques :</u> - Ictèreü <u>Signes rénaux:</u> - S^d œdémateuxü <u>Signes pulmonaires :</u> - Toux sèche• Avec d'autres localisations :<ul style="list-style-type: none">ü <u>Neurologiques :</u> - N^{fs} crâniens : N AN - Sensibilité : N AN | <ul style="list-style-type: none">• Syndrome d'activation Macrophagique :<ul style="list-style-type: none">ü <u>Signes généraux :</u> - Fièvre > 39°C : Oui Non - Frissons -Sueurs - Asthénie -Amaigrissement - AEGü <u>Signes pulmonaires :</u> - Toux - Dyspnée - SDRÂü <u>Signes digestifs :</u> - Hémorragie digestiveü <u>Signes cutanés :</u> - Ictère - Hématomeü <u>Troubles neurologiques :</u> - Conscience : N AN - Comportement: N AN• Infections intercurrentes :<ul style="list-style-type: none">ü <u>ORL</u>ü <u>Urinaires</u>• Hémorragies sévères :<ul style="list-style-type: none">ü <u>Gingivorragie</u>ü <u>Epistaxis</u>ü <u>Otorragies</u>• Décès |

8. Traitement :

- Glucantime :
 - ü Dose pleine
 - ü Dose progressive
 - ü Nombre de cure :
- Amphotéricine B
- Autres :
 - ü Corticothérapie
 - Dose :
 - Voie : Orale Bolus
 - Durée :
 - Indication :
 - ü ATB (infections intercurrentes)
 - C3G
 - Aminosides
 - Amoxi-clav
 - ü Antipyrétiques
 - ü Hydratation
 - ü Transfusion par CG (si anémie intense)

9. Evolution :

- Favorable
- Grave :
 - ü D'emblée
 - ü Au cours de l'hospitalisation :
 - Quand :
 - Par l'apparition :
 - * Fièvre
 - * Infections nosocomiales
 - * Hémorragies sévères
 - * Syndrome d'activation Macrophagique
 - * Troubles neurologiques
 - * Décès
 - Date :
 - Cause :
 - Au cours de l'hospitalisation :
 - Après la sortie de l'hôpital :

10. Classification finale :

- ü Typique
- ü Atypique
- ü GRAVE

RESULTATS

Tableau des observations

| N° de Série | Année | Délai de Consultation | Âge | Sexe | L'origine | Signes Cliniques | Signes Biologiques | Signes Radiologiques | Diagnostic de certitude | Traitement | Evolution | Classification Finale |
|-------------|--------------|-----------------------|---------|------|-----------|--|--|---|---|---|-----------|-----------------------|
| 1 | Janvier 2006 | 6 mois | 4 ans ½ | F | Boulmane | -Fièvre -↑ Abdo -AMG -Pâleur -Sx dig -Sx resp -SMG | -Hb : 4,7 -GB : 2900 -PNN : 672 -Pq : 88000 -VS : 140/152 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: Non fait -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr- 21jr -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 2 | Janvier 2006 | 7 mois | 1 an ½ | F | Tahla | -Fièvre -↑ Abdo -AMG -Pâleur -Sx resp -SMG -ADP -Œdèmes | -Hb : 8,4 -GB : 1800 -PNN : 198 -Pq : 42000 -VS : 60/ 110 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Augmentin -Spasfon -Cortancyl -Konakion -Ceftraixone -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 3 | Janvier 2006 | 4 mois | 9 ans | M | Taounate | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -Sx resp -Hgie -SMG -Poids : <-2DS | -Hb : 7,7 -GB : 1600 -PNN : 656 -Pq : 147000 -VS : 110/140 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1x/jr – 21jr -Ceftraixone -Genta -Paracétamol | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|------------|------------|--------|---|----------|--|--|---|--|---|-----------|----------|
| 4 | Mars 2006 | 2 mois 1/2 | 2 ans | M | Taounate | -Fièvre -AMG -Pâleur -Sx resp -SMG -HMG -ADP -Asthénie | -Hb : 9,3 -GB : 4400 -PNN : 308 -Pq : 93000 -VS : 70/34 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Paracétamol -Triaxone -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 5 | Mars 2006 | 20 jours | 3 ans | M | Sefrou | -Fièvre -↑ Abdo -AMG -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG -ADP -Asthénie -Hgie | -Hb : 6,7 -GB : 5110 -PNN : 2040 -Pq : 60000 -VS : 120/120 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Anormal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Triaxone -Genta -Augmentin -Lasilix -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 6 | Avril 2006 | 15 jours | 6 ans | M | Fès | -↑ Abdo -Pâleur -SMG -HMG -Asthénie -Hgie | -HB : 8,4 -GB : 2600 -PNN : 858 -Pq : 104000 -VS : 110/120 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Paracétamol | Favorable | Atypique |
| 7 | Avril 2006 | 15 jours | 9 mois | F | Boulmane | -Fièvre -Pâleur -Sx dig -SMG -Œdèmes -Poids : <-2DS | -HB : 7,8 -GB : 4200 -PNN : 600 -PQ : 137000 -VS : 32/60 -EPP : NF -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Triaxone -Paracétamol -Clopram -Transfusion -Motilium | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|------------|----------|-----------|---|----------|---|--|---|---|---|---|----------|
| 8 | Avril 2006 | 1 mois | 1 an | F | Fès | -Fièvre -Pâleur -Asthénie -Sx dig -Poids : <-2DS | -HB : 7,5 -GB : 4300 -PNN : 605 -PQ : 2200 -VS : 55/22 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : Normal -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Paracétamol -Triaxone -Genta -Clopram | Favorable | Atypique |
| 9 | Mai 2006 | 1 mois | 2 ans | M | Taounate | -Fièvre -Asthénie -AMG -Pâleur -Sx dig -Sx resp -Œdèmes | -HB : 4,9 -GB : 2900 -PNN : 928 -Pq : 108000 -VS : 90/ 130 -EPP : ↑vgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE ADP -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 4sem -Triaxone -Colopathil -Konakion -Transfusion -Genta -Amoxicilline | Favorable | Atypique |
| 10 | Mai 2006 | 7 mois | 4 ans | F | Taounate | -Fièvre -Asthénie -Pâleur -Hgie -Sx resp -SMG | -HB : 4,9 -GB : 35000 -PNN : 360 -Pq : 74000 -VS : 120/120 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Triaxone -Amoxicilline -Transfusion -Ampicilline | Favorable | Atypique |
| 11 | Juin 2006 | 20 jours | 2 ans 1/2 | M | Tahla | -Fièvre -Asthénie -↑ Abdo -Pâleur -SMG -Poids : <-2DS | -HB: 6,8 -GB: 24000 -PNN: 960 -Pq: 82000 -Vs: 106/145 -EPP: ↑vgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : (+) | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 100mg (2 ^{ème} cure) 1x/jr - 4 sem -Corticoides -Konakion -Genta -Amoxicilline | <u>Sd.A.M</u> puis évolution Favorable | Grave |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|------------|--------|----------|---|----------|---|--|--|--|--|-----------|----------|
| 12 | Sep 2006 | 2 mois | 1 an 1/2 | F | Taounate | -Fièvre -Asthénie -AMG -Pâleur -Sx dig -SMG | -HB : 8,5 -GB : 6100 -PNN : 1525 -Pq : 134000 -VS : 92/126 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Opticilline -Colopathil | Favorable | Atypique |
| 13 | Nov 2006 | 3 mois | 1 an 1/2 | F | Taounate | -Fièvre -Asthénie -AMG -Pâleur -↑ Abdo -Sx dig -Sx resp -SMG -HMG | -HB : 3,5 -GB : 2400 -PNN : 12,1% -Pq : 71000 -Vs : 130/165 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Transfusion -Triaxone -Paracétamol | Favorable | Atypique |
| 14 | Avril 2007 | 4 mois | 10 mois | M | Taounate | -Fièvre -Asthénie -AMG -Pâleur -Sx dig -Sx resp -SMG -ADP | -HB : 3,6 -GB : 7000 -PNN : 540 -Pq : 90000 -VS : 165/170 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ADP -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr - 4 sem -Triaxone -Paracétamol -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 15 | Mai 2007 | 1 sem | 10 mois | M | Taounate | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -Poids : <-2DS | -HB : 7 -GB : 9000 -PNN : 620 -Pq : 183000 -VS : 95/118 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr - 4 sem -Transfusion -Amoxiclav -Paracétamol | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|----------|---------|---|----------|--|---|---|--|--|---|----------|
| 16 | Juin 2007 | 1 mois | 2 ans | F | Taza | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -AMG -Sx dig -Sx resp -Hgie -HPG -SMG -ADP -Poids : <-2DS | -HB : 2,2 -GB : 1800 -PNN : 498 -Pq : 14000 -VS : 18 /130 -EPP : ↑vgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE HMG ADP -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr- 2jr -Transfusion -Triaxone -Genta -Duphalac -Lasilix -Fucidine | <u>DÉCÈS</u> <u>SUITE À</u> <u>UNE</u> : - Fièvre à 40°C - AEG | Grave |
| 17 | Juin 2007 | 9 mois | 12 ans | F | Tissa | -Fièvre -Asthénie -AMG -Pâleur -↑ Abdo -Sx dig -SMG -Poids : <-2DS | -HB : 4,9 -GB : 16000 -PNN : 10,1% -Pq : 65000 -Vs : 130/150 -EPP : ↑vgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Positif | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Transfusion -Triaxone -Paracétamol - Corticoïdes -Potassium | <u>Sd.A.M</u> puis évolution Favorable | Grave |
| 18 | Juillet 2007 | 15 jours | 8 mois | F | Taounate | -Fièvre -Pâleur -Sx dig -Sx resp -SMG -HPG -Hgie | -HB : 9 -GB : 1050 -PNN : 840 -Pq : 124000 -VS: 52/126 -EPP : NF -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr - 4 sem -Triaxone -Paracétamol -Transfusion - Corticoïdes | Favorable | Atypique |
| 19 | Juillet 2007 | 3 sem | 14 mois | M | Taounate | -Fièvre -Asthénie -AMG -Sx dig -Sx resp -SMG -HMG | -HB : 6,1 -GB : 7400 -PNN : 1406 -Pq : 300000 -VS : 37/43 -EPP : ↑vgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr - 4 sem -Transfusion -Paracétamol -Fortum -Algantil -Triaxone -Josacine | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|--------|---------|---|------------|--|---|---|--|--|---|----------|
| 20 | Juillet 2007 | 6 mois | 4 ans | M | El Hoceima | -Fièvre -↑ Abdo -Asthénie -AMG -Sx dig -Pâleur -SMG -ADP | -HB : 4,9 -GB : 4500 -PNN : 873 -Pq : 148000 -VS : 97/190 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80mg 1x/jr - 4 sem -Transfusion -Lasilix -Paracétamol | Favorable | Atypique |
| 21 | Sep 2007 | 1 mois | 5 ans | M | Tissa | -Fièvre -Asthénie -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -HPG -Poids : <-2DS | -HB : 6,2 -GB : 4800 -PNN : 2112 -Pq : 146000 -VS : 98 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Positif | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21j -Triaxone -Genta - Corticoïdes | <u>Sd.A.M</u> puis évolution Favorable | Grave |
| 22 | Déc 2007 | 1 mois | 8 ans | F | Taounate | -Fièvre -Asthénie -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -Poids : <-2DS | -HB : 7,3 -GB : 2400 -PNN : 1032 -Pq : 195000 -VS : 108/129 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Opticilline -Paracétamol -Genta | Favorable | Atypique |
| 23 | Déc 2007 | 3 mois | 29 mois | M | Taounate | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -SMG -HMG -ADP -Hgie -Œdèmes | -HB : 4,2 -GB : 5400 -PNN : 873 -Pq : 51000 -VS : 140/146 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE HMG ADP -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21j -Transfusion -Paracétamol -Potassium -Amoxiclav | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|----------|--------|--------------|---|--------------|---|---|---|--|---|-----------|----------|
| 24 | Déc 2007 | 1 mois | 28 mois | M | Outat El Haj | -Asthénie -AMG -Sx dig -Sx resp -Pâleur -SMG -Œdèmes -ADP | HB : 3,4 GB : 11500 PNN : 9204 Pq : 76000 VS : 65/90 EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE ADP -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr - 21jr -Paracétamol -Transfusion -Triaxone -Genta -Lasilix -Solumedrol | Favorable | Atypique |
| 25 | Jan 2008 | 1 sem | 16 mois | F | Taounate | -Fièvre -Asthénie -AMG -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -Sx resp -Sx Neuro -SMG -HMG -Œdèmes | HB : 5,8 GB : 41200 PNN : 28840 Pq : 278000 VS : 25/50 EPP : ↑ygl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Anormal -Echographie abdominale : SMG ASCITE HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Paracétamol -Transfusion -Lasilix | Favorable | Atypique |
| 26 | Jan 2008 | 1 mois | 9 ans | M | Fès | -Fièvre -Asthénie -↑ Abdo -Pâleur -Sx neuro -SMG -HMG -Œdèmes | HB : 3,8 GB : 2800 PNN : 1064 Pq : 27000 Vs: 55/90 EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Paracétamol -Transfusion -Lasilix -Triaxone -Amoxiclav | Favorable | Atypique |
| 27 | Jan 2008 | 1 an | 3 ans 1/2 | M | Taounate | -Fièvre -Asthénie -AMG ↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -HPG -ADP | -HB : 6,2 -GB : 14500 -PNN : 10150 -Pq : 56000 -VS: 30/65 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (-) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21 j -Transfusion -Paracétamol -Floxacm | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|------------|--------|---------|---|-------|---|---|--|--|---|--|----------|
| 28 | Mars 2008 | 3 mois | 21 mois | M | Fès | -Fièvre -Asthénie -AMG ↑ Abdo -Sx dig -SMG -HMG -ADP -Œdèmes -Poids : <-2DS | -HB : 6,2 -GB : 3000 -PNN : 480 -Pq : 38000 -VS : 16/96 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | Glucantime 80mg 1x/jr – 1 jr -Triaxone -Josacine -Paracétamol -Genta -Transfusion -Lasilix -Corticoïdes -Dobutrex | <u>DÉCÈS</u> <u>SUITE À</u> <u>UNE</u> : - Fièvre - Hgies sévères | Grave |
| 29 | Avril 2008 | 1 mois | 9 mois | F | Fès | -Fièvre -Asthénie -AMG ↑ Abdo -SMG -HMG -Hgie | -HB : 6,8 -GB : 2200 -PNN : 500 -Pq : 66000 -VS : 50/90 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21j -Paracétamol -Transfusion -Maltofer -Triaxone | Favorable | Atypique |
| 30 | Avril 2008 | 4 mois | 23 mois | F | Azrou | -Fièvre -Asthénie -AMG -Pâleur -Sx dig -SMG | -HB : 2,2 -GB : 4900 -PNN : 9204 -Pq : 110000 -VS : 50/90 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Paracétamol -Transfusion -Triaxone -Genta -Oflocet -Zeclar | Favorable | Atypique |
| 31 | Juin 2008 | 1 mois | 2 ans | M | Fès | -Fièvre -Asthénie -AMG ↑ Abdo -Pâleur -SMG -Œdèmes | -HB : 3,8 -GB : 3100 -PNN : 775 -Pq : 4700 -Vs: 30/41 -EPP : NF -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem -Paracétamol -Transfusion -Triaxone -Motilium -Smecta | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|--------|---------|---|----------|---|---|--|--|---|-----------|----------|
| 32 | Juillet 2008 | 2 sem | 12 mois | M | Taounate | -Fièvre -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG -Poids : <-2DS | -HB : 8,1 -GB : 3000 -PNN : 1896 -Pq : 111000 -VS : 106/130 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr -Triaxone -Genta -Paracétamol -Oroken | Favorable | Atypique |
| 33 | Août 2008 | 3 mois | 11 mois | F | Fès | -Fièvre -Asthénie -Pâleur -↑ Abdo -Sx dig -SMG -HMG -Œdèmes | -HB : 4,4 -GB : 9500 -PNN : 920 -Pq : 139000 -VS : 70/100 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21j -Paracétamol -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 34 | Août 2008 | 3 sem | 4 ans | M | Fès | -Fièvre -Asthénie -Pâleur -↑ Abdo -Sx resp -Hgie -SMG -HMG -ADP | -HB : 6,5 -GB : 3300 -PNN : 1800 -Pq : 179000 -VS : 63/110 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG ADP -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21j -Paracétamol | Favorable | Atypique |
| 35 | Sep 2008 | 1 mois | 17 mois | F | Fès | -Fièvre -Pâleur -Hgie -SMG -Poids : <-2DS | -HB: 2,1 -GB: 6000 -PNN: 4900 -Pq: 67000 -VS: 81/116 -EPP: NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr - 4 sem -Transfusion -Paracétamol | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|----------|--------|---------------|---|----------|---|---|---|--|--|---|----------|
| 36 | Nov 2008 | 2 mois | 18 mois | F | Taounate | -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -ADP -Hgie -Œdèmes | -HB : 5,2 -GB : 3400 -PNN : 1830 -Pq : 54000 -Vs : 68/97 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du Sd d'activation Macrophagique: Normal | -Rx de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE ADP -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr -Paracétamol -Transfusion -Triaxone -Genta -Konakion | Favorable | Atypique |
| 37 | Fév 2009 | 6 sem | 8 mois 1/2 | F | Tissa | -Fièvre -Sx dig -SMG -HPG -Œdèmes -Poids : <-2DS | -HB : 5,8 -GB : 43000 -PNN : 640 -Pq : 13000 -VS : 25/55 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Positif | -R ^x de Thorax : Anormal -Echographie abdominale : SMG HMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr - 4 sem -Transfusion -Triaxone -Genta -Paracétamol -Motilium -Amoxicilline -Josacine -Corticoïdes | <u>Sd.A.M</u> puis évolution Favorable | Grave |
| 38 | Fév 2009 | 2 mois | 10 mois | F | Taounate | -Fièvre -Pâleur -↑ Abdo -Sx dig -SMG -HMG -Œdèmes | -HB : 5,5 -GB : 4370 -PNN : 410 -Pq : 88000 -VS : 77/05 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21j -Paracétamol -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 39 | Fév 2009 | 3 sem | 9 ans | M | Fès | -Fièvre -↑ Abdo -Sx dig -SMG -HMG -Hgie | -HB : 9,7 -GB : 2470 -PNN : 810 -Pq : 73000 -VS : 71/ 130 -EPP : NF -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|------------|--------|---------|---|----------|--|--|--|--|--|---|----------|
| 40 | Mars 2009 | 3 mois | 10 mois | M | Taounate | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -SMG -HMG -Œdèmes | -HB : 4,6 -GB : 2930 -PNN : 210 -Pq : 39000 -Vs: 23/48 -EPP : ↑ygl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr -Paracétamol -Transfusion -Triaxone -Konakion | Favorable | Atypique |
| 41 | Avril 2009 | 3 mois | 1 an | M | Taounate | -Fièvre -AMG -Pâleur -↑ Abdo -Sx dig -SMG -HMG | -HB : 8,1 -GB : 7500 -PNN : 1210 -Pq : 10000 -VS : 68/113 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr -Paracétamol -Genta -Motilium -Ultralevure -Triaxone | Favorable | Atypique |
| 42 | Jun 2009 | 2 sem | 1 an | F | Taounate | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -Sx resp -SMG -HMG -Œdèmes -Poids : <-2DS | -HB : 3,1 -GB : 4870 -PNN : 390 -Pq : 7000 -VS : 19/90 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (NF) -Sérologie : NF | -Glucantime 1 injection -Genta -Lasilix -Paracétamol -Transfusion | <u>DÉCÈS</u> <u>SUITE À</u> <u>UNE :</u> - Fièvre à 40°C - Frisson - AEG -Syndrome Hgique | Grave |
| 43 | Jun 2009 | 5 mois | 1 an | F | Taza | -Fièvre -Asthénie -Pâleur -↑ Abdo -SMG -Œdèmes | -HB : 3,3 -GB : 2560 -PNN : 1450 -Pq : 100000 -VS : 59/95 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime Non démarrée -Paracétamol -Transfusion -Lasilix -Cortancyl | <u>Sortie</u> <u>Contre</u> <u>Avis</u> <u>Médicale</u> | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|----------|-----------|---|------------|---|---|--|--|---|-----------|----------|
| 44 | Juillet 2009 | 3 mois | 3 ans 1/2 | M | Taounate | -Fièvre -Asthénie -AMG ↑ Abdo -Sx dig -SMG -ADP -Œdèmes | -HB : 7,2 -GB : 5500 -PNN : 1100 -Pq : 150000 -VS : 107/137 -EPP : ↑ygl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ADP ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr -Transfusion -Paracétamol -Lasilix | Favorable | Atypique |
| 45 | Juillet 2009 | 3 mois | 2 ans | M | Fès | -Fièvre -Pâleur -Asthénie -AMG -AEG -↑ Abdo -Sx dig -Sx resp -SMG -ADP | -HB : 2,8 -GB : 3590 -PNN : 710 -Pq : 20000 -VS : 150/161 -EPP : ↑ygl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Fungizone 50mg à dose de 1mg/kg atteinte de façon progressive sur 4 jours -Transfusion -Paracétamol -Triaxone -Corticoides | Favorable | Atypique |
| 46 | Juillet 2009 | 20 jours | 2 ans | F | El Hoceima | -Fièvre ↑ Abdo -Pâleur -SMG -HMG -Œdèmes | -HB: 13 -GB: 302000 -PNN: 390 -Pq: 20000 -VS: 66/81 -EPP: ↑ygl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr -Paracétamol -Triaxone -Genta -Konakion | Favorable | Atypique |
| 47 | Juillet 2009 | 2 mois | 12 ans | M | Taza | -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG | -HB : 6,89 -GB : 2760 -PNN : 1240 -Pq : 65000 -VS: 100/33 -EPP : NF -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (-) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr -Paracétamol -Vit K | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|----------|----------|---|----------|---|---|--|--|---|-----------|----------|
| 48 | Juillet 2009 | 6 mois | 1 an 1/2 | F | Fès | -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG -Poids : <-2DS | -HB : 9,7 -GB : 7700 -PNN : 134 -Pq : 256000 -VS : 70/120 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr -Transfusion -Konakion -Aldactone -Paracétamol | Favorable | Atypique |
| 49 | Août 2009 | 10 jours | 1 an | F | Taza | -Fièvre -Asthénie -↑ Abdo -Pâleur -SMG -HMG -Œdèmes | -HB : 9,8 -GB : 7222 -PNN : 8435 -Pq : 65000 -VS : 82/107 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (-) | -Glucantime 100mg (2 ^{ème} cure) 1x/jr - 4 sem -Triaxone -Lasilix -Paracétamol -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 50 | Août 2009 | 2 mois | 2 ans | M | Taounate | -Fièvre -↑ Abdo -Sx resp -SMG | -HB : 7,6 -GB : 3560 -PNN : 820 -Pq : 52000 -VS : 93/120 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime Non démarrée -Josacine -Triaxone -Paracétamol | Favorable | Atypique |
| 51 | Août 2009 | 1 jour | 8 mois | F | Fès | -Fièvre -↑ Abdo -Hgie -SMG | -HB : 9,5 -GB : 76000 -PNN : 4788 -Pq : 5000 -VS : 9/28 -EPP : NF -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr -Transfusion -Corticoides | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|-----------|----------|---------|---|--------------|---|---|--|--|--|-----------|----------|
| 52 | Août 2009 | 20 jours | 4 mois | F | Taza | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG | -HB: 8,7 -GB: 2861 -PNN: 14100 -Pq: 155000 -VS: 13/27 -EPP: NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (-) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21 j | Favorable | Atypique |
| 53 | Sep 2009 | 19 jours | 3 ans | M | Taza | -Fièvre -Asthénie -AMG -↑ Abdo -SMG -HMG -Œdèmes | -HB : 8,6 -GB : 619000 -PNN : 1920 -PQ : 76000 -VS : 17/26 -EPP : NF -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (-) | -Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr -Paracétamol | Favorable | Atypique |
| 54 | Fév 2010 | 3 mois | 31 mois | F | El Hoceima | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -SMG -ADP -Œdèmes | -HB : 4,4 -GB : 1440 -PNN : 210 -Pq : 42000 -VS : 11/26 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Ceftraixone -Transfusion -Hydratation | Favorable | Atypique |
| 55 | Fév 2010 | 2 mois | 9 mois | M | Outat El Haj | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG -Œdèmes | -HB : 4,4 -GB : 13500 -PNN : 3620 -Pq : 101000 -VS : 85/120 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG ADP -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Ceftraixone -Transfusion | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|------------|----------|---------|---|----------|--|---|--|--|--|---|----------|
| 56 | Mars 2010 | 1 mois | 8 mois | M | Fès | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -SMG -HMG -Œdèmes | -HB : 7 -GB : 2960 -PNN : 130 -Pq : 44000 -VS : 50/90 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -4 sem -Paracétamol -Genta -Konakion -Ceftraixone | Favorable | Atypique |
| 57 | Avril 2010 | 2 sem | 1 an | M | Taounate | -Fièvre -Asthénie -AMG -↑ Abdo -Pâleur -AEG -Sx resp -Sx Neuro -SMG -HMG -Œdèmes | -HB : 7,2 -GB : 3450 -PNN : 730 -Pq : 76000 -VS : 137/159 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Ceftraixone -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 58 | Avril 2010 | 2 mois | 11 mois | M | Sefrou | -Fièvre -Pâleur -SMG -Poids : <-2DS | -HB : 6 -GB : 5140 -PNN : 300 -Pq : 182000 -VS : 23/40 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Positif | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Cortancyl -Ceftraixone -Transfusion | <u>Sd.A.M</u> puis évolution Favorable | Grave |
| 59 | Avril 2010 | 15 jours | 2 ans | F | Taounate | -Fièvre -Asthénie -AMG -AEG -↑ Abdo -Pâleur -SMG -Œdèmes -Poids : <-2DS | -HB : 4,2 -GB : 2000 -PNN : 130 -Pq : 20000 -VS : 90/120 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Positif | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (-) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Cortancyl -Ceftraixone -Transfusion | <u>Sd.A.M</u> puis évolution Favorable | Grave |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|-----------|----------|-------------|---|--------|---|---|---|---|--|--|----------|
| 60 | Mai 2010 | 2 mois | 15 mois | F | K.B.M | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx resp -SMG -HMG -Œdèmes | -HB : 5,4 -GB : 13140 -PNN : 1900 -Pq : 161000 -VS : 120/150 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme : (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -4 sem -Paracétamol -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 61 | Juin 2010 | 1 mois ½ | 15 mois | F | Sefrou | -Fièvre -Asthénie -AMG -AEG -Pâleur -Sx dig -SMG | -HB : 5,2 -GB : 2400 -PNN : 230 -Pq : 37000 -VS : 130/140 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme : (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Corticoïdes -Ceftraixone -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 62 | Juin 2010 | 15 jours | 12 mois | M | Fès | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG -Poids : <-2DS | -HB : 5,5 -GB : 4600 -PNN : 455 -Pq : 105000 -VS : 12/120 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme : (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Ceftraixone -Transfusion | <u>DÉCÈS</u> <u>SUITE A</u> <u>UNE :</u> - Arrêt Cardiaque -Échec de la Réanim | Grave |
| 63 | Juin 2010 | 2 sem | 1 an 1/2 | F | Fès | -Fièvre -Asthénie -AEG -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -Œdèmes -Poids : <-2DS | -HB : 5,1 -GB : 2860 -PNN : 420 -Pq : 32000 -VS : 15/25 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme : (+) -Sérologie : (-) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -4 sem -Paracétamol -Genta -Ceftraixone -Transfusion | <u>DÉCÈS :</u> Un jour après la sortie | Grave |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|----------|---------|---|----------|---|--|--|--|--|---|----------|
| 64 | Juillet 2010 | 20 jours | 9 ans | F | Taza | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG -Poids : <-2DS | -HB : 7,7 -GB : 3000 -PNN : 770 -Pq : 89000 -VS : 110/150 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -4 sem -Paracétamol -Genta -Ceftraixone | Favorable | Atypique |
| 65 | Juillet 2010 | 20 jours | 12 ans | M | Taza | -Fièvre -Asthénie -AEG -↑ Abdo -Pâleur -SMG -Ictère | -HB : 5,8 -GB : 1700 -PNN : 930 -Pq : 101000 -VS : 119/150 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Ceftraixone -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 66 | Fév 2011 | 10 jours | 8 mois | M | Nador | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -SMG -HMG -ADP -Poids : <-2DS | -HB : 6,2 -GB : 3530 -PNN : 270 -Pq : 55000 -VS : 12/26 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Positif | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Cortancyl -Ceftraixone -Transfusion | <u>Sd.A.M</u> puis évolution Favorable | Grave |
| 67 | Mars 2011 | 1 sem | 17 mois | M | Taounate | -Fièvre -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG -ADP | -HB : 4,7 -GB : 7170 -PNN : 1180 -Pq : 33000 -VS : 130/160 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Ceftraixone -Transfusion | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|------------|----------|---------|---|------------|---|--|--|--|--|-----------|----------|
| 68 | Mars 2011 | 1 mois ½ | 13 mois | M | Meknès | -Fièvre -Pâleur -Sx dig -Sx Neuro -SMG | -HB : 6,4 -GB : 3300 -PNN : 260 -Pq : 49000 -VS : 12/25 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Ceftraixone -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 69 | Mars 2011 | 2 mois | 14 mois | F | Errachidia | -Fièvre -↑ Abdo -Sx dig -HMG -ADP - Ascite | -HB : 10,1 -GB : 8990 -PNN : 3410 -Pq : 292000 -VS : 110/130 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : HMG ASCITE -ECG : Normal | -Médullogramme: (-) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -4 sem -Paracétamol | Favorable | Atypique |
| 70 | Avril 2011 | 20 jours | 28 mois | F | Taounate | -Fièvre -Asthénie -AEG -↑ Abdo -Pâleur -Sx resp -SMG -HMG -Râles ronflants | -HB : 6,1 -GB : 3680 -PNN : 1320 -Pq : 118000 -VS : 90/120 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Ceftraixone -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 71 | Avril 2011 | 20 jours | 14 mois | M | Azrou | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG | -HB : 6,6 -GB : 9000 -PNN : 1360 -Pq : 90000 -VS : 80/110 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Ceftraixone | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|-----------|----------|---------|---|-----------|--|---|--|--|--|---|----------|
| 72 | Mai 2011 | 1 mois | 14 mois | M | Taoujtate | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -SMG -Poids : <-2DS | -HB : 5,8 -GB : 2800 -PNN : 728 -Pq : 45000 -VS : 12/30 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Positif | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : NF | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Cortancyl -Ceftraixone -Transfusion -Hydratation | <u>Sd.A.M</u> puis évolution Favorable | Grave |
| 73 | Juin 2011 | 1 mois | 12 ans | F | Fès | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Hgie -SMG -Poids : <-2DS | -HB : 6,1 -GB : 2900 -PNN : 870 -Pq : 99000 -VS : 120/140 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -4 sem -Paracétamol -Genta -Konakion -Ceftraixone -Transfusion | <u>HGIES</u> <u>SÉVÈRES</u> : -Epistaxis -Hgie dig puis évolution favorable | Grave |
| 74 | Juin 2011 | 10 jours | 8 mois | F | Wlad Taib | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG | -HB : 6 -GB : 2700 -PNN : 540 -Pq : 115000 -VS : 15/30 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Ceftraixone -Transfusion | Favorable | Atypique |
| 75 | Juin 2011 | 10 jours | 11 mois | F | Taounate | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -Sx resp -SMG | -HB : 6,1 -GB : 6700 -PNN : 1266 -Pq : 82000 -VS : 30/60 -EPP : ↑γgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : NF -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Ceftraixone -Transfusion | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|--------------|----------|---------|---|----------|--|---|--|--|--|-----------|----------|
| 76 | Juillet 2011 | 3 mois | 4 ans | M | Taounate | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -SMG -HMG -ADP | -HB : 6,3 -GB : 2900 -PNN : 1218 -Pq : 160000 -VS : 60/80 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Ceftraixone | Favorable | Atypique |
| 77 | Juillet 2011 | 15 jours | 15 mois | F | Taounate | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG -ADP | -HB : 3,36 -GB : 2800 -PNN : 1274 -Pq : 119000 -VS : 70/125 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Genta -Ceftraixone -Transfusion -Hydratation | Favorable | Atypique |
| 78 | Août 2011 | 20 jours | 3 ans | M | Fès | -Fièvre -Pâleur -Sx dig -SMG -HMG | -HB : 6,2 -GB : 3280 -PNN : 710 -Pq : 51000 -VS : 107/115 -EPP : ↑γgl Hypo albu -Bilan du S ^d d'activation Macrophagique: Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme: (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Ceftraixone | Favorable | Atypique |

| | | | | | | | | | | | | |
|----|-----------|----------|-------|---|------------|---|---|---|--|--|--|----------|
| 79 | Août 2011 | 1 mois | 2 ans | M | Fès | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -SMG -HMG -Poids : <-2DS | -HB : 4,3 -GB : 3480 -PNN : 310 -Pq : 8000 -VS : 25/35 -EPP : ↑vgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG ASCITE HMG -ECG : Normal | -Médullogramme : (+) -Sérologie : (-) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -21jr -Paracétamol -Amiklin -Tienam -Transfusion -Hydratation | <u>INFECTION NOSO-COMIALE</u> : Klebsiella Pneumonia | Grave |
| 80 | Oct 2011 | 40 jours | 5 ans | M | El Hoceima | -Fièvre -↑ Abdo -Pâleur -SMG -HMG -ADP | -HB : 4,1 -GB : 1820 -PNN : 340 -Pq : 85000 -VS : 117/144 -EPP : ↑vgl Hypo albu -B. S ^d .A.M : Normal | -R ^x de Thorax : Normal -Echographie abdominale : SMG HMG -ECG : Normal | -Médullogramme : (+) -Sérologie : (+) | -Glucantime 80 mg 1 x/jr -4 sem -Paracétamol -Ceftraixone -Transfusion | Favorable | Atypique |

II- Etude descriptive

Dans le cadre de cette étude descriptive, les résultats émanant des données relatives aussi bien au milieu qu'à la physiologie du malade, seront présentés. Ce qui représente en fait l'ensemble, des paramètres intrinsèques et extrinsèques du patient.

1. Le profil épidémiologique

A. Incidence

À Incidence selon les années

La ventilation des incidences par année, montre que le nombre des malades hospitalisés pour leishmaniose viscérale (L.V) atypique et grave, au service de pédiatrie au CHU de Fès, durant la période de notre étude, est de 80 avec un maximum de 17 cas en 2009 et un minimum de 11 cas en 2007. Le tableau suivant illustre le pourcentage des cas atypiques et graves par rapport à la leishmaniose viscérale en générale selon les années étudiées.

Tableau 1 : Pourcentages des cas atypiques et graves de 2006 à 2011

| Années | Nombre total des cas de L.V | Nombre des cas atypiques et graves | Pourcentage % |
|--------|-----------------------------|------------------------------------|---------------|
| 2006 | 22 | 13 | 59% |
| 2007 | 16 | 11 | 69% |
| 2008 | 13 | 12 | 92% |
| 2009 | 22 | 17 | 77% |
| 2010 | 16 | 12 | 75% |
| 2011 | 18 | 15 | 83% |
| Total | 107 | 80 | 75% |

Il ressort du tableau que la L.V atypique et grave a connu une évolution croissante durant les 6 années étudiées. Elle est allée de 59% en 2006 à 83% en 2011, en passant par un pic de 92% en 2008.

À Incidence selon les mois

Le graphique ci-dessous présente d'une manière générale les mois où les cas atypiques et graves de la L.V sont plus fréquents et ceux où ils sont très rares durant la période d'étude. Ainsi, le mois de juillet a enregistré l'incidence la plus élevée avec 13 cas, par contre le mois d'octobre n'a enregistré qu'un seul cas.

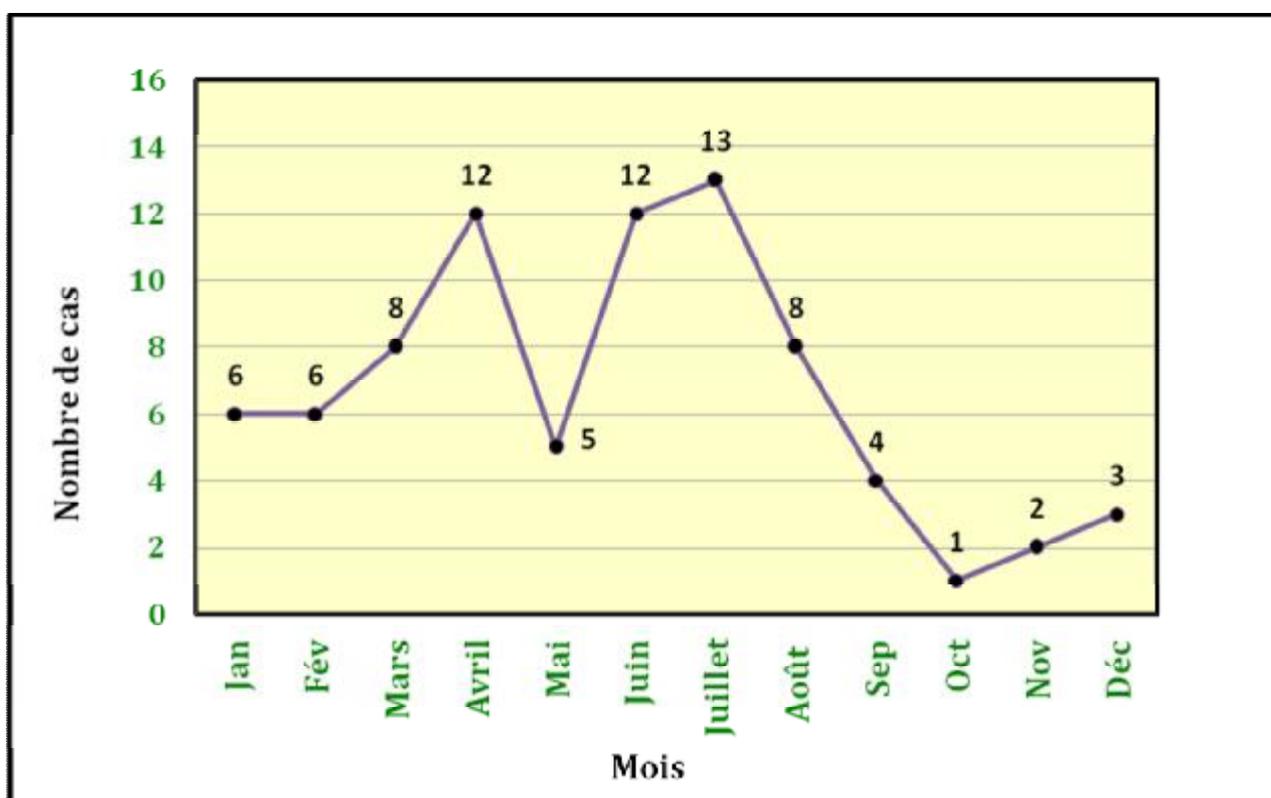


Figure 1 : Nombre total des cas de L.V atypique et grave selon les mois entre 2006 et 2011

Un regroupement des incidences par saisons permet de mettre en évidence une différence nette entre les saisons, puisqu'elle passe de 7 cas en automne durant les 6 années étudiées, à 15 en hiver, 25 au printemps et un maximum réalisé en été avec 33 cas.

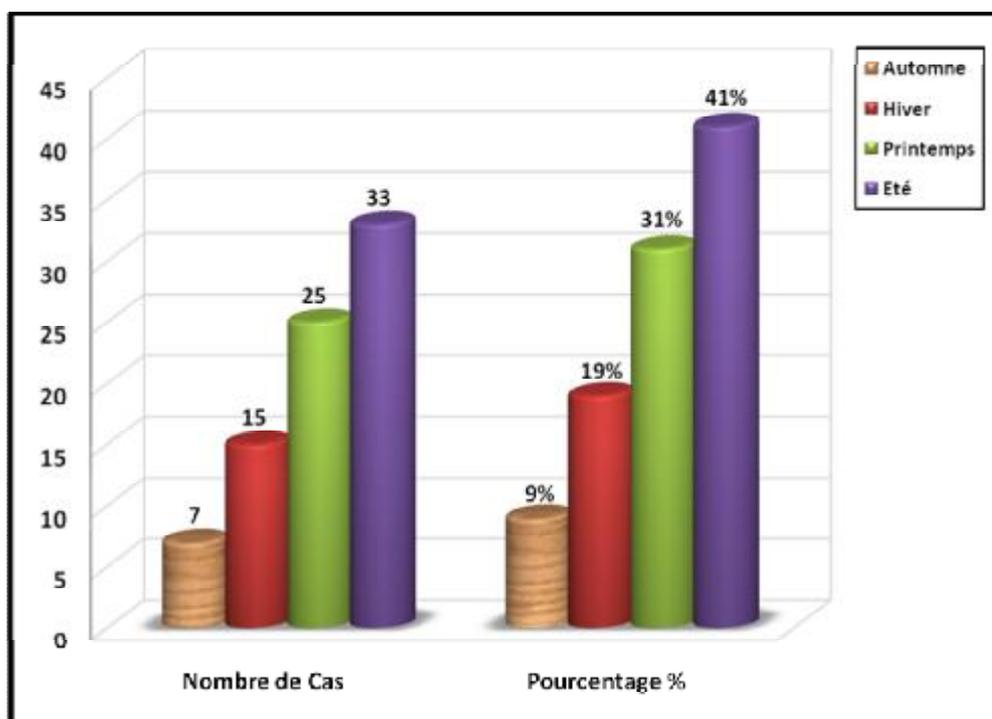


Figure 2 : Regroupement des cas selon les saisons

B. L'âge

L'âge moyen des enfants hospitalisés pour L.V atypique et grave est de 33 mois avec des cas extrêmes de 4 mois et de 12 ans. En outre, la tranche d'âge allant de 6 mois à 2 ans reste la plus touchée. Elle constitue en effet 65 % de la population étudiée. Celle allant de 3 mois à 6 mois ne représente que 1 % des cas. Les tranches d'âge allant de 2 ans à 6 ans et de 6 ans à 12 ans totalisent respectivement 23% et 11% des cas.

Tableau 2 : Nombre total des cas en fonction des tranches d'âge

| Tranches d'Âge | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | Nombre total | Pourcentage % |
|----------------|------|------|------|------|------|------|--------------|---------------|
| 3 m - 6 m | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1% |
| 6 m - 2 ans | 7 | 5 | 9 | 12 | 9 | 10 | 52 | 65% |
| 2 ans - 6 ans | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 4 | 18 | 23% |
| 6 ans - 12 ans | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 9 | 11% |
| Total | 13 | 11 | 12 | 17 | 12 | 15 | 80 | 100% |

C. Genre

Dans notre série on note un sexe ratio de presque 1.1 avec 42 cas pour le genre masculin et 38 cas pour le genre féminin. Il est à signaler tout de même que les garçons sont légèrement plus touchés que les filles.

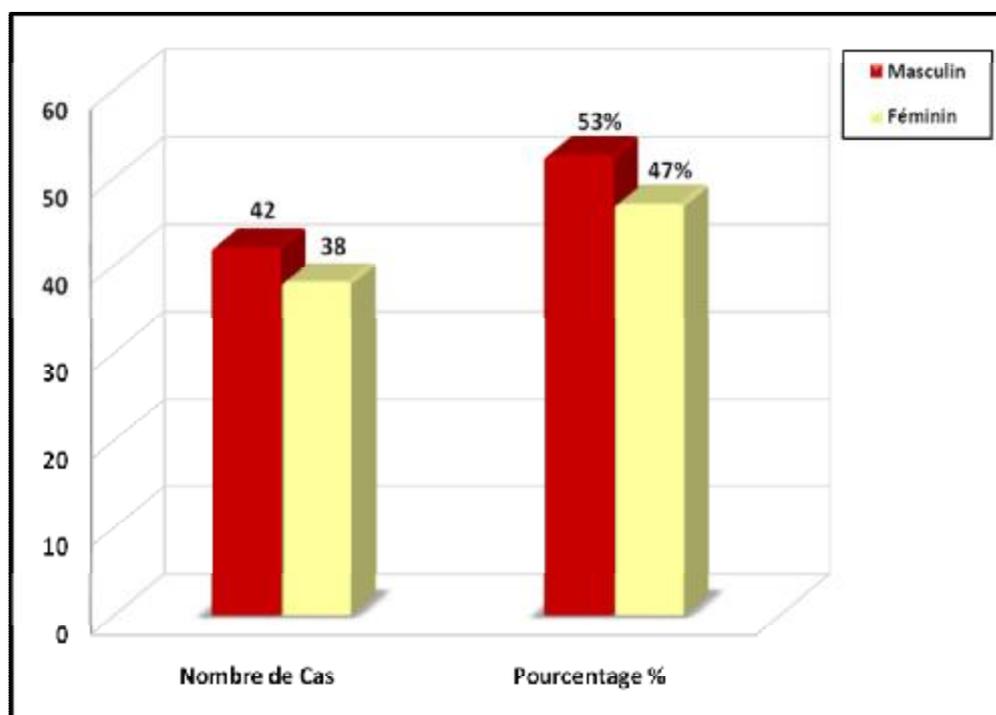


Figure 3 : Répartition des malades par effectifs et en pourcentage selon le genre

D. Origine

En ce qui concerne l'origine géographique, la région de Taounate est en tête avec 44 % des cas, suivie de la région de Fès avec 34%. Les régions de Taza, Meknès et du Rif viennent en troisième position avec respectivement 10 %, 6% et 6% des cas.

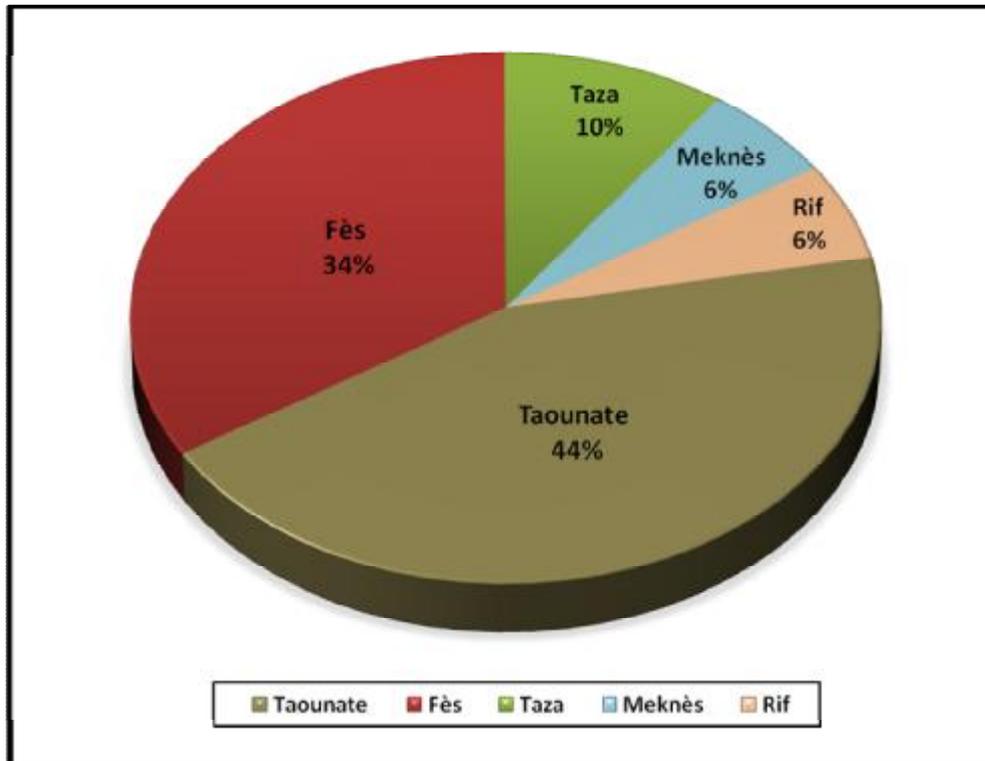


Figure 4 : Répartition des cas atypiques et graves selon les régions de provenance

E. Niveau socio-économique

La plupart des patients sont issus de familles ayant un revenu très modeste et un niveau d'instruction des parents très faible ne dépassant pas dans la plupart des cas les études primaires.

2. Le profil clinique

A. Les antécédents

En ce qui concerne les antécédents :

- ü Deux patients ont été déjà hospitalisés pour 1^{ère} cure de GLUCANTIME (N°11,49).
- ü Un malade a été hospitalisé pour 3 cures de traitement par GLUCANTIME (N°45).
- ü On note aussi chez un malade un cas similaire dans la famille (N°33).
- ü Dans notre série, on n'a pas noté :
 - *Un déficit immunitaire.*
 - *Une mère porteuse de leishmaniose viscérale (Leishmaniose congénitale).*
 - *Une Co-infection VIH.*

B. Le délai de consultation

Le délai écoulé entre le début de la symptomatologie clinique et la consultation varie entre 1 jour et 12 mois avec une moyenne de 58 jours et une médiane de 30 jours. Le tableau suivant montre que 86% des consultations ont eu lieu entre 1 jour et 3 mois et 9% entre 3 mois et 6 mois, ce qui représente la majorité des cas. Les 5% restants ont eu lieu entre 6 et 12 mois.

Tableau 3 : Répartition des cas selon les tranches du délai de consultation

| Délai de Consultation | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | Nombre total | % |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|--------------|------|
| 1j - 3 m | 9 | 8 | 10 | 15 | 12 | 15 | 69 | 86% |
| 3 m - 6 m | 2 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 7 | 9% |
| 6 m - 9 m | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4% |
| 9 m - 12 m | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1% |
| Total | 13 | 11 | 12 | 17 | 12 | 15 | 80 | 100% |

C. Motif de consultation

Dans notre série, la fièvre représente le motif de consultation le plus fréquent dans 70% des cas, suivie de la distension abdominale (65%) et la pâleur cutaneo-muqueuse (35%).

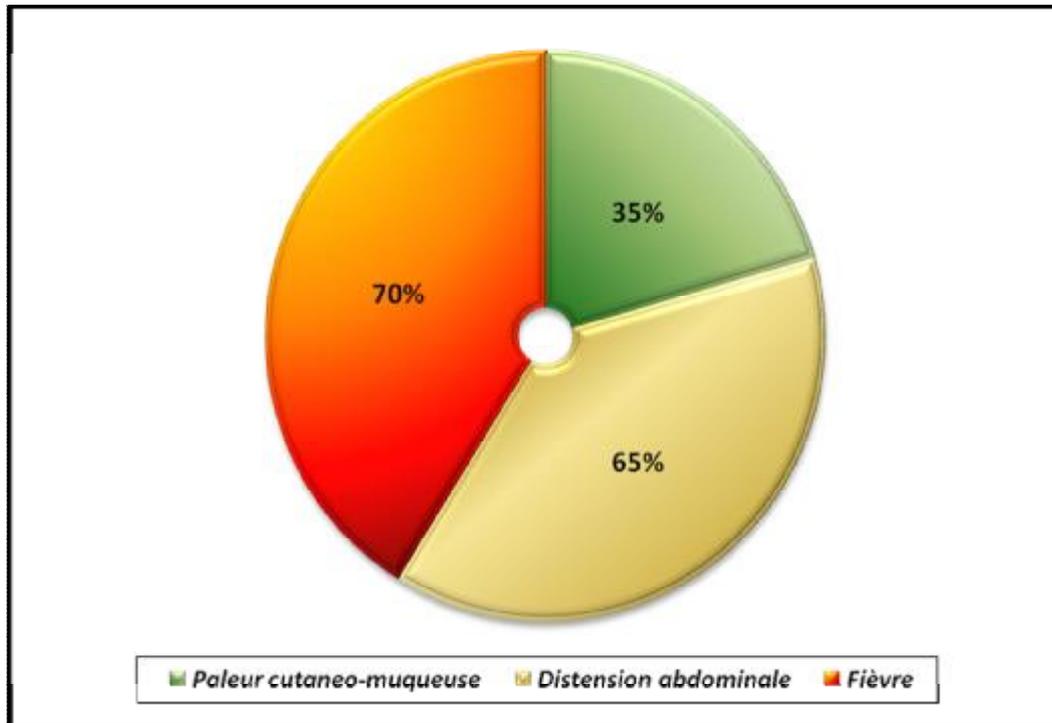


Figure 5 : Les motifs de consultation en pourcentage %

D. Les signes cliniques à l'admission

a) Les signes généraux

Des signes généraux de la maladie ont été rapportés chez la plupart des patients, dominés par la fièvre (94%) avec une moyenne estimée à 39°C et la pâleur cutaneo-muqueuse qui vient en deuxième position avec un pourcentage de 88%.

Tableau 4 : Les signes généraux retrouvés chez les cas étudiés

| Signes Cliniques | Nombre de Cas | Pourcentage % |
|------------------|---------------|---------------|
| Fièvre | 75 | 94% |
| Pâleur | 70 | 88% |
| Asthénie | 36 | 45% |
| AMG | 26 | 33% |
| AEG | 7 | 9% |

b) Les signes fonctionnels

Ä Les signes atypiques

- ✓ Les signes digestifs: A base de douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées sans signes de déshydratation, retrouvés chez 48 malades soit 60% des cas.
- ✓ Les signes respiratoires: A base d'une dyspnée associée le plus souvent à une toux sèche, retrouvés chez 21 patients soit 26% des cas.
- ✓ Les signes neurologiques: A type d'agitation, perturbation du sommeil et tremblement des extrémités, retrouvés chez 4 malades soit 5% des cas.
- ✓ Les signes hépatiques: Représentés par un ictère rapporté chez un seul cas. (1%)

✓ Les œdèmes: Dans notre étude 27 patients qui ont rapportés des œdèmes intéressant les membres inférieurs et le visage et qui peuvent être secondaire à une atteinte rénale ou hépatique. (34%)

✓ Les formes apyrétiques : Rapportées chez 5 malades soit 6% des cas.

✓ Dans notre série, il est à noter l'absence :

- *Des formes asymptomatiques.*
- *Des formes congénitales.*
- *Co-infection VIH.*

À Les signes de gravité

✓ Hémorragies: A base de gingivorragies, des épistaxis de grande abondance ou de purpuras, retrouvés chez 14 malades soit 18% des cas.

✓ La dénutrition: Avec 30% des patients ayant un poids inférieur à -2 déviations standards.

✓ Les signes se référant à la déshydratation aigue sont absents parmi la population étudiée.



Tableau 5 : Les signes atypiques et graves rapportés par les patients

| Signes fonctionnels | | Nombre de Cas | Pourcentage % |
|-----------------------|--------------------|---------------|---------------|
| Les signes atypiques | Sx digestifs | 48 | 60% |
| | Sx respiratoires | 21 | 26% |
| | Les œdèmes | 27 | 34% |
| | Sx hépatiques | 1 | 1% |
| | Sx neurologiques | 4 | 5% |
| | Formes apyrétiques | 5 | 6% |
| Les signes de gravité | Hémorragies | 14 | 18% |
| | Dénutrition | 24 | 30% |

c) Les signes physiques

- ✓ Splénomégalie: Est la plus fréquente, présente dans 96% des cas, Elle va d'un simple débord costal à la présence d'une énorme rate dépassant l'ombilic jusqu'à la fosse iliaque gauche.
- ✓ Distension abdominale: Liée à l'HSMG, présente chez 61 patients soit 76% des cas.
- ✓ Hépatomégalie: Retrouvée chez 45 patients soit 56% des cas, Elle est généralement lisse, ferme, indolore et plus modérée que la splénomégalie.
- ✓ Les adénopathies: Retrouvées dans 26% des cas, de localisation variable, généralement cervicales, sous maxillaires et inguinales.
- ✓ Ascite: Un cas d'ascite a été diagnostiqué cliniquement chez un malade, les autres ont été révélées par l'échographie abdominale.



Tableau 6 : Les signes physiques rencontrés chez les malades

| Signes physiques | Nombre de Cas | Pourcentage % |
|------------------|---------------|---------------|
| SMG | 77 | 96% |
| ↑ Abdo | 61 | 76% |
| HMG | 45 | 56% |
| ADP | 21 | 26% |
| Ascite | 1 | 1% |

3. Le profil biologique

A. Hémogramme

L'hémogramme a été pratiqué chez tous les patients, ce qui a donné les résultats suivants :

- Ä La présence d'une anémie dans 99% des cas avec 55 patients qui ont présenté une anémie sévère < 7 g/dl.(70%)
- Ä L'existence d'une thrombopénie dans 85% des cas avec 22 malades qui ont présenté une thrombopénie sévère < 50000/mm³.(32%)
- Ä La constatation d'une leucopénie dans 53% des cas avec 16 enfants qui ont accusé une neutropénie sévère < 500 /mm³.(28%)

Tableau 7 : Les anomalies de l'hémogramme

| NFS | Nombre de cas | Pourcentage % |
|---------------------------------------|---------------|---------------|
| Anémie < 7 g/dl | 55 | 70% |
| Anémie > 7 g/dl | 24 | 30% |
| Thrombopénie < 50000 /mm ³ | 22 | 32% |
| Thrombopénie > 50000 /mm ³ | 46 | 68% |
| Leucopénie | 42 | 53% |
| Neutropénie < 500 /mm ³ | 16 | 28% |

L'association des anomalies de l'hémogramme nous permet de déceler :

Ä Une pancytopenie présentée chez 37 malades soit 46% des cas.

Ä Une bicytopenie retrouvée chez 34 patients soit 43% des cas.

Ä Une monocytopenie accusée chez 9 patients soit 11% des cas.

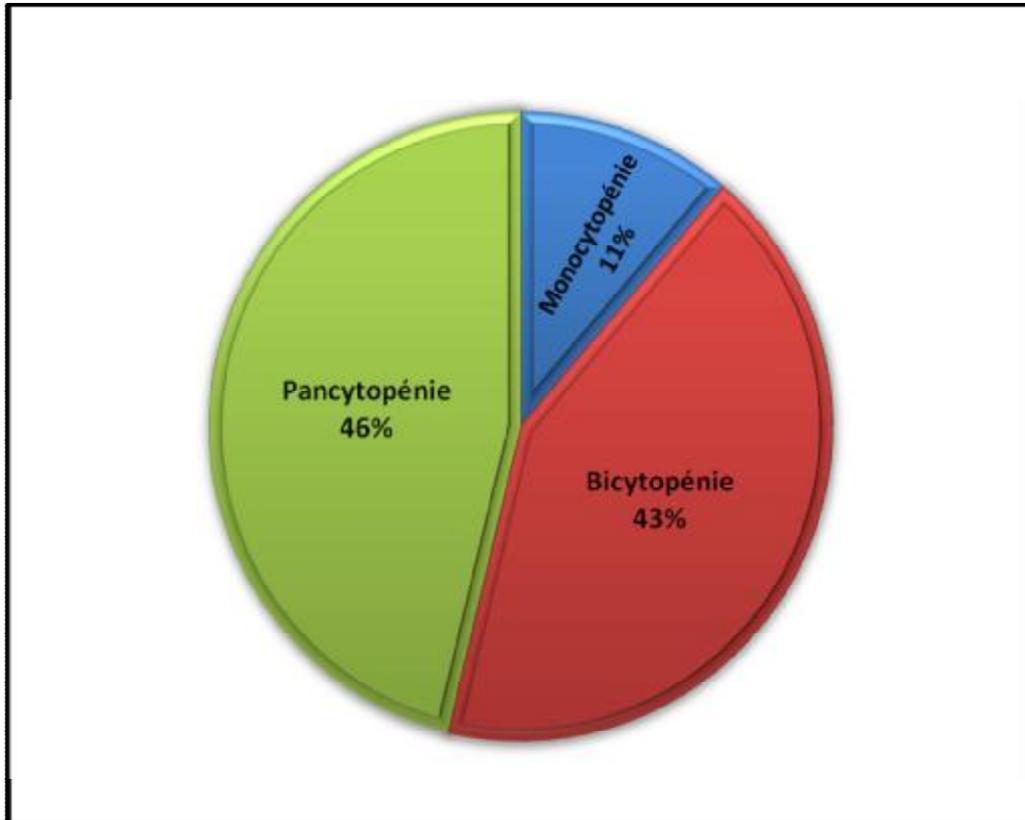


Figure 6 : Les associations des anomalies de l'hémogramme en pourcentage %

B. Les marqueurs de l'inflammation

a) Vitesse de sédimentation

La VS a été pratiquée de façon systématique chez tous les malades avec :

Ä Un syndrome inflammatoire très important retrouvé chez 25 malades (31%) avec une VS \geq 100 mm à la 1^{ère} heure.

Ä Une VS entre 50-100 mm à la 1^{ère} heure a été révélée chez 32 patients soit 40%.

Ä La présence d'une VS entre 20-50 mm à la 1^{ère} heure chez 10 enfants soit 13% des cas.

À Une VS < 20 mm à la 1^{ère} heure s'est révélée chez 13 malades soit 16% des cas.

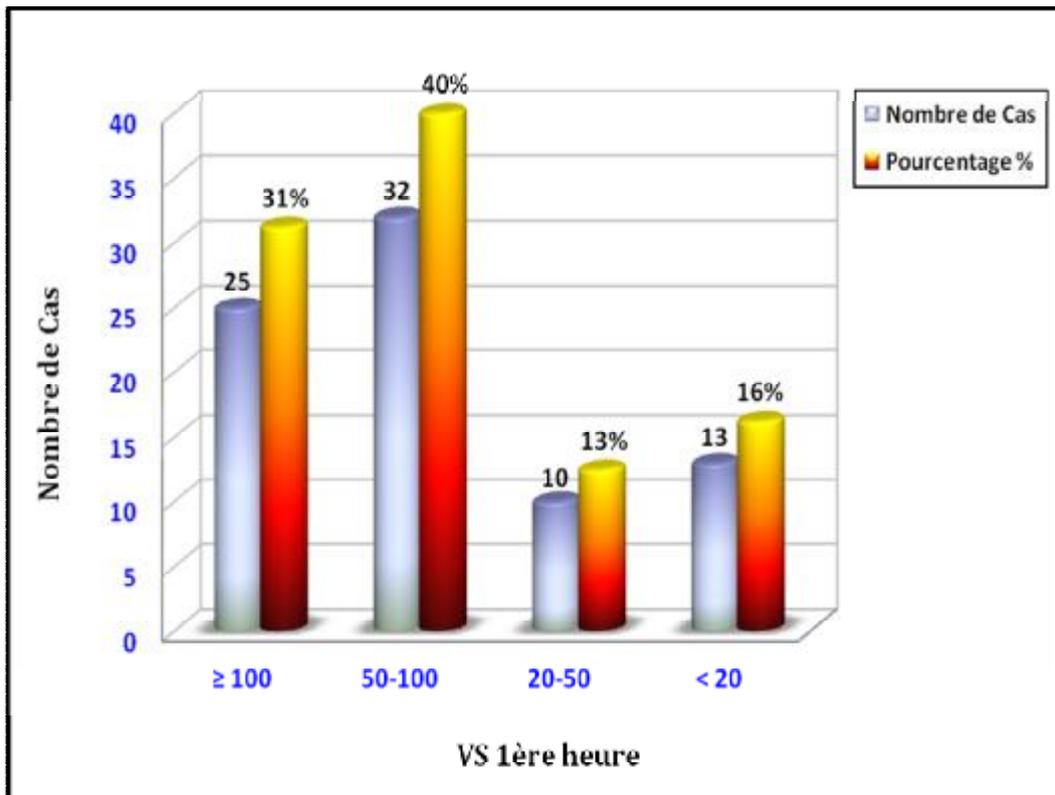


Figure 7 : Variations des valeurs de la VS à la 1^{ère} heure

b) La protéine C réactive CRP

La CRP a été pratiquée chez tous les patients, elle était positive (> 20 g/l) dans 91% des cas et négative dans 9% des cas. Les résultats de la CRP observés dans les dossiers sont schématisés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 8 : Les résultats de la CRP dans notre étude

| CRP | Nombre de Cas | Pourcentage % |
|----------|---------------|---------------|
| Positive | 73 | 91% |
| Négative | 7 | 9% |
| Total | 80 | 100% |

C. Électrophorèse des protéines et taux de protides

Le taux de protides a été demandé systématiquement chez tous nos patients, il a objectivé une hyperprotidémie (> 70 g/l) chez 51 cas soit 64%.

L'EPP a été réalisée seulement chez 54 malades, elle a montré une hypoalbuminémie (< 30 g/l) et une hypergammaglobulinémie (> 16 g/l) dans tous les cas.

D. Examens de confirmation

a) Médullogramme

Pratiqué chez 79 patients, il était positif chez 77 cas soit 97% des cas et négatif chez deux enfants qui avaient une sérologie positive (N°27;69). Dans un seul cas le myélogramme n'a pas eu lieu à cause du décès précoce du patient. (N°42)

b) Sérologie de la leishmaniose

Faite chez 63 patients, elle était positive dans 90% des cas et négative chez 6 enfants (10%) qui avaient un myélogramme positif. Cet examen n'a pas eu lieu chez 17 malades vu le manque de moyens.

E. Bilan du syndrome d'activation macrophagique

À Les perturbations biologiques

Dans le but de chercher le syndrome d'activation macrophagique, un bilan biologique a été demandé systématiquement chez tous les patients, il était négatif chez 72 malades (90%), et positif chez 8 malades soit 10% des cas.

Tableau 9 : Le bilan du syndrome d'activation macrophagique chez les sujets atteints

| N° | NFS | Fibrinogène (g/l) | TP↓ | Transaminases↑ (UI/l) | Triglycérides↑ (g/l) | LDH↑ | Ferritine↑ | Natrémie↓ |
|----|---------------|----------------------|-----|--------------------------|-------------------------|------|------------|-----------|
| 11 | Bicytopénie | 2 | 70% | 10x normale | 3.7 | 740 | NP | NP |
| 17 | Bicytopénie | 1.4 ↓ | 68% | 9x normale | 3.9 | 675 | NP | NP |
| 21 | Bicytopénie | 1.6 ↓ | 60% | 7x normale | 3.1 | 512 | NP | NP |
| 37 | Bicytopénie | 1.1 ↓ | 34% | 10x normale | 5.6 | 767 | NP | NP |
| 58 | Monocytopénie | 1.5 ↓ | 88% | 10x normale | 4.4 | 1085 | 578 | 130 |
| 59 | Pancytopénie | 1.2↓ | 80% | 7x normale | 3.1 | 413 | 423 | 130 |
| 66 | Pancytopénie | 2.2 | 85% | 8x normale | 5.1 | 580 | 678 | 128 |
| 72 | Pancytopénie | 2.4 | 86% | 10x normale | 8.9 | 1593 | 621 | 127 |

NP : Non précisée

Ä Les signes cyto-histologiques

Dans notre série, aucune épreuve du SAM n'a été retrouvée au médullogramme.

4. Le profil radiologique

A. Radio de thorax

Faite chez tous les patients étudiés et a montré dans 3 cas (4%) un foyer pulmonaire de type alvéolaire de localisation basale (observations N°5, 25 et 37). Les autres radiographies thoraciques n'ont révélé aucune anomalie.

B. Échographie abdominale

Elle est pratiquée chez 79 patients. Elle a révélé une splénomégalie chez 77 malades (96%), une hépatomégalie chez 47 cas (59%), une ascite chez 30 enfants (38%), des ADP peu fréquentes chez 9 individus (11%) et une seule échographie abdominale normale.

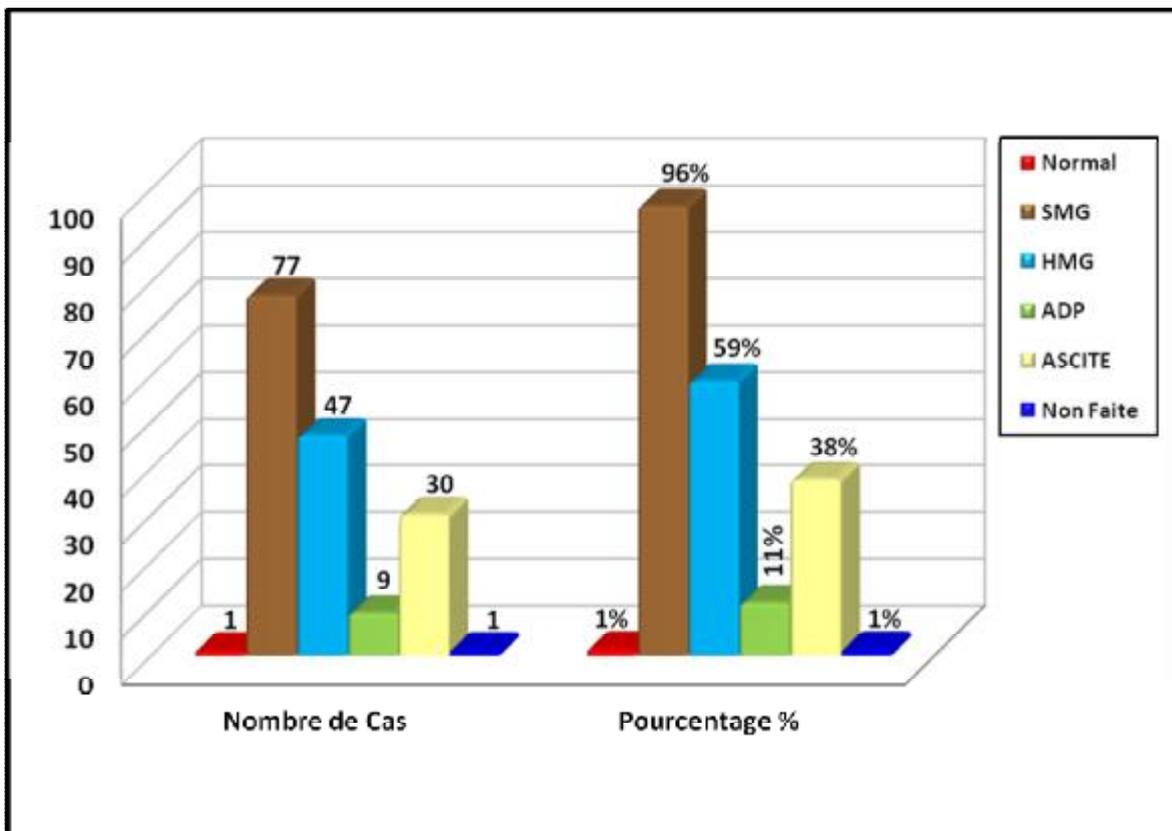


Figure 8 : Résultats de l'échographie abdominale selon les cas

5. Électrocardiogramme

Il est pratiqué de façon systématique avant le démarrage du traitement. Il s'est avéré normal chez tous les patients (aucun syndrome de QT long n'a été observé).

6. Le profil thérapeutique

A. Le traitement spécifique

Ä L'antimoniote de méglumine : GLUCANTIME®

Dans notre série, 78 malades ont été traités par la *GLUCANTIME®* dont 76 entre eux pour une 1^{ère} cure et 2 pour une deuxième cure de traitement. (N°11, 49)

Ø *La GLUCANTIME®* a été reçue par voie intramusculaire profonde en doses progressives étalées sur 4 jours avec le ¼ de la dose le 1^{er} jour, la moitié de la dose le 2^{ème} jour, les ¾ le 3^{ème} jour et la dose pleine le 4^{ème} jour.

Ø Une surveillance des malades a été imposée sur trois plans :

ü *Surveillance clinique par examen clinique quotidien.*

ü *Surveillance biologique essentiellement par le bilan hépatique et rénal.*

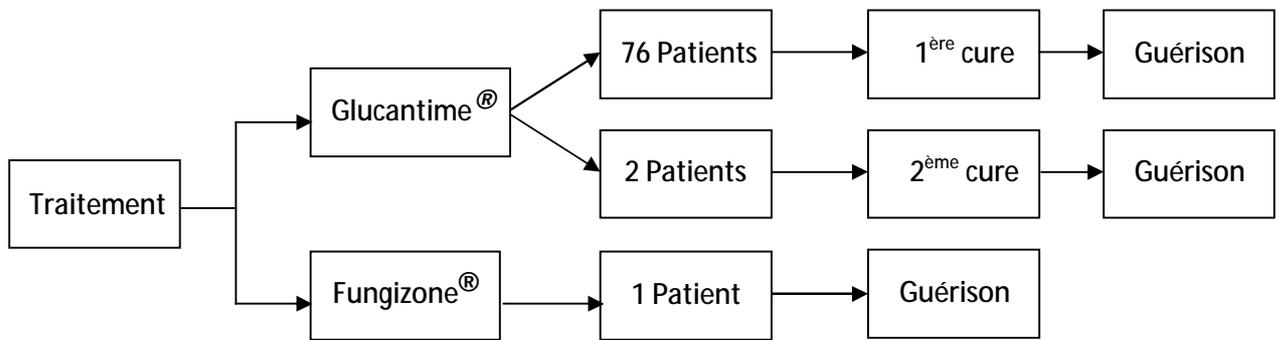
ü *Surveillance de L'ECG.*

Ø La durée du traitement par *GLUCANTIME®* était de 3 à 4 semaines.

Ä L'amphotéricine B : FUNGIZONE®

✓ *La FUNGIZONE®* a été mise en route chez un seul malade (observation 45) après trois cures de *GLUCANTIME* suivies de rechutes.

✓ *La FUNGIZONE®* a été administrée à raison de 1mg/kg/j en perfusion intraveineuse atteinte de façon progressive sur 4 jours avec une surveillance clinique et biologique (en particulier la fonction rénale). Le malade a bénéficié de 63 jours de *FUNGIZONE* pour atteindre une dose cumulée de 1g.



B. Le traitement adjuvant

Dans notre étude, des thérapeutiques adjuvantes ont été mises en route selon les états des patients comme l'illustre le tableau suivant :

Tableau 10 : Les thérapeutiques adjuvantes dans notre série

| Traitement | | Nombre de cas | Pourcentage % |
|--------------------------|------------------------------|---------------|---------------|
| Antibiotiques | C3G | 54 | 68% |
| | Aminosides | 33 | 41% |
| | Amoxi-clav | 9 | 11% |
| | Macrolides | 4 | 5% |
| | Imipénème | 1 | 1% |
| | Amikacine | 1 | 1% |
| | Ceftazidime | 1 | 1% |
| Corticoïdes | | 16 | 20% |
| Paracétamol | | 69 | 86% |
| Vitamine K | | 10 | 13% |
| Transfusion | | 58 | 73% |
| Hydratation | | 4 | 5% |
| Traitement symptomatique | Les antiémétiques | 5 | 6% |
| | Les antispasmodiques | 1 | 1% |
| | Les ralentisseurs du transit | 4 | 5% |

7. Le profil évolutif

Sur le plan évolutif :

- Ø L'évolution a été *favorable* chez 64 patients (80%), avec une apyrexie obtenue dans une durée moyenne de 7 jours et une régression des perturbations biologiques et de la splénomégalie dans respectivement 20 jours et 1 à 2 mois en moyenne.
- Ø Le diagnostic *du syndrome d'activation macrophagique* a été retenu chez 8 patients (10%), qui ont accusé des manifestations cliniques à base d'une fièvre supérieure à 39°C, frisson, asthénie, altération de l'état général, des signes hémorragiques et un ictère avec un bilan biologique en faveur. Le traitement s'est basé sur la corticothérapie puis évolution favorable par la suite. Le tableau ci-après illustre les données des patients atteints du syndrome d'activation macrophagique.

Tableau 11 : Les patients atteints du S.A.M

| N° | Âge | ATCD | Durée d'hospitalisation | Les signes atypiques | Les signes de gravité | Evolution |
|----|------------|---|-------------------------|---|-----------------------|-----------|
| 11 | 2 ans 1/2 | Hospitalisé Déjà Pour L.V (1 ^{ère} cure de Glucantime) | 28 jours | — | Dénutrition | Favorable |
| 17 | 12 ans | RAS | 24 jours | - Signes digestifs | Dénutrition | Favorable |
| 21 | 5 ans | RAS | 21 jours | - Signes digestifs - HMG | Dénutrition | Favorable |
| 37 | 8 mois 1/2 | RAS | 23 jours | - Signes digestifs - Œdèmes - HMG | Dénutrition | Favorable |
| 58 | 11 mois | RAS | 25 jours | — | Dénutrition | Favorable |
| 59 | 2 ans | RAS | 26 jours | - Œdèmes | Dénutrition | Favorable |
| 66 | 8 mois | RAS | 26 jours | - HMG | Dénutrition | Favorable |
| 72 | 14 mois | RAS | 22 jours | — | Dénutrition | Favorable |

Ø Une hémorragie sévère au niveau digestif avec épistaxis de grande abondance chez un patient (N°73) qui a bénéficié d'une transfusion par les culots globulaires avec la mise en route d'un traitement à base de la vitamine K.

Ø Une infection nosocomiale à *Klebsiella Pneumoniae* chez un enfant (N°79), traitée par les antibiotiques à type de Tienam et Amiklin.

Ø On n'a pas pu suivre l'évolution d'une patiente vue sa sortie *Contre Avis Médical*. (Observation 43)

Ø Nous avons déploré 5 Décès au service, le tableau suivant résume les données des patients décédés :

Tableau 12 : Les patients décédés dans notre série

| N° | Âge | ATCD | Durée d'hospitalisation | Date du décès | Les signes atypiques | Les signes de gravité | Les causes du décès |
|----|----------------|------|-------------------------|---------------|---|---------------------------|--|
| 16 | 2 ans | RAS | 3 jours | Juin 2007 | - Signes respiratoires - Signes digestifs - HMG - ADP | Hémorragie Dénutrition | - Fièvre à 40°C - Altération de l'état générale |
| 28 | 1 an et 9 mois | RAS | 8 jours | Mars 2008 | - Signes digestifs - Œdèmes - HMG - ADP | Dénutrition | - Fièvre - Hémorragies sévères |
| 42 | 1 an | RAS | 3 jours | Juin 2009 | - Signes respiratoires - Signes digestifs - Œdèmes - HMG | Dénutrition | - Fièvre à 40°C - Frisson - AEG - Syndrome hémorragique |
| 62 | 1 an | RAS | 28 jours | Juin 2010 | - Signes digestifs - HMG | Dénutrition | - Arrêt cardio-respiratoire - Échec de la réanimation |
| 63 | 1 an 1/2 | RAS | 30 jours | Juin 2010 | - Signes digestifs - Œdèmes | Dénutrition | - Un jour après la sortie |

La figure ci-après relate l'évolution des patients hospitalisés pour L.V atypique et grave dont 80% sont favorable et 19% défavorable sans compter la sortie contre avis médical.

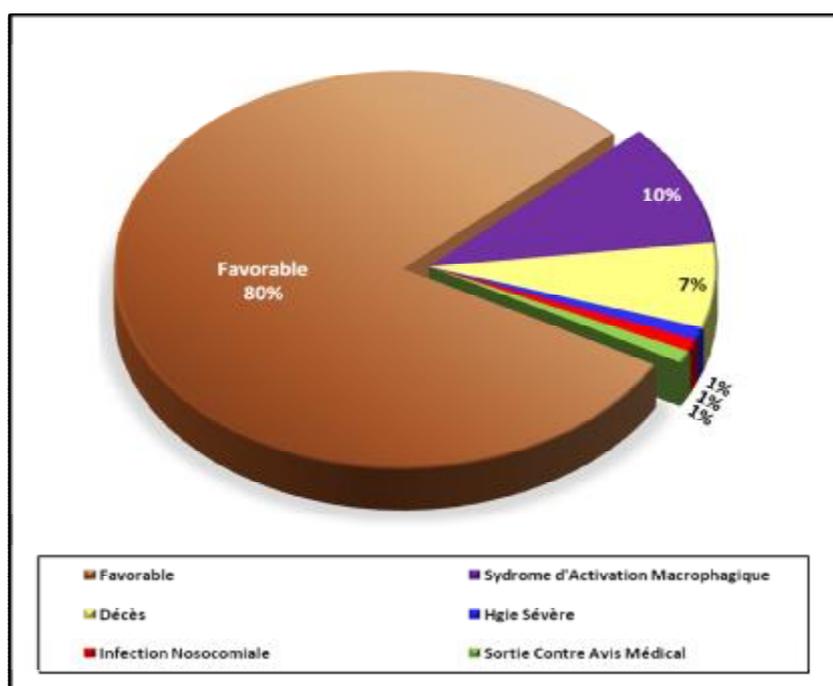


Figure 9 : Les variations de l'évolution en pourcentage %

8. Classification finale

A. Les formes atypiques

En se basant sur les signes atypiques retrouvés dans les dossiers, 65 formes cliniques atypiques de la Leishmaniose viscérale infantile ont été recensées soit 81% des cas. Le graphique suivant montre les signes d'atypie sur lesquels on s'est basé et leurs pourcentages durant les années étudiées.

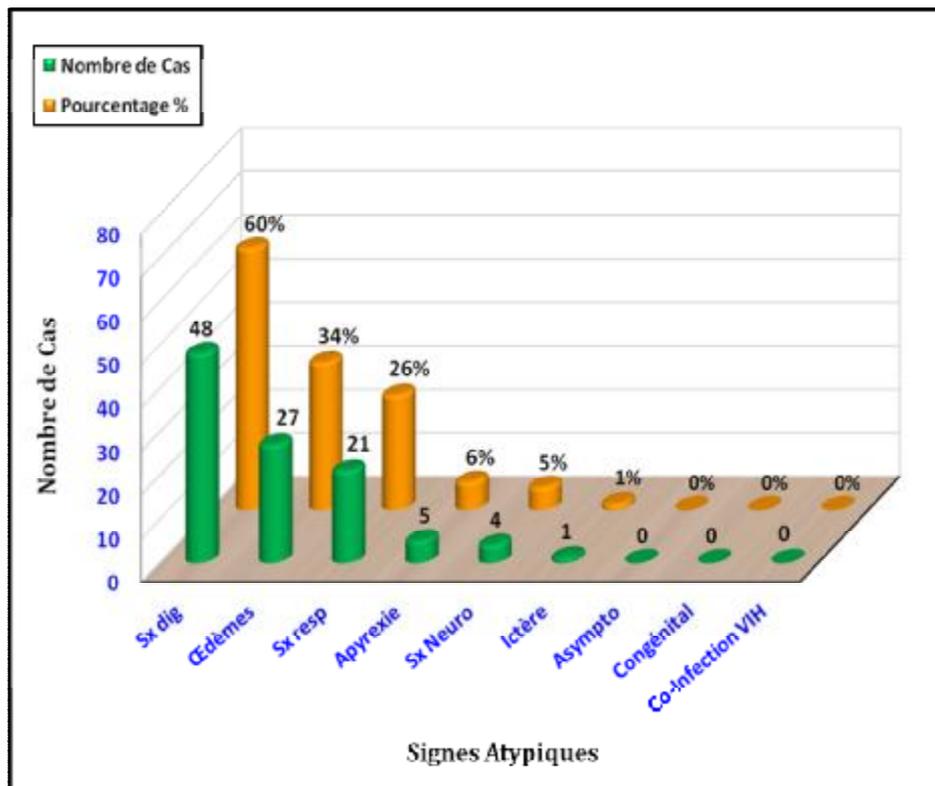


Figure 10 : Les signes d'atypie classés par ordre d'importance

B. Les formes graves

La présente étude a identifié 15 formes graves de la Leishmaniose viscérale comme l'illustre le tableau ci-dessous :

Tableau 13 : Les formes graves de la L.V dans notre étude

| Cas graves | Nombre de Cas | Pourcentage% |
|-------------------------------------|---------------|--------------|
| Syndrome d'Activation Macrophagique | 8 | 10% |
| Infection Nosocomiale | 1 | 1% |
| Hémorragie sévère | 1 | 1% |
| Décès | 5 | 7% |
| Total | 15 | 19% |

III- Etude Analytique

Dans ce qui suit une première analyse des données de la population étudiée sera entreprise et sera suivie par une analyse statistique faisant ressortir les facteurs influençant de manière significative l'évolution de la L.V vers sa forme atypique ou grave.

Ä Première analyse

1. Données épidémiologiques

A. Incidence

L'analyse des données globales traitées sur les 6 années étudiées montre que la L.V atypique et grave représentent relativement 75% des cas de la leishmaniose viscérale générale, ce qui revient à dire que la L.V typique s'exprime avec des fréquences plus faibles soit dans ce cas 25%, ce qui n'est pas conforme aux formes d'incidence d'il ya une dizaine d'années, où la L.V typique domine largement les cas traités.

Tableau 14 : Répartition des cas selon les formes de L.V (2006-2011)

| Leishmaniose viscérale | Nombre de cas | Pourcentage % |
|------------------------|---------------|---------------|
| Atypique et grave | 80 | 75% |
| Typique | 27 | 25% |
| Total | 107 | 100% |

La situation présente, est à même à pousser le chercheur dans ce domaine à se poser la question sur l'intégrité et la conformité du patrimoine génétique du parasite, sachant que la probabilité de mutation n'est pas impossible surtout dans le cas des protozoaires. Ce qui pourrait être à l'origine de cette augmentation de l'incidence des formes atypiques et graves.

Les résultats relatés dans le tableau ci-après, indiquent l'existence d'un coefficient multiplicatif entre les 4 saisons, il est de 1 en automne, 2 en hiver, 4 au printemps et 5 en été. Si l'incidence de la L.V suit ce modèle d'évolution intra-annuel, le nombre de cas enregistrés en automne peut servir de pronostic pour les cas des autres saisons. Il faut bien analyser cette étude sur un bon nombre d'années et plusieurs localités pour le confirmer ou l'infirmier.

Tableau 15 : Regroupement des cas selon les saisons

| Années | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | Total | Coefficient multiplicatif |
|-----------|------|------|------|------|------|------|-------|---------------------------|
| Automne | 2 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 7 | 1 |
| Hiver | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 1 | 15 | 2 |
| Printemps | 7 | 2 | 3 | 2 | 5 | 6 | 25 | 4 |
| Eté | 1 | 5 | 4 | 11 | 5 | 7 | 33 | 5 |

B. L'âge :

L'analyse du paramètre âge, permet de déceler que le regroupement des deux tranches d'âge allant de 6 mois à 2 ans (65%) et de 2 ans à 6 ans (23%) en une seule permet de dire que la majorité des patients (88%) sont entre 6 mois et 6 ans, d'où l'intérêt qu'il faut accorder à cette tranche d'âge pour mieux combattre la maladie. La dite tranche correspond à la phase d'âge où l'enfant n'est pas encore scolarisé, elle même est caractérisée par deux périodes distinctes. Une première où l'enfant est moins mobile où il subit le phlébotome de 6 mois à deux ans, ce qui le rend plus vulnérable à l'infection, et une deuxième période allant de 2 ans à 6 ans où par sa mobilité s'expose plus au phlébotome mais se défend relativement plus, ce qui réduit relativement l'incidence de la maladie. C'est cette population d'enfants en fait à ces âges, qui doit recevoir plus de protection aussi bien par les vaccins

éventuellement que par la couverture des lits par des filets anti-insectes et l'utilisation des produits insecticides.

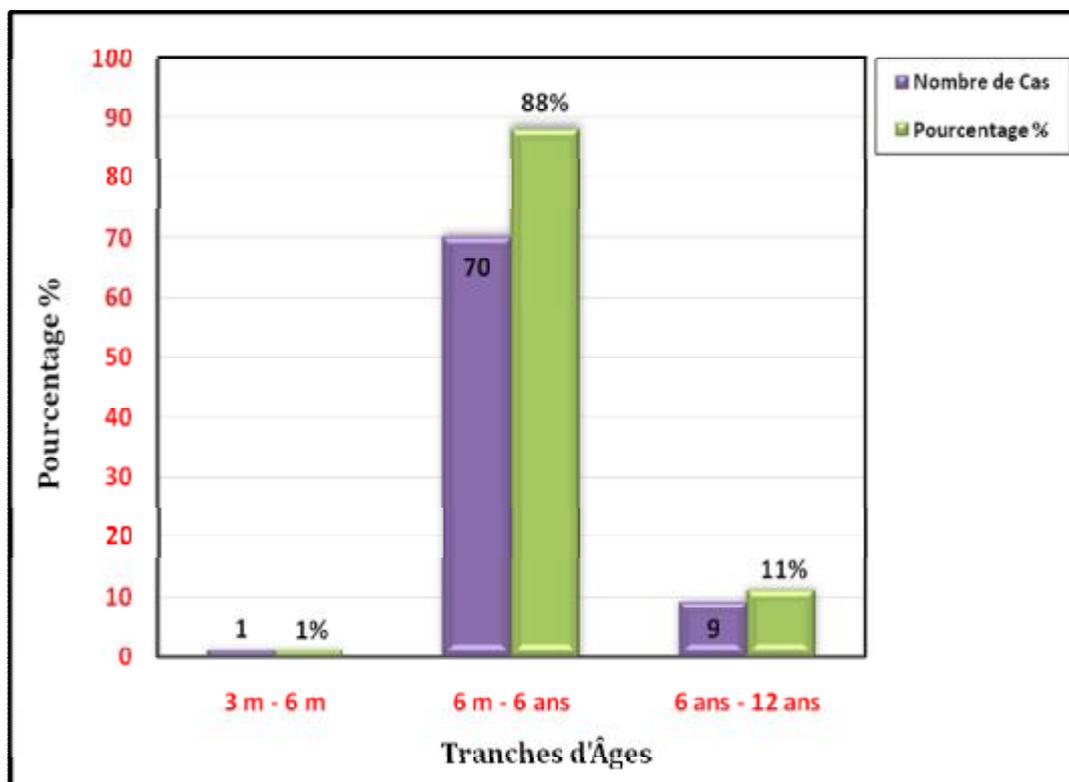


Figure 11 : Répartition des malades selon les tranches d'âges

C. Genre

La légère différence existante entre les garçons (53%) et les filles (47%) vis-à-vis de l'incidence de la maladie revient en premier lieu à la surface du corps exposée au phlébotome, sachant que dans le monde rural aussi bien les filles que les garçons vont dans les endroits à risque notamment lors des activités quotidiennes, mais ce qui les différencie effectivement c'est l'habillement.

D. Origine

Le fait que la région de Taounate vient en premier lieu avec 44% des cas suivie de Fès et Taza avec respectivement 34 et 10%, montre que la région du pré-Rif est la plus touchée. Un aperçu sur la L.V à l'échelle nationale, d'après la Direction de

l'Epidémiologie et de la lutte contre les maladies (D.E.L.M.) du Ministère de la Santé publique, confirme ce résultat en montrant que non seulement le Pré-rif est concerné mais aussi le Rif dans sa globalité.

E. Niveau socio-économique

Le niveau socio-économique est étroitement lié à la protection des enfants. Puisque comme il a été signalé ci-dessus au niveau de l'âge; ce sont les plus jeunes (6mois-2ans) qui sont les plus touchés par le parasite, ce qui demande une attention particulière de la part des parents en terme de connaissance du processus d'infection et de mesures prophylactiques selon les programmes de l'IEC (information, éducation et communication).

2. Données cliniques

A. Les antécédents

L'analyse des trois cas ayant présenté une L.V auparavant permet de distinguer deux cas ayant déjà été sous GLUCANTIME®. Le premier est venu pour une deuxième cure de traitement avec le même produit et le deuxième ayant reçu déjà trois cures de GLUCANTIME suivies de rechutes, est mis sous FUNGIZONE® avec amélioration. Cela pourrait être dû au fait que certains malades développent une mauvaise sensibilité au traitement qui viendrait probablement de deux choses différentes ; la première inhérente à la physiologie du patient la deuxième au parasite. Cette dernière est encore une fois d'ue apparemment à un remaniement génétique du parasite. Cette réflexion est venue pour soutenir l'idée avancée ci-dessus au niveau de la fréquence et la prédominance de la L.V atypique et grave durant ces dernières années.

B. Délai et motif de consultation

Le calcul de la médiane des délais de consultation s'élève à 30 jours. Ceci prouve bien que la majorité des délais de consultation se situent autour de 30 jours. Si la période allant d'un jour à 6 mois est considérée, le pourcentage des délais de consultations atteint 95%, ce qui représente la quasi-totalité des délais. Il est aussi très important de conclure qu'aucune consultation n'a eu lieu au delà de 12 mois. Dans ce cadre, il est aussi possible de lier le délai et le motif de consultation, puisque généralement les patients ne supportent pas la fièvre provoquée par l'infection et qui représente le motif le plus dominant de consultation, ainsi que la distension abdominale venant en deuxième position. C'est ce qui explique fort bien le besoin de consulter le médecin dans les meilleurs délais.

C. Les signes cliniques

Ce qui distingue la forme typique de la L.V de l'enfant, des autres formes cliniques, c'est son caractère généralement basé sur la triade fièvre, splénomégalie et pâleur cutanéomuqueuse.

Par contre les signes cliniques majoritaires distinctifs de l'atypie, se résument en une atteinte digestive représentant 60%, des œdèmes dans les membres inférieurs ou le visage de 34% et une atteinte pulmonaire s'élevant à 26%. D'autres signes qui sont peu fréquents viennent pour témoigner d'une atteinte neurologique et hépatique totalisant toutes les deux 6% des cas. En outre, il est à signaler au passage que des cas apyrétiques ne sont pas exclus avec un pourcentage de 6%.

Certaines formes de L.V peuvent s'amener avec des signes annonçant leur gravité notamment l'hémorragie (18%) et la dénutrition (30%).

De ce qui précède, il a été judicieux de procéder à une classification des trois formes de la L.V de l'enfant à savoir la forme typique, atypique et grave.

3. Données biologiques :

Parmi les paramètres biologiques participant au diagnostic de la L.V, ils existent ceux qui permettent l'orientation du diagnostic, ceux qui permettent la confirmation de ce dernier et d'autres pour rechercher les complications ayant eu lieu chez le malade, notamment le bilan du syndrome d'activation macrophagique.

Bilan d'orientation

A. Hémogramme

Les anomalies de l'hémogramme peuvent servir pour orienter le diagnostic. Elles pourraient également donner une idée sur l'évolution de la maladie, ce qui reste à déterminer par une analyse statistique plus fine, reliant les données de l'hémogramme aux modalités évolutives.

B. Marqueurs d'inflammation

Ils existent deux marqueurs pour détecter l'inflammation au cours de la maladie. Le premier est la vitesse de sédimentation (VS), le deuxième est la protéine C réactive (CRP). L'analyse des données étudiées de la VS montre qu'il existe 13 patients (soit 16%) présentant une VS inférieure à 20 mm à la première heure dont 7 parmi eux avaient une dénutrition. Cela n'est pas peu car si le test est effectué seul, il y a risque d'erreur de diagnostic de 16%. La CRP a été positive dans 91% des cas ce qui veut dire que ce test n'est pas fiable tout seul. Egalement, le couple VS-CRP est indispensable pour diagnostiquer l'inflammation vu qu'aucun malade n'avait les deux tests à la fois négatifs.

C. Électrophorèse des protéines et taux de protides

L'hyperprotidémie au cours de la L.V est recherchée systématiquement chez tous les patients. Ce test est négatif chez 36% des malades. Il rentre dans le cadre du bilan d'orientation de la maladie. Il est affiné par L'EPP, à la recherche d'une

hypoalbuminémie et d'une hypergammaglobulinémie retrouvée chez la totalité des malades ayant bénéficié du dit test.

Bilan de confirmation

Ces paramètres consistent en la sérologie et le médullogramme, servant pour confirmer le diagnostic définitif et ne donnent aucune indication quant aux formes de L.V concernés. En outre si les deux tests sont pratiqués individuellement il y a risque d'erreur de 3% dans le cas du médullogramme ce qui n'est pas très élevé et 10% dans le cas de la sérologie ce qui par contre assez important pour une population importante. Toutefois, si les deux tests sont pratiqués ensemble le risque d'erreur est nul car les patients s'ils n'étaient pas positifs pour l'un ils le sont pour l'autre à 100%. Il est à signaler au passage que 50% des malades (soit 3 cas) ayant une sérologie négative ont été dénutris.

Bilan complémentaire

Ce bilan n'a d'utilité que pour dépister précocement le syndrome d'activation macrophagique (SAM) qui représente la complication majeure, redoutable et fréquemment associée à la L.V. Dans le cadre de la population étudiée seul 8 cas ont présenté ce SAM, ce qui n'est pas négligeable dans une population de 80 patients d'où l'intérêt que représente ce bilan pour la prévention des complications éventuelles liées à la maladie.

4. Données radiologiques

La radio du thorax aide à chercher et localiser un envahissement parasitaire au niveau du parenchyme pulmonaire, elle s'est avérée anormale dans 4% des cas. En effet, il est systématique de procéder à une radio thoracique pour lutter contre la dissémination du parasite au niveau pulmonaire et le dépistage précoce des infections respiratoires qui peuvent être intercurrentes à la leishmaniose viscérale.

L'échographie abdominale est un complément indispensable à la clinique sachant qu'elle permet de confirmer les données cliniques et diagnostiquer les signes infracliniques. En effet, dans le cadre de cette étude, elle a permis la mise en évidence de 29 ascites et 2 HMG infracliniques. En outre des ADP abdominales profondes ont été révélées.

L'ECG a été pratiqué systématiquement pour tous les malades dans le but de prévenir la toxicité du traitement au niveau cardiaque.

5. Modalités thérapeutiques

Sur les 78 malades ayant reçu la GLUCANTIME, deux d'entre eux ont rechuté après avoir reçu la première cure du traitement. Un patient a dû bénéficier d'un autre produit à base de FUNGIZONE, après trois cures de GLUCANTIME, pour voir son état sanitaire améliorée.

Il ressort de ce qui précède 2 hypothèses soit que les patients ayant été traité par la GLUCANTIME, ont développé une diminution de la sensibilité au produit, soit c'est le parasite qui commence à développer une certaine résistance au produit qui pourrait être due à un changement au niveau de son génome d'où la nécessité de pousser la recherche dans ce sens.

Le traitement adjuvant vient en deuxième position après le traitement spécifique de la maladie, c'est un complément indispensable car il joue un rôle essentiel dans la prévention et la prise en charge des complications éventuelles qui peuvent survenir au cours de la L.V telles que l'activation macrophagique, l'hémorragie, la déshydratation et les infections associées.

6. Modalités évolutives

En plus d'être devenue plus importante que la forme typique, la forme atypique évolue vers une forme dite grave par les complications qu'elle inflige aux malades, puisque 20% ont effectivement évolué défavorablement. Parmi ces cas seul 12% soit (10 patients) ont pu être sauvé suite à des complications telles que l'activation macrophagique, une hémorragie sévère ou une infection nosocomiale. Les 7% restant ont succombé probablement à cause soit du syndrome d'activation macrophagique, une hémorragie sévère, une infection intercurrente ou leur association. Ces trois étiologies s'avèrent ainsi redoutables et doivent être prises en charge précocement et systématiquement pour éviter de telles pertes s'élevant à 7%.

7. Classification finale

Il ressort des chiffres globaux annoncés, au début, au niveau de la fréquence des formes de L.V que la forme typique représente 25% de la population totale étudiée. Les 75% restant sont relatifs à la forme atypique et grave. Cette classification ne s'arrête pas à ce niveau puisque dans la dernière forme, 19% ont évolué défavorablement et ont inclus 7% des décès.

Un aperçu sur les 6 années étudiées montre clairement l'évolution globale des trois formes de L.V. Il en ressort nettement une stratification des trois courbes faisant allusion à l'importance de chacune en termes d'incidence.

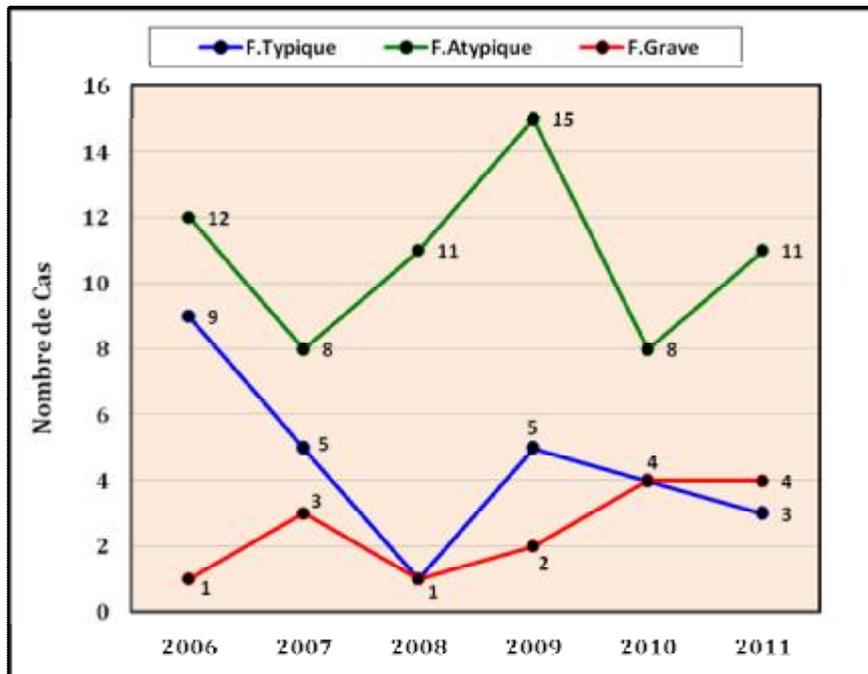


Figure 12 : Répartition des cas des 3 formes de L.V durant la période d'étude

Les courbes des tendances de ces trois formes indiquent que la forme typique est de nature linéaire descendante, en faveur de la forme grave de nature linéaire ascendante. Cela suggère une substitution de l'une par l'autre et suppose aussi la réduction sinon la disparition de la forme typique en faveur de la forme grave dans le future en l'absence de toute action visant l'étude génomique pour identifier éventuellement de nouvelles souches du parasite très résistantes et une étude pharmacologique à la recherche de nouvelles molécules plus efficaces dans le traitement. Quant à la forme atypique, elle est d'après la courbe en mode de moyennes mobiles montrant ainsi une évolution future tantôt ascendante tantôt descendante à caractère imprévisible.

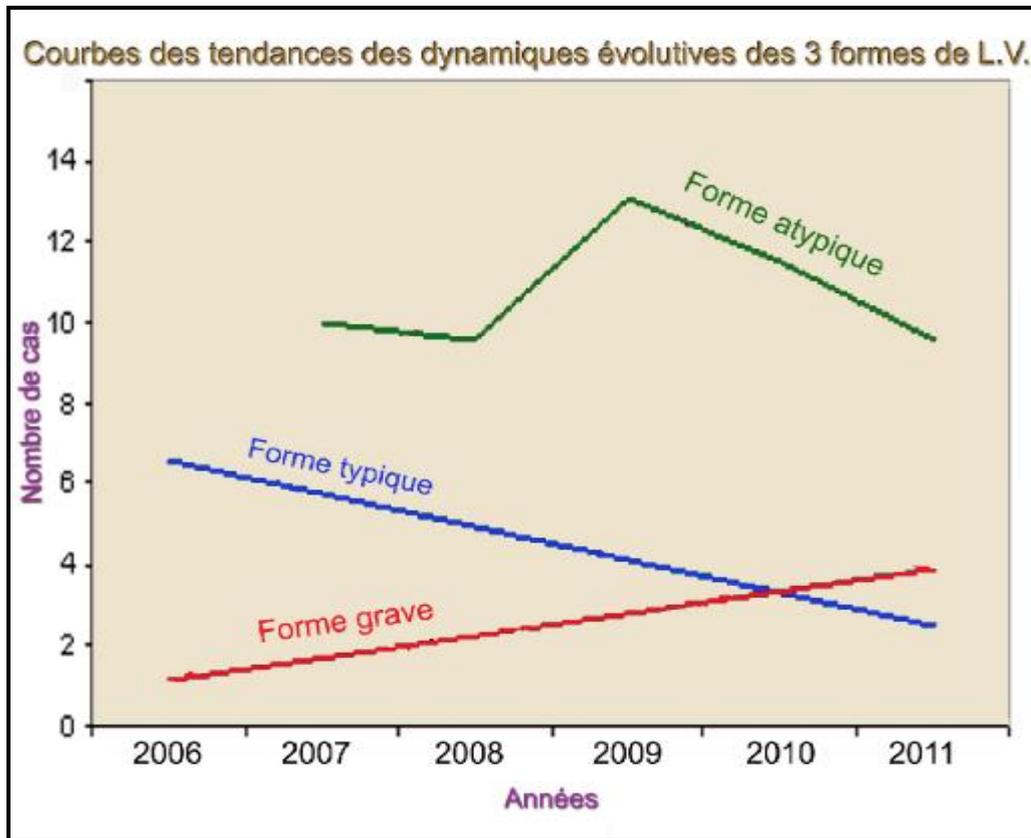


Figure 13: Courbes des tendances des dynamiques évolutives des 3 formes de L.V

Enfin le classement final des formes de L.V sur les 107 cas admis au CHU de Fès sur 6 ans, se résume comme suit :

- ü *Forme typique* : 25%
- ü *Forme atypique* : 60%
- ü *Forme grave* : 15%

Ä Analyse statistique

1. Analyse au Chi-2

A. Facteurs prédictifs d'atypie

Etant donnée le taux d'incidence de la forme atypique (60%) parmi les cas de L.V.I étudiés sur 6 années, il serait très utile de rechercher les paramètres épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs parmi ceux qui lui sont liés et pouvant déterminer l'évolution de la L.V vers sa forme atypique. S'agissant de données purement qualitatives, le test Chi 2 remplit les conditions de son application pour la réalisation de cette analyse entre la population typique et celle atypique.

Le tableau ci-après, relate les résultats de l'analyse et montre les paramètres qui ont plus d'influence sur l'évolution vers la forme atypique de la L.V.

Tableau 16 : Test Chi 2 des variables influençant l'évolution de la L.V vers sa forme
atypique

| Variables | | Population atypique | Population typique | p-value | Seuil α |
|------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------|---------|----------------|
| Epidémiologiques | Âge | < 2 ans | 53 | 0,474 | 0,05 |
| | | > 2 ans | 27 | | |
| | Genre | M | 42 | 0,783 | 0,05 |
| | | F | 38 | | |
| | Saison | Automne | 7 | 0,144 | 0,05 |
| | | Hiver | 15 | | |
| | | Printemps | 25 | | |
| | | Eté | 33 | | |
| Origine | Pré-rif | 75 | 0,618 | 0,05 | |
| | Rif | 5 | | | |
| Cliniques | Délai de consultation | < 6 mois | 76 | 0,266 | 0,05 |
| | | > 6 mois | 4 | | |
| | Fièvre | Oui | 75 | 0,183 | 0,05 |
| | | Non | 5 | | |
| | Apyrexie** | Oui | 5 | 0,001 | 0,05 |
| | | Non | 75 | | |
| | Sx digestifs*** | Oui | 48 | 0,000 | 0,05 |
| | | Non | 32 | | |
| | Sx respiratoires** | Oui | 21 | 0,003 | 0,05 |
| | | Non | 59 | | |
| | Sx hépatiques | Oui | 1 | 0,559 | 0,05 |
| | | Non | 79 | | |
| | Sx neurologiques | Oui | 4 | 0,236 | 0,05 |
| | | Non | 76 | | |
| Œdèmes** | Oui | 27 | 0,001 | 0,05 | |
| | Non | 53 | | | |
| Biologiques | Anémie | < 7 g/dl | 55 | 0,323 | 0,05 |
| | | > 7 g/dl | 24 | | |
| | Thrombopénie | < 50000/ mm ³ | 22 | 0,065 | 0,05 |
| | | > 50000/ mm ³ | 46 | | |
| | Leucopénie | Oui | 42 | 0,469 | 0,05 |
| | | Non | 38 | | |
| | Neutropénie | < 500/mm ³ | 16 | 0,914 | 0,05 |
| | | > 500/mm ³ | 41 | | |
| VS* | > 20 mm | 67 | 0,047 | 0,05 | |
| | < 20 mm | 13 | | | |
| Evolution* | Favorable | 64 | 0,014 | 0,05 | |
| | Défavorable | 15 | | | |

* Différence significative ; **Différence hautement significative ; *** Différence très hautement significative.

Il ressort du tableau que les variables épidémiologiques (âge, genre, saison, origine) se distribuent de la même manière entre les populations typique et atypique, cela revient à dire qu'elles n'influencent pas sur l'évolution de la L.V vers sa forme atypique. Parmi les 8 variables cliniques, 4 (apyrexie, signes digestifs, signes respiratoires et œdèmes) ne se distribuent pas de la même manière entre les deux populations. Ceci prouve bien qu'elles influencent l'évolution de la L.V vers sa forme atypique. Par contre, seule la vitesse de sédimentation parmi 5 variables biologiques ne se distribue pas de la même manière pour les deux populations et influence par conséquent l'évolution de la L.V vers sa forme atypique. Il est à signaler aussi que le paramètre évolution distingue significativement la forme typique de l'atypique.

B. Facteurs prédictifs de gravité

Etant donnée le taux d'incidence de la forme grave (15%) parmi les cas de L.V.I étudiés sur 6 années, il serait très utile de rechercher les paramètres épidémiologiques, cliniques et biologiques parmi ceux qui lui sont liés et pouvant déterminer l'évolution de la L.V vers sa forme grave. S'agissant de données purement qualitatives, le test Chi 2 remplit les conditions de son application pour la réalisation de cette analyse entre deux populations de patients ayant deux modalités évolutives différentes à savoir favorable et défavorable.

Le tableau ci-après, relate les résultats de l'analyse et montre les paramètres qui ont plus d'influence sur l'évolution vers la forme grave de la L.V.

Tableau 17 : Test Chi 2 des variables influençant l'évolution de la L.V vers sa forme

grave

| Variables | | Population avec évolution favorable | Population avec évolution grave | p-value | Seuil α | |
|------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|---------|----------------|------|
| Epidémiologiques | Âge | < 2 ans | 41 | 11 | 0,481 | 0,05 |
| | | > 2 ans | 23 | 4 | | |
| | Genre | M | 34 | 8 | 0,988 | 0,05 |
| | | F | 30 | 7 | | |
| | Saison | Automne | 6 | 1 | 0,727 | 0,05 |
| | | Hiver | 13 | 2 | | |
| | | Printemps | 21 | 4 | | |
| | | Eté | 24 | 8 | | |
| | Origine | Pré-rif | 59 | 15 | 0,263 | 0,05 |
| | | Rif | 5 | 0 | | |
| Cliniques | Délai de consultation | < 6 mois | 61 | 14 | 0,753 | 0,05 |
| | | > 6 mois | 3 | 1 | | |
| | Fièvre | Oui | 59 | 15 | 0,263 | 0,05 |
| | | Non | 5 | 0 | | |
| | Apyrexie | Oui | 5 | 0 | 0,263 | 0,05 |
| | | Non | 59 | 15 | | |
| | Sx digestifs | Oui | 40 | 8 | 0,512 | 0,05 |
| | | Non | 24 | 7 | | |
| | Sx respiratoires | Oui | 19 | 2 | 0,196 | 0,05 |
| | | Non | 45 | 13 | | |
| | Sx hépatiques | Oui | 1 | 0 | 0,626 | 0,05 |
| | | Non | 63 | 15 | | |
| | Sx neurologiques | Oui | 4 | 0 | 0,320 | 0,05 |
| | | Non | 60 | 15 | | |
| | Œdèmes | Oui | 21 | 5 | 0,969 | 0,05 |
| | | Non | 43 | 10 | | |
| | Hémorragie | Oui | 12 | 2 | 0,620 | 0,05 |
| | | Non | 52 | 13 | | |
| Dénutrition*** | Oui | 9 | 15 | 0,000 | 0,05 | |
| | Non | 55 | 0 | | | |
| Biologiques | Anémie** | < 7 g/dl | 39 | 15 | 0,004 | 0,05 |
| | | > 7 g/dl | 24 | 0 | | |
| | Thrombopénie* | < 50000/ mm ³ | 14 | 8 | 0,029 | 0,05 |
| | | > 50000/ mm ³ | 39 | 6 | | |
| | Leucopénie | Oui | 33 | 8 | 0,901 | 0,05 |
| | | Non | 31 | 7 | | |
| | Neutropénie* | < 500/mm ³ | 7 | 9 | 0,012 | 0,05 |
| | | > 500/mm ³ | 32 | 9 | | |
| VS** | > 20 mm | 54 | 12 | 0,037 | 0,05 | |
| | < 20 mm | 6 | 7 | | | |

* Différence significative ; **Différence hautement significative ; *** Différence très hautement significative.

Il ressort du tableau que les variables épidémiologiques (âge, genre, saison, origine) se distribuent de la même manière entre les patients qui ont évolué favorablement et ceux qui ont accusé une évolution défavorable, cela revient à dire qu'elles n'influencent pas sur l'évolution de la L.V vers sa forme grave. Parmi les 10 variables cliniques, seule la dénutrition qui a présenté une différence très hautement significative entre les deux populations étudiées puisqu'elle ne se distribue pas de la même manière entre elles. En outre les variables biologiques à base de l'anémie, la thrombopénie, la neutropénie et la vitesse de sédimentation ne se distribuent pas aussi de la même manière pour les deux populations. Ceci prouve bien que ces 5 variables (dénutrition, thrombopénie, anémie, neutropénie, VS), influencent nettement l'évolution de la L.V vers la forme grave.

C. Facteurs prédictifs du SAM

Représentant la majorité des complications graves de la L.V (10%), le Syndrome d'activation macrophagique (SAM) a été étudié à l'aide du test Chi 2, pour dégager les paramètres prédisposant les patients à le développer.

Le tableau ci-après, illustre les résultats de l'analyse et montre les paramètres qui ont plus d'influence sur l'évolution de la L.V vers le syndrome d'activation macrophagique.

Tableau 18 : Test Chi 2 des variables influençant l'évolution de la L.V vers le SAM

| Variables | | Population des sujets sans SAM | Population des sujets avec SAM | p-value | Seuil α | |
|------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------|----------------|------|
| Epidémiologiques | Âge | < 2 ans | 48 | 4 | 0,571 | 0,05 |
| | | > 2 ans | 23 | 4 | | |
| | Genre | M | 37 | 5 | 0,576 | 0,05 |
| | | F | 34 | 3 | | |
| | Saison | Automne | 6 | 1 | 0,818 | 0,05 |
| | | Hiver | 13 | 2 | | |
| | | Printemps | 22 | 3 | | |
| | | Eté | 30 | 2 | | |
| | Origine | Pré-rif | 67 | 7 | 0,450 | 0,05 |
| | | Rif | 4 | 1 | | |
| Cliniques | Délai de consultation | < 6 mois | 68 | 7 | 0,311 | 0,05 |
| | | > 6 mois | 3 | 1 | | |
| | Fièvre | Oui | 66 | 8 | 0,438 | 0,05 |
| | | Non | 5 | 0 | | |
| | Apyrexie | Oui | 5 | 0 | 0,438 | 0,05 |
| | | Non | 66 | 8 | | |
| | Sx digestifs | Oui | 45 | 3 | 0,155 | 0,05 |
| | | Non | 26 | 5 | | |
| | Sx respiratoires | Oui | 21 | 0 | 0,072 | 0,05 |
| | | Non | 50 | 8 | | |
| | Sx hépatiques | Oui | 1 | 0 | 0,735 | 0,05 |
| | | Non | 70 | 8 | | |
| | Sx neurologiques | Oui | 4 | 0 | 0,490 | 0,05 |
| | | Non | 67 | 8 | | |
| | Œdèmes | Oui | 24 | 2 | 0,615 | 0,05 |
| | | Non | 47 | 6 | | |
| Hémorragie | Oui | 14 | 0 | 0,166 | 0,05 | |
| | Non | 57 | 8 | | | |
| Dénutrition*** | Oui | 16 | 8 | 0,0006% | 5% | |
| | Non | 55 | 0 | | | |
| Biologiques | Anémie | < 7 g/dl | 47 | 7 | 0,237 | 0,05 |
| | | > 7 g/dl | 23 | 1 | | |
| | Thrombopénie | < 50000/ mm ³ | 19 | 3 | 0,550 | 0,05 |
| | | > 50000/ mm ³ | 41 | 4 | | |
| | Leucopénie | Oui | 38 | 3 | 0,089 | 0,05 |
| | | Non | 38 | 0 | | |
| | Neutropénie | < 500/mm ³ | 13 | 3 | 0,352 | 0,05 |
| | | > 500/mm ³ | 37 | 4 | | |
| | VS | > 20 mm | 60 | 6 | 0,562 | 0,05 |
| | | < 20 mm | 11 | 2 | | |

*Différence significative ; **Différence hautement significative ; *** Différence très hautement significative.

En effet, seule la dénutrition s'est montrée très hautement significatives avec un p-value de 0,0006% ce qui est très négligeable devant le seuil $\alpha = 5\%$. Ceci exprime fort bien l'importance de la dénutrition dans la participation à l'évolution vers cette complication redoutable si non fatale en absence de traitement sérieux.

D. Facteurs prédictifs de mortalité

Après avoir abordé les facteurs conduisant vers l'atypie, ceux menant vers la gravité et ceux prédisposant les patients à développer le SAM, l'occasion se présente pour traiter les facteurs, épidémiologiques, cliniques et biologiques, rendant l'évolution de la L.V.I mortelle. Avec un taux de mortalité de 7% ce qui n'est pas peu statistiquement parlant, les données ont été analysées grâce au test Chi 2 qui remplit pleinement les conditions de son application entre la population des survivants et celle des décès.

Le tableau ci-après, résume les résultats de l'analyse et montre les paramètres qui ont plus d'influence sur l'évolution de la L.V vers sa forme mortelle.

Tableau 19 : Test Chi 2 des variables influençant l'évolution de la L.V vers sa forme mortelle

| Variables | | Population des survivants | Population des décès | p-value | Seuil α | |
|------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|---------|----------------|------|
| Epidémiologiques | Âge | < 2 ans | 48 | 4 | 0,484 | 0,05 |
| | | > 2 ans | 26 | 1 | | |
| | Genre | M | 40 | 2 | 0,542 | 0,05 |
| | | F | 34 | 3 | | |
| | Saison | Automne | 6 | 1 | 0,712 | 0,05 |
| | | Hiver | 13 | 2 | | |
| | | Printemps | 24 | 1 | | |
| | | Eté | 29 | 3 | | |
| Origine | Pré-rif | 69 | 5 | 0,548 | 0,05 | |
| | Rif | 5 | 0 | | | |
| Cliniques | Délai de consultation | < 6 mois | 70 | 5 | 0,593 | 0,05 |
| | | > 6 mois | 4 | 0 | | |
| | Fièvre | Oui | 69 | 5 | 0,548 | 0,05 |
| | | Non | 5 | 0 | | |
| | Apyrexie | Oui | 5 | 0 | 0,548 | 0,05 |
| | | Non | 69 | 5 | | |
| | Sx digestifs | Oui | 43 | 5 | 0,063 | 0,05 |
| | | Non | 31 | 0 | | |
| | Sx respiratoires | Oui | 19 | 2 | 0,482 | 0,05 |
| | | Non | 55 | 3 | | |
| | Sx hépatiques | Oui | 1 | 0 | 0,793 | 0,05 |
| | | Non | 73 | 5 | | |
| | Sx neurologiques | Oui | 4 | 0 | 0,593 | 0,05 |
| | | Non | 70 | 5 | | |
| | Œdèmes | Oui | 23 | 3 | 0,182 | 0,05 |
| | | Non | 51 | 2 | | |
| Hémorragie | Oui | 13 | 1 | 0,890 | 0,05 | |
| | Non | 61 | 4 | | | |
| Dénutrition*** | Oui | 9 | 15 | 0,000 | 0,05 | |
| | Non | 55 | 0 | | | |
| Biologiques | Anémie | < 7 g/dl | 49 | 5 | 0,123 | 0,05 |
| | | > 7 g/dl | 24 | 0 | | |
| | Thrombopénie* | < 50000/ mm ³ | 18 | 4 | 0,019 | 0,05 |
| | | > 50000/ mm ³ | 44 | 1 | | |
| | Leucopénie | Oui | 38 | 3 | 0,707 | 0,05 |
| | | Non | 36 | 2 | | |
| | Neutropénie** | < 500/mm ³ | 11 | 5 | 0,001 | 0,05 |
| | | > 500/mm ³ | 41 | 0 | | |
| VS** | > 20 mm | 62 | 4 | 0,007 | 0,05 | |
| | < 20 mm | 8 | 5 | | | |

*Différence significative ; **Différence hautement significative ; *** Différence très hautement significative.

Il ressort du tableau que les variables à base de la dénutrition, la thrombopénie, la neutropénie et la VS ne se distribuent pas de la même manière entre les 2 populations, cela revient à dire que ces 4 facteurs sont les plus influençant dans l'évolution vers la forme mortelle de la L.V.

En conclusion :

Il est à retenir finalement qu'en matière *d'atypie*, les paramètres épidémiologiques ne montrent aucune différence significative entre la forme typique et atypique de la L.V.I. A leur opposé, les paramètres cliniques et précisément l'apyrexie, les troubles digestifs et respiratoires ainsi que les œdèmes sans pour autant oublier la vitesse de sédimentation comme étant un paramètre purement biologique qui s'associe aux précédents pour orienter significativement l'évolution de la L.V.I vers sa forme atypique. L'évolution vient en dernier lieu pour dire un mot différenciant entre les deux populations, en matière de leurs réponses au traitement en vigueur. En fait, contrairement à la population porteuse de la L.V. typique évoluant toujours favorablement, la population avec la L.V atypique évolue aussi bien favorablement que défavorablement.

En ce qui concerne *la gravité*, il est opportun de signaler qu'en plus de la dénutrition, champ favorable à toutes les complications, l'anémie, la thrombopénie, la neutropénie et la VS, ce sont avérées à effet remarquablement significatif sur l'évolution de la L.V vers sa forme grave.

Pris individuellement en tant que gravité dominante, *le syndrome d'activation macrophagique* se prononce très favorisé exclusivement et de manière très marquée par la dénutrition.

La mortalité intervenant dans les situations graves, trouve son explication dans les facteurs prédictifs les plus conditionnant du pronostic vital. Il s'agit bien de 3 paramètres biologiques parmi cinq à savoir, la neutropénie, la thrombopénie et la VS, auxquels s'ajoute la dénutrition en tant que champs favorables à toutes les complications.

2. Analyse des correspondances multiples (ACM)

Puisque les données sont purement qualitatives et distribuées normalement, l'analyse des correspondances multiples (ACM) y trouve ses conditions d'application, dans le cadre de cette recherche. Elle a été choisie dans le but de trouver un lien éventuel entre les différents paramètres relatifs à la population étudiée et l'évolution vers la forme grave de la L.V.I. tout en étudiant de manière détaillée les facteurs ayant un effet sur ladite évolution.

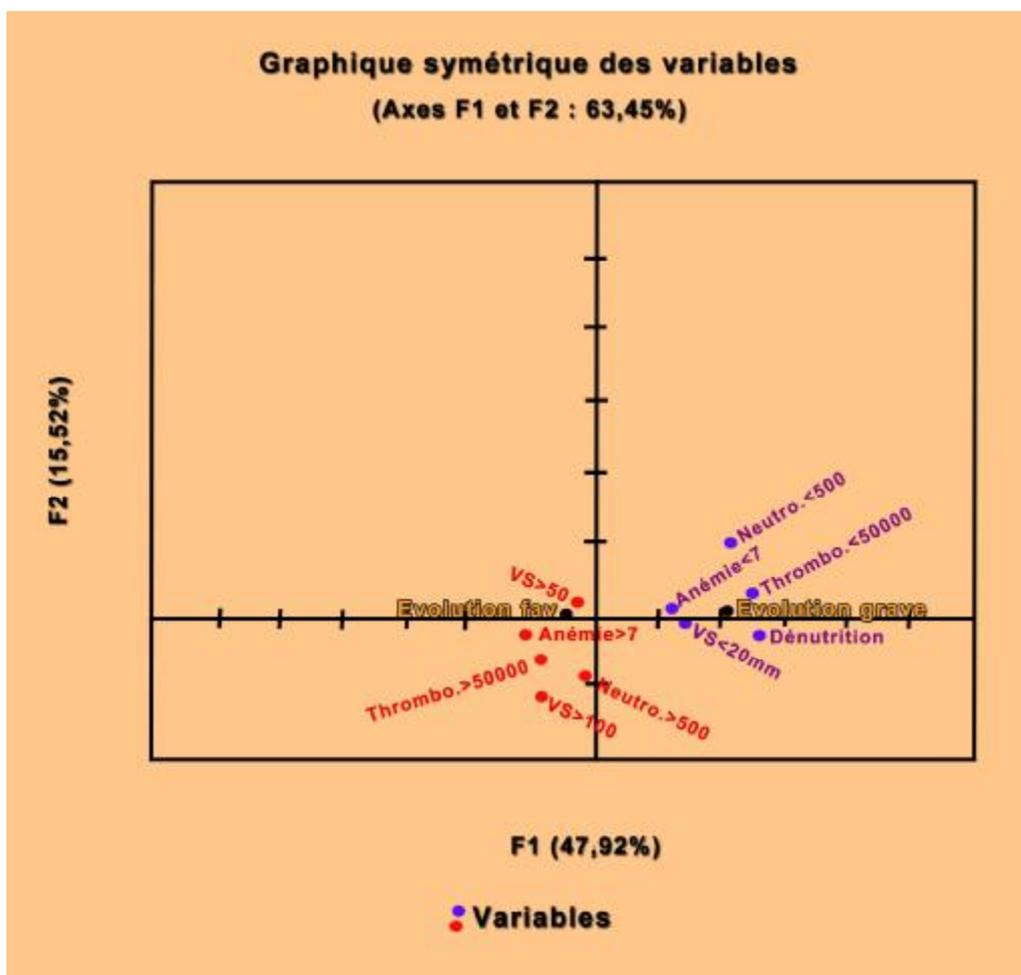


Figure 14: Analyse des correspondances multiples (ACM)

Le principe d'interprétation de la figure ci-dessus repose sur la distance reliant les facteurs étudiés par rapport aux modalités évolutives à savoir favorable (E1) et grave (E2).

Il ressort de la figure que les paramètres comprenant l'anémie > 7 g/dl, la thrombopénie $> 50000/mm^3$, la neutropénie $> 500/mm^3$ et les VS > 50 mm à la première heure, sont proches au niveau de leur emplacement de l'évolution favorable, ce qui revient à dire qu'elles lui sont liées dans la mesure où elles influencent l'évolution dans ce sens.

Par contre les paramètres comprenant, l'anémie < 7 g/dl, la thrombopénie $< 50000/mm^3$, la neutropénie $< 500/mm^3$, la VS < 20 mm à la première heure et la dénutrition, sont proches au niveau de leur emplacement par rapport à l'évolution grave. Cela indique encore une fois qu'elles influencent l'évolution dans le sens grave.

Ces résultats vont de paire avec ce qui a été dégagé auparavant concernant les facteurs influençant l'évolution de la L.V. vers sa forme grave. Ils viennent en temps opportun pour lancer une ébauche de pronostic évaluant la sévérité de la maladie.

En prenant en considération les paramètres influençant significativement l'évolution de la L.V.I. vers sa forme grave et sa forme mortelle auxquelles on a ajouté le syndrome d'activation macrophagique pour sa corrélation élevée avec la L.V, il découle que la dénutrition vient en tête avec 3 influences envers la gravité en générale, le SAM et le décès en particulier ; suivie par la thrombopénie $< 50000/mm^3$ et la neutropénie $< 500/mm^3$ et la VS < 20 mm à la première heure avec deux influences et enfin l'anémie < 7 g/dl avec 1 seule influence. Le tableau ci-après résume le score affecté sur cette base pour évaluer la sévérité de la maladie.

Tableau 20 : Score de sévérité de la L.V

| Paramètres | Score |
|--------------------------------------|-------|
| Dénutrition | 3 |
| Thrombopénie < 50000/mm ³ | 2 |
| Neutropénie < 500/mm ³ | 2 |
| VS < 20 mm | 2 |
| Anémie < 7 g/dl | 1 |

Il est à signaler qu'un score strictement supérieur à 3 par la présence concomitante de ces paramètres, met en jeu le pronostic vital.

DISCUSSION ET COMMENTAIRES

I- Epidémiologie

1. Incidence

La L.V.I est une parasitose due à des protozoaires flagellés appartenant au genre *Leishmania*. C'est une zoonose transmise à l'homme par la piqûre d'un insecte vecteur qui est le phlébotome [5]. Elle connaît une répartition géographique particulière plus répandue sur le pourtour méditerranéen, la Chine, l'Inde, l'Asie centrale, l'Afrique de l'Est et l'Amérique du Sud [6]. Le type de *Leishmania* varie en fonction des foyers. Au Maroc comme en Algérie et en Tunisie, on retrouve la *Leishmania infantum* dans 90 % des cas [7,8]. L'incidence annuelle de la LVI selon l'OMS (Organisation mondiale de la santé) est estimée entre 1,5 et 2 millions, dont 500 000 de LV et 1 à 1,5 M de leishmaniose cutanée [9]. En France, l'incidence nationale reste probablement inférieure à 30 cas par an. Au Maroc, son incidence reste sous-estimée du fait de la difficulté d'accès aux soins de certaines populations ou par le manque de déclaration de tous les cas de leishmaniose viscérale observés [10,11].

Dans le cadre de la présente étude, sur un effectif total de 107 cas de L.V, admis au CHU de Fès entre 2006 et 2011, on a recensé 80 cas de L.V atypique et grave représentant 75% des effectifs totaux. L'examen des données rapportées par Zouaghi et ses collaborateurs en 2009 montre que la forme typique de la L.V, basée sur la triade clinique connue, a dominé, avec 67,3% sur les 93 cas étudiés entre 1997 et 2001 [12]. Cela prouve bien que la forme atypique et grave de la L.V a connu une augmentation très marquée au détriment de la forme typique, au fil du temps.

Une étude réalisée par Idrissi en 2004 au sein du CHU de Fès a montré une incidence de 47% de la forme atypique de la L.V [16], cette incidence s'est augmentée au fil de 7 années pour atteindre un pourcentage de 75% en 2011, cela revient à dire que la L.V atypique et grave a connu une évolution croissante durant

les années. Il en ressort aussi que l'apparition de la forme atypique et grave de la L.V est probablement consécutive à un remaniement génétique du parasite.

2. Age

La leishmaniose viscérale est presque exclusivement infantile, son incidence parmi les adultes reste exceptionnelle [13]. La répartition des âges moyens dans 9 travaux entrepris entre 1975 et 2011 et totalisant 1303 cas, indique un âge moyen dominant de 3 à 4 ans avec 63%, suivi d'une moyenne d'âge comprise entre 2 et 3 ans avec 26% [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. La présente étude se situe dans cette dernière catégorie avec un âge moyen de 33 mois.

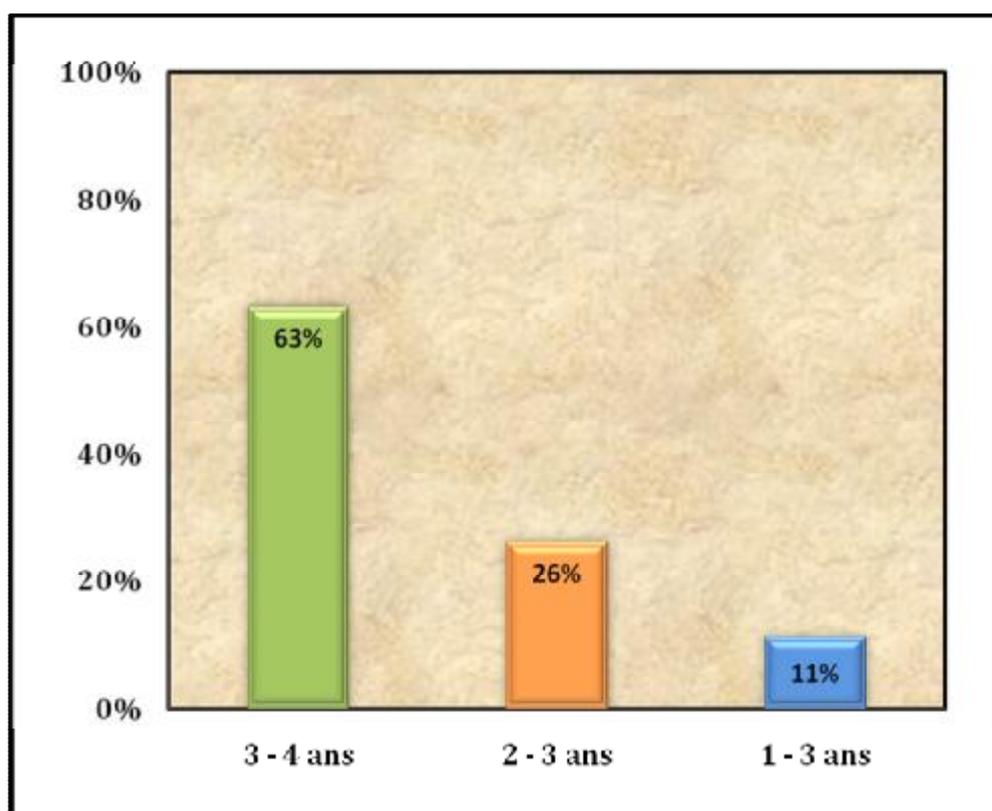


Figure 15: Tranches d'âges moyens établies à partir des travaux cités ci-dessus

3. Genre

Plusieurs études ont montré la prédominance masculine avec un pourcentage allant de 54,5% à 65% [14, 15, 16, 17, 20]. Alors que dans l'étude réalisée par Minodier en 2000 la prédominance est féminine avec un pourcentage de 57%. Dans notre travail, une légère prédominance masculine a été notée avec un sexe ratio de 1,1 en faveur des garçons. Cela s'explique dans le cas des études faites au Maroc par le fait que les garçons sont les plus exposés au phlébotome par leur mobilité supérieure à celle des filles et la nature de leur habillement dégageant une partie importante de leur corps surtout durant les saisons à risque à savoir le printemps et l'été.

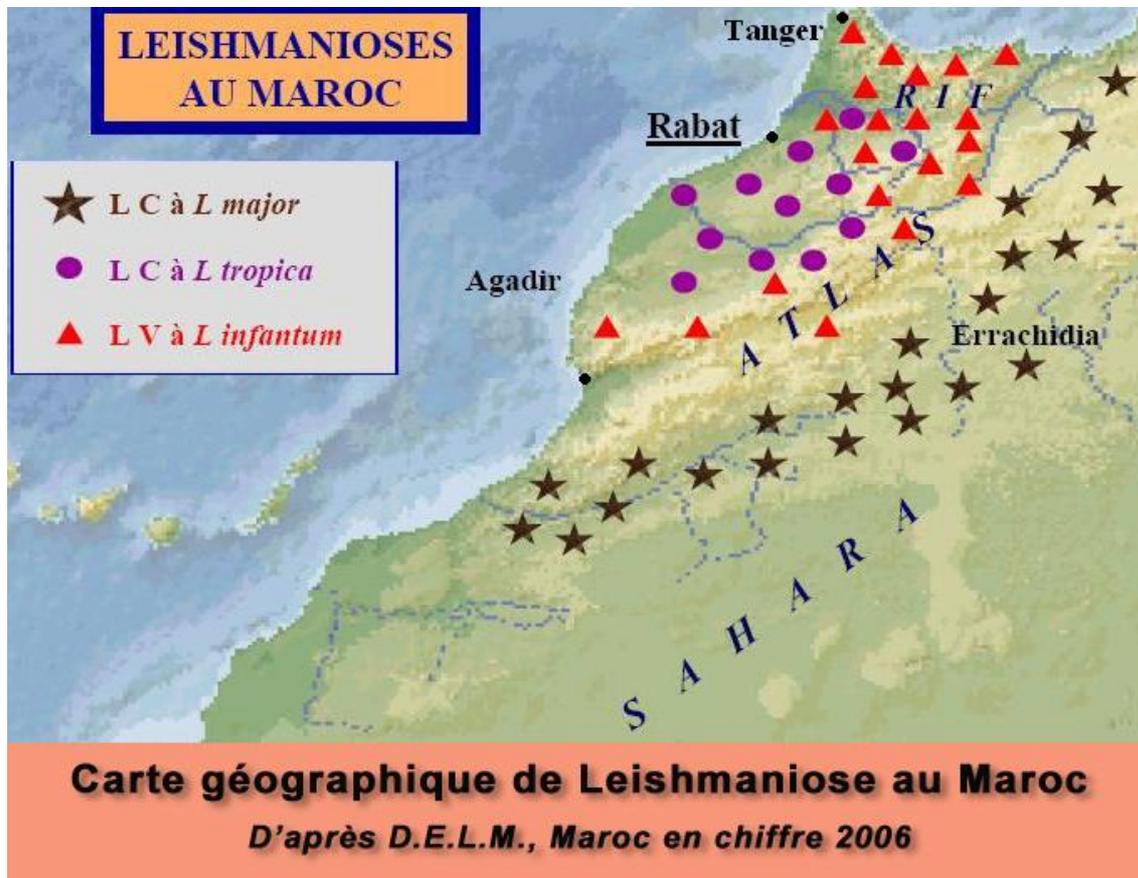
4. Origine géographique

Au Maroc, 3 zones ont été précisées comme étant particulièrement exposées [1, 12, 22] :

Zone nord : Comprenant le pré-rif et le rif dans un axe allant de Nador à Taza en passant par El Hoceima, Tétouan, Tanger et Taounate.

Zone centre : Comprend les villes de Meknès, Fès, Sidi Kacem et Rabat, ce qui touche en partie les plaines du Saïs, du Gharb et Atlantique.

Zone sud : Touchant la région d'Errachidia.



Effectivement les données relatives à l'origine géographique des patients de notre série montrent une dominance des cas dans la région de Taounate, suivie de Fès et Taza.

II- Etude clinique

1. Les formes atypiques

A. Selon le terrain

a) Kala-azar congénital

Il existe quelques observations de kala-azar congénital. Mais il est difficile de faire la preuve de cette transmission en pays d'endémie, où le nouveau-né peut être piqué par les phlébotomes et où la durée incertaine de l'incubation ne permet pas de trancher entre transmission maternelle ou due à l'insecte. 6 cas ont été rapportés comme probablement congénitaux dans divers foyers leishmaniens [23] dont 1 en France [24]. Les signes cliniques sont ceux de la forme habituelle. Ils surviennent entre 4 et 9 mois après la naissance. Le traitement est le même que chez le plus grand enfant, adapté au poids. Un cas publié de kala-azar survenu au cours de la grossesse et traité par Glucantime® [25] a conduit à la naissance d'un enfant prématuré mais indemne de parasite. Le mécanisme de la transmission mère-enfant est peu clair, mais on sait que le parasite peut être trouvé dans le placenta. Toutefois, un cas a été rapporté en Allemagne et les recherches ont été à l'appui d'une transmission congénitale d'une mère asymptomatique envers son enfant après un séjour à l'état enceinte dans trois pays méditerranéens (Portugal, Course et Malte) [26].

b) Leishmaniose viscérale et immunodépression

Depuis 1979, une centaine d'observations de kala-azar ont été rapportées chez l'immunodéprimé : au cours d'une corticothérapie prolongée pour syndrome néphrotique [27] et d'autres traitements immunodépresseurs [28]. Mais la leishmaniose viscérale est par elle-même une maladie déprimant l'immunité cellulaire et peut se révéler par la répétition d'autres maladies infectieuses sévères [29].

Chez l'adulte, le kala-azar survenant sur un sujet infecté par le de l'immunodéficience humaine (VIH) est bien connu [30]. Il est particulier par une incubation longue, pouvant atteindre 4 ans, l'absence de splénomégalie dans la moitié des cas, la présence fréquente d'une affection opportuniste concomitante, rendant plus difficile le diagnostic, d'autant que la sérologie est négative dans 50 à 90% des cas. Le traitement est difficile avec échecs et rechutes fréquents et 30% de décès. Chez l'enfant, ce tableau commence à être décrit [26] sur le pourtour méditerranéen.

Dans notre étude, la présence de cinq formes apyrétiques (6%) conjuguée à l'absence d'un traitement à base de la corticothérapie et des immunosuppresseurs à long terme ainsi que l'absence de la co-infection VIH, montre l'existence d'une immunodépression pouvant être induites par le parasite lui même et / ou la dénutrition. Cela est conforme aux propos d'Idrissi *et al.* [13].

c) Formes latentes

Chez certains sujets, l'infection leishmanienne demeure asymptomatique. De ce fait, dans les zones endémiques de leishmaniose viscérale ou au cours d'épisodes épidémiques, l'infestation leishmanienne inapparente est en nombre élevé, nettement supérieur au nombre de cas cliniquement patents. En effet, dans un foyer de leishmaniose canine aux environs de Nice, 30% de la population humaine s'est révélée positive au test de Monténégro [31], test d'hypersensibilité retardée à la leishmanine. En outre, lors d'une enquête séro-épidémique réalisée au sein d'une population d'élèves à Kousseri foyer de leishmaniose viscérale au Nord du Cameroun, l'analyse séro-immunologique a permis de conclure, sur le statut sérologique positif de 9 cas sur 223 soit 4%. Il s'est avéré que ces 9 individus ne présentaient aucun signe clinique spécifique de la maladie [32]. Par conséquent, dans un foyer défini, le déterminisme des manifestations cliniques reste

partiellement inexpliqué. Le contact homme-parasite ne détermine donc pas forcément une leishmaniose maladie.

Puisque le Maroc est considéré aussi comme une zone endémique de la maladie; même si en absence des formes latentes, comme c'est le cas dans notre étude, cela n'exclue pas l'existence des formes asymptomatiques. Il est par conséquent judicieux de procéder à un dépistage dans les zones à risques surtout pour les sujets ayant des situations douteuses.

B. Formes viscérales

a) Forme pulmonaire

En pays d'endémie, les signes fonctionnels respiratoires sont souvent notés en début de maladie, pouvant égarer le diagnostic. Dans une série récente au Soudan [33] la toux est notée dans 72% des cas. Classiquement, on attribue ces signes à une surinfection bactérienne ou virale chez un enfant immunodéprimé par la leishmaniose. Cependant, les parasites ont été identifiés à l'autopsie dans le tissu interstitiel pulmonaire avec un aspect histologique de pneumopathie interstitielle [34].

Dans l'objectif de ne pas rater le diagnostic d'une maladie redoutable comme la L.V, tous les signes respiratoires doivent faire penser à cette affection envahissant le parenchyme pulmonaire. Dans le cas de la présente étude 26% des malades ont présenté des signes pulmonaires comprenant une dyspnée associée à une toux le plus souvent sèche. Ce pourcentage de signes pulmonaires présent chez le quart de nos malades nécessite une vigilance pour ne pas écarter le diagnostic de la L.V.

L'examen des pourcentages des signes respiratoires associés à la L.V chez les patients admis au CHU de Fès, selon les études, d'Idrissi (1998-2004) [13] et Tamimy (2006-2009) [44], montre respectivement des pourcentages de 12 et 20%. Dans notre cas on a observé sur deux ans (2010 et 2011) un taux de 15% ce qui est

relativement plus important de point de vue incidence. Nous retenons de ce qui précède que les signes respiratoires sont corrélés à l'incidence de la forme atypique de la L.V, chose déjà montrée précédemment dans l'analyse statistique concernant les facteurs prédictifs de l'atypie.

b) Forme digestive

Une diarrhée peut accompagner les signes classiques de la maladie. Mais un tableau de diarrhée chronique avec des périodes de fièvre est possible. Le diagnostic de kala-azar a été fait sur la biopsie intestinale qui n'a pas montré d'altération spécifique des villosités, mais la présence du parasite à l'intérieur de cellules mononuclées du chorion. Même en l'absence de signe fonctionnel digestif, mais de façon inconstante, le parasite a parfois été observé à ce niveau [35].

En outre, l'atteinte duodénale n'est pas habituelle au cours de la L.V et a été décrite presque exclusivement chez des sujets immunodéprimés. Toutefois, un cas d'atteinte digestive leishmanienne a été diagnostiqué par biopsie duodénale chez une patiente immunocompétente présentant des douleurs épigastriques et des vomissements [36].

Notre étude a révélé la présence de signes digestifs incluant les nausées, vomissements, douleurs épigastriques et les diarrhées, chez 60% des malades. Il en découle que les troubles digestifs sont très corrélés avec la forme atypique de la L.V.

Une analyse des pourcentages des signes digestifs rencontrés dans deux études réalisées, par Idrissi [13], Tamimy [44], illustre une progression remarquable de l'incidence des troubles digestifs, puisqu'ils sont passés de 26% en 2004 à 51.4% en 2009. Alors que dans notre étude, en prenant seulement les données de deux ans (2010 et 2011) qui ont montré un pourcentage de 48%, égalisant presque le pourcentage trouvé chez Tamimy sur 4 ans. Ceci prouve bien que cette augmentation suit l'allure de la progression de la forme atypique passant de 77% en

2009 à 83% en 2011. Elle confirme ainsi la forte corrélation des signes digestifs avec la forme atypique de L.V. illustrée précédemment par notre étude statistique.

c) Forme rénale

Une protéinurie discrète est assez souvent notée au cours du kala-azar, sans autre perturbation de la fonction rénale. Diverses études anatomopathologiques (sur biopsies ou nécropsies) ont montré qu'il pouvait y avoir une atteinte rénale infraclinique. Il s'agit le plus souvent d'une prolifération mésangiale avec épaissement de la basale des glomérules évoquant une pathologie par complexes immuns circulants [37]. Ailleurs a été observée une atteinte interstitielle [38]. Mais on a décrit un véritable aspect de syndrome néphrotique [39] avec œdèmes, hypoalbuminémie plus marquée que dans les formes habituelles et protéinurie supérieure à 50 mg/kg/j. Dans ces cas, la biopsie rénale a montré une prolifération mésangiale au niveau glomérulaire. La régression et la disparition des signes cliniques et biologiques s'est faite parallèlement à ceux de la leishmaniose.

La protéinurie ainsi que l'albuminémie ont des valeurs normales, ce qui exclue l'atteinte rénale dans le cadre de notre étude. Il est à noter que sur les données de quatre années (2006-2009) il n'y avait que 18% des malades présentant les œdèmes. Ce chiffre a presque augmenté de la même valeur en deux ans (2010-2011) soit 16%. Nous retenons qu'à l'instar des signes digestifs, les œdèmes sont corrélés à l'incidence de la forme atypique de L.V et peuvent être prédictifs de cette dernière surtout que cela est déjà prouvé au niveau de l'étude statistique.

Faut-il se demander si l'explication de ce phénomène est toujours liée, comme l'indique certains auteurs aux complications dues à la malnutrition.

d) Forme hépatique

Une atteinte hépatique modérée est souvent notée au cours du kala-azar, sans signe clinique, avec hépatite granulomateuse histologique. Parfois, l'atteinte hépatobiliaire est au premier plan. Il peut s'agir d'une lithiase pigmentaire [40]. Plus

souvent il s'agit d'un tableau d'hépatite aiguë avec ictère, hépatomégalie, ascite éventuelle, augmentation des transaminases, abaissement des facteurs de la coagulation. Une évolution fulminante a été décrite [41], mais le plus souvent l'amélioration est de règle sous traitement spécifique de la leishmaniose. La ponction-biopsie hépatique montre une fibrose avec hypertrophie des cellules de Kupffer et des infiltrats granulomateux [42]. La possibilité d'évolution à long terme vers une cirrhose a été évoquée en Inde, mais reste un problème non résolu.

Une étude réalisée par Idrissi portant seulement sur les cas atypiques a révélé une hépatomégalie chez tous les patients (100%), un syndrome hémorragique dans 26% des cas et un ictère cholestatique chez 13% des malades [16]. Notre étude a aussi concerné les cas atypiques et a montré une hépatomégalie chez 56% des patients, des hémorragies chez 18% des cas et un seul ictère. Ceci prouve que l'incidence de l'atteinte hépatique a connu une diminution au fil du temps, ce qui la qualifie de peu corrélée à l'incidence de la forme atypique et cela est déjà prouvé par la non significativité des signes hépatiques lors de l'analyse statistique.

C. Forme neurologique

Malgré que les manifestations neurologiques soient très peu rapportées dans la littérature et dans la majorité des cas douteuse, une observation a été rapportée au Brésil par Oliveira en 2010 à propos d'un patient présentant les premiers signes neurologiques de la L.V. Sur le plan clinique le sujet a accusé une hypotonie associée à un tremblement des extrémités. Le diagnostic de la leishmaniose viscérale a été confirmé par la détection des parasites dans la moelle osseuse. Les symptômes ont disparus après un traitement spécifique de la L.V. Toujours est-il que les mécanismes d'atteinte neurologique dans la leishmaniose viscérale restent inexplicables [2].

Notre étude a révélé quelques signes neurologiques, comprenant l'agitation, le tremblement des extrémités et la perturbation du sommeil, chez 5% des malades.

Ces signes ont régressé progressivement avec la prise du traitement spécifique de la L.V, ce qui est conforme aux résultats d'Oliveira [2].

2. Les formes graves

La leishmaniose viscérale est une pathologie qui peut prendre des formes graves et menacer ainsi le pronostic vital de l'enfant. L'évolution peut avoir lieu vers le syndrome d'activation macrophagique, les infections intercurrentes et les hémorragies sévères dont l'association ou l'incidence individuelle peut mener vers le décès [3,13].

A .Le syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique est défini par des critères cliniques, biologiques et histologiques. Son mécanisme physiopathologique met en cause l'interrelation lymphocytes T/cellules naturel killer (NK) et la stimulation des macrophages [47,48]. L'hémophagocytose correspond à la phagocytose d'éléments figurés du sang : érythrocytes, leucocytes, plaquettes, de leurs précurseurs ainsi que de fragments cellulaires par les cellules de la lignée mono-histiocytaire [47]. Le tableau clinique du SAM associe des signes qui lui sont peu spécifiques, comportant de manière variable une altération de l'état général, une fièvre élevée, une organomégalie, des manifestations neurologiques, des signes respiratoires et/ou digestifs. La présence parmi ceux-là des signes biologiques est très évocatrice et aboutit à la forte présomption du SAM [49].

Par ordre de fréquence, l'atteinte hématologique est la plus rencontrée. La présence d'une cytopénie est pratiquement constante avec une thrombopénie notée dans 90 % des cas et une anémie, faisant aux besoins transfusionnels importants. D'autres anomalies incluent typiquement une hypertriglycémie, des lactates déshydrogénases (LDH) élevées, une cytolyse hépatique, une hyponatrémie et une hyperferritinémie [48].

La mise en évidence de l'hémophagocytose est nécessaire à la définition du syndrome d'activation macrophagique mais, elle reste insuffisante et doit être associée à un tableau clinique et biologique cohérent pour la confirmation définitive du diagnostique. Elle est souvent recherchée sur le myélogramme mais de façon beaucoup moins fréquente dans les ganglions ou la rate. Ceci revient au fait que la pratique d'une biopsie ganglionnaire ou d'une splénectomie ne fait pas partie du bilan systématique ou du traitement du SAM sauf dans le cas des complications [53].

Le pronostic vital dans le SAM est essentiellement lié à la maladie en cause. L'analyse de quelques grandes séries permet cependant de dégager certains autres facteurs de mauvais pronostic, indépendamment de l'étiologie. Ainsi, pour Kaito et al., le pronostic est plus sombre en cas de thrombopénie inférieure à 100 000/mm³, d'hyperferritinémie supérieure à 500 ng/ml, d'augmentation de la β 2-microglobuline plasmatique ou des produits de dégradation de la fibrine (> 10 μ g/ml) et surtout de choléstase hépatique (bilirubine > 22 μ mol/l, phosphatases alcalines > 740 UI/l) [50]. La sévérité de la choléstase, l'hypofibrinogénémie et la diminution du facteur V plasmatique sont également corrélée à un pronostic fatal pour Kerguenec et al. [51].

Dans notre série, en se basant sur des critères clinico-biologiques, le diagnostic du SAM a été retenu chez 8 sur 80 patients soit 10%. Une étude rétrospective de l'Idrissi, sur 6 ans (1998-2004), a noté une fréquence du SAM de 3,3% [13], alors que dans notre série, nous distinguons deux périodes, la première de 4 ans allant de 2006-2009 révélant une incidence de 7,5% sur 53 malades ; la deuxième de deux ans seulement (2010-2011) et n'intéressant que 27 patients a enregistré une incidence de 15%. Il ressort de ce qui précède que l'incidence du syndrome d'activation macrophagique devient de plus en plus fréquente. Notre analyse statistique a fait ressortir de manière significative la dénutrition comme étant le facteur influençant l'évolution de la L.V vers le SAM.

Tableau 21 : Incidence du S.A.M au sein du CHU durant 3 périodes d'étude

| Période d'étude | Nombre de cas de L.V | Incidence du SAM |
|-----------------|----------------------|------------------|
| 1998-2004 | 209 | 3,3% |
| 2006-2009 | 53 | 7,5% |
| 2010-2011 | 27 | 15% |

B .Infections intercurrentes

Les infections bactériennes sont souvent observées chez les patients atteints de leishmaniose viscérale. Dans une étude effectuée sur 30 patients, la peau, les voies respiratoires, et l'oreille moyenne sont les sites les plus courants de l'infection. Les agents pathogènes les plus fréquents sont *Pseudomonas aeruginosa* et le *Staphylococcus aureus*. D'autres bactéries à faible virulence ont aussi été isolées chez certains patients. Les infections bactériennes nosocomiales (principalement) chez les patients atteints de leishmaniose viscérale ont tendance à être grave et peut causer la mort. Quand l'infection bactérienne est suspectée, une antibiothérapie empirique doit être prescrite immédiatement, y compris la couverture de *P. aeruginosa* et *S. aureus* [54].

Notre étude a révélé chez un patient une infection nosocomiale à *klebsella pneumoniae*, le malade a été mis sous un traitement antibiotique avec une évolution favorable. La prédisposition des patients atteints de la leishmaniose viscérale aux infections intercurrentes peut être expliquée par la neutropénie sévère, la dénutrition et l'absence du syndrome inflammatoire témoignant d'une immunodépression induite par le parasite ou secondaire à d'autres étiologies telles que la co-infection VIH, et les traitements au long cours par la corticothérapie ou les immunosuppresseurs. Ces facteurs de prédisposition aux complications infectieuses ont été déjà identifiés par notre analyse statistique.

C. Hémorragies sévères

L'hémorragie sévère est une complication grave voire mortelle au cours de la leishmaniose viscérale infantile. Elle peut être secondaire à une thrombopénie sévère, une insuffisance hépato-cellulaire ou lors d'un syndrome d'activation macrophagique [13].

Notre étude a enregistré chez un malade une hémorragie sévère au niveau digestif avec des épistaxis de grande abondance, ce dernier a bénéficié d'un traitement par la vitamine K et d'une transfusion rendant l'évolution favorable. La complication hémorragique peut être liée à une thrombopénie sévère présentée par le patient durant son hospitalisation. Il est à signaler que notre analyse statistique a déjà prouvé l'influence de la thrombopénie sévère < 50000 dans l'évolution vers la gravité à savoir les hémorragies et par conséquent l'aggravation de l'anémie préexistante.

D. Leishmaniose viscéral et mortalité

Le taux de mortalité lié à la leishmaniose viscéral infantile a connu une évolution croissante au fil du temps. Il peut trouver son explication dans trois principales étiologies à savoir les infections intercurrentes, les hémorragies sévères et le syndrome d'activation macrophagique [3]. Notre analyse statistique a illustré des facteurs prédictifs à la mortalité, ils sont à base de la neutropénie sévère < 500 , la thrombopénie sévère < 50000 , la VS < 20 mm à la première heure et la dénutrition. Le tableau ci-après résume de manière comparative nos résultats avec les autres séries d'études.

Tableau 22 : Les facteurs de risques de la mortalité liée à la L.V selon les études

| Etude Sampaio - Brésil 2010 [85] | Notre série - Fès 2011 |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • La dyspnée • Les infections associées • Hémorragie des muqueuses • Ictère • Neutropénie < 500/mm³ • Thrombopénie < 50000/mm³ | <ul style="list-style-type: none"> • La dénutrition • La VS < 20 mm • La neutropénie < 500/mm³ • Thrombopénie < 50000/mm³ |
| Etude Abdelmoula - Tunisie 2003 [87] | Etude Werneck - Brésil 2003 [86] |
| <ul style="list-style-type: none"> • Délai de consultation > 56 jours • Fièvre qui dure plus de 21 jours • Température normal ou hypothermie • Syndrome hémorragique • Anémie < 5.5 g /dl • VS < 25 mm • Hypoalbuminémie < 30 g /l | <ul style="list-style-type: none"> • Ictère • Diarrhée • Fièvre qui dure plus 60 jours • Anémie sévère |

III- Etude paraclinique

1. Biologie

A .Perturbations hémato-biochimiques

Le tableau biologique de la L.V méditerranéenne de l'enfant associe une atteinte des lignées cellulaires sanguines avec une Bicytopenie ou une Pancytopenie, un syndrome inflammatoire et une dysprotéinémie. L'anémie est extrêmement fréquente. Elle est normochrome, normocytaire et arégénérative, d'abord modérée puis s'aggrave progressivement au cours de l'évolution, pour atteindre dans les cas extrêmes des taux d'hémoglobine inférieurs à 4 g/dl [45]. La leucopénie est régulièrement observée [31], avec souvent moins de 2000 leucocytes/mm³, et une neutropénie parfois importante voire une véritable agranulocytose aiguë, favorisant le développement d'infections intercurrentes. Les nombres de lymphocytes et de monocytes sont cependant normaux ou légèrement augmentés. La thrombopénie reste longtemps modérée jusqu'à la fin de l'évolution de la maladie où elle devient majeure et s'associe parfois à une altération dans la synthèse des facteurs de coagulation par le foie, ce qui provoque des hémorragies pouvant être graves, voire mortelles. Le syndrome inflammatoire est également marqué, la vitesse de sédimentation fortement élevée atteignant en général 50 à 80 mm la première heure, et la CRP très augmentée aussi [45]. La protidémie totale est très variable, elle peut être normale, abaissée ou plutôt élevée surtout chez l'adulte. L'électrophorèse des protéides est en revanche très perturbée de façon quasi-constante. Elle met en évidence une hypo albuminémie avec une hypergammaglobulinémie polyclonale touchant surtout les IgG [56].

Une étude synthétique réalisée par Tamimy [44], dans laquelle elle compare les données hémato-biochimiques dans différents pays, est résumée dans le tableau ci-dessous :

Tableau 23 : Les anomalies hémato-biochimiques selon les différentes études

| Série | Nombre de cas | Anémie | Leucopénie | Thrombopénie | VS accélérée | Protidémie > 70 g/l |
|--------------------------|---------------|--------|------------|--------------|--------------|---------------------|
| TANIR (Turquie) | 19 | 95% | 89.4% | 100% | — | — |
| SINHA (Inde) | 264 | 100% | 59% | 79% | — | — |
| MALTEZOU(Grèce) | 82 | 77% | 62% | 80% | — | — |
| MINODIER (France) | 59 | 100% | 100% | 100% | — | — |
| BESBES (Tunisie) | 221 | 84% | 91.5% | 85% | 75% | — |
| TILGUI (Maroc) | 264 | 96% | 76% | 64% | — | — |
| THIMOU (Maroc-Rabat) | 40 | 97% | — | — | 65% | 65% |
| EL OUARDI(Maroc-Fès) | 66 | 98.4% | 75% | 87.76% | 92.4% | 35.3% |
| IDRISSI (Maroc-Fès) | 209 | 100% | 63% | 76.3% | 86% | 41.7% |
| Notre série (Maroc- Fès) | 80 | 99% | 53% | 85% | 84% | 64% |

Il en ressort clairement après regroupement des données moyennes relatives aux études réalisées au Maroc que l'anémie est présente à 98 %, la leucopénie à 66 % et la thrombopénie à 78 %. Cela montre que le Maroc est bien situé en matière d'incidence pour la leucopénie et la thrombopénie mais il est défavorisé par rapport à l'incidence de l'anémie. On en tire que l'anémie est quasi constante dans la population atteinte de L.V, ce qui la rend prioritaire en matière de prise en charge. Il en est de même pour les autres pays à l'exception de la Grèce.

B .Diagnostic immunologique

Chez les patients immunocompétents, la LV engendre une réponse immunitaire humorale suffisamment forte pour justifier son exploration. En effet, la recherche d'anticorps spécifiques circulants reste une technique diagnostique non invasive ayant un grand intérêt pratique, car sa positivité constitue une forte présomption diagnostique. Les techniques disponibles sont nombreuses, elles utilisent des préparations antigéniques contenant soit des parasites entiers,

obtenues à partir de promastigotes de culture, soit des extraits de parasites. L'immunofluorescence indirecte est la technique de référence. Elle consiste à la mise en évidence d'une réaction antigène-anticorps sur une lame mettant en contact les dilutions de sérum avec des promastigotes de culture, et ceci après l'addition d'une substance fluorescente et la contre-coloration au bleu d'Evans. Les tests ELISA ont une sensibilité et une spécificité très variable selon les antigènes utilisés. Ce sont des réactions rapides et faciles, mais elles sont plus coûteuses, et nécessitent un matériel de lecture adapté, ce qui limite leur utilisation de façon courante. L'hémagglutination indirecte, l'électrosynérèse et l'immunoélectrophorèse ne sont presque plus employées du fait de leur sensibilité diminuée [45]. Il existe également des bandelettes de détection rapide qui utilisent des réactions d'agglutination directe, mais qui sont peu fiables [57]. Finalement, la technique de choix reste l'immunoempreinte ou le « Western blot » du fait de sa grande sensibilité et spécificité. Mais vu son coût élevé, elle représente un test de confirmation réservé à des laboratoires spécialisés [58].

La réaction d'immunofluorescence indirecte est celle utilisée pour nos patients. Elle s'est avérée positive chez 90% des cas. Le graphique ci-dessous compare notre résultat avec les autres séries de la littérature.

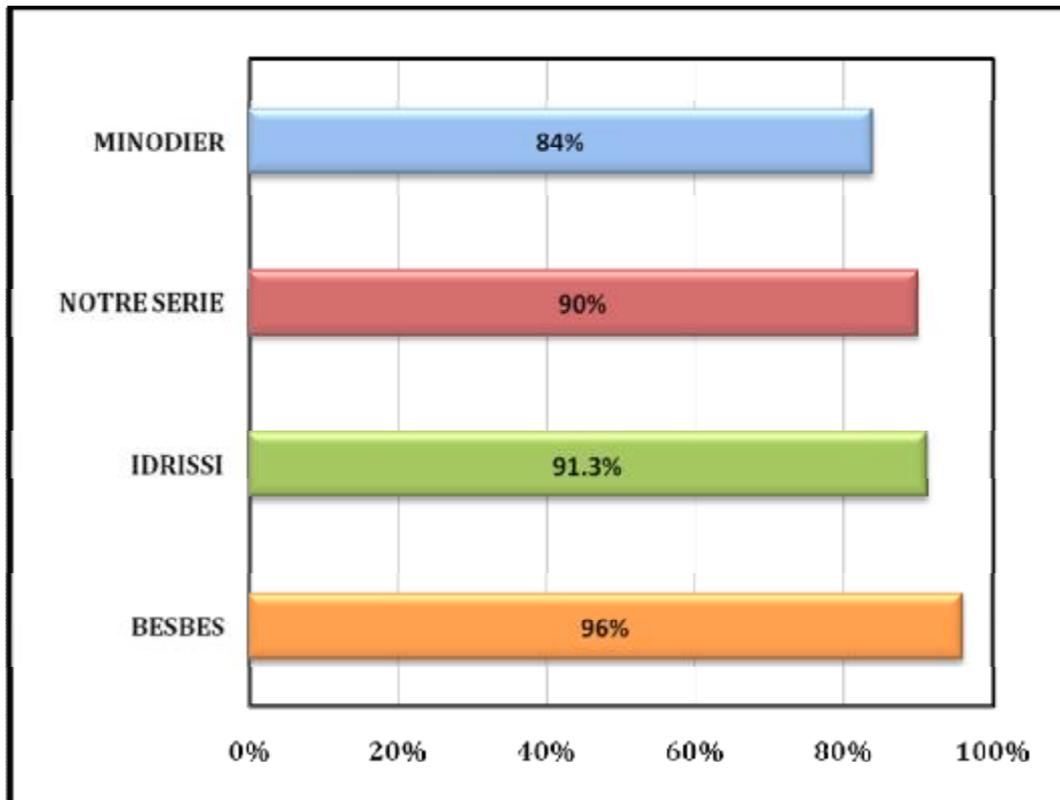


Figure 16 : Les résultats de la sérologie selon les études

C .Diagnostic parasitologique

Il consiste à la mise en évidence du parasite par l'examen direct des prélèvements, ou après leur mise en culture sur des milieux spécialisés.

a) L'examen direct

L'examen direct de la moelle osseuse représente, du fait de sa grande sensibilité et de la précocité du résultat, le moyen de référence et de première intention pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale [59]. Sa sensibilité varie selon les différentes séries entre 75 et 90 % [60, 61, 62]. Le prélèvement de moelle est obtenu par une ponction de la crête iliaque le plus souvent ; la ponction sternale est exceptionnellement pratiquée chez l'enfant. Le matériel médullaire est ensuite étalé sur des lames en frottis mince, puis fixe et colore au May-Grunwald Giemsa (MGG). La lecture au microscope se fait à l'immersion x 1 000. Les formes amastigotes paraissent sous forme de petits corps arrondis ou ovalaires, présentant un cytoplasme clair, un noyau de couleur rouge pourpre et un kinetoplaste

punctiforme ou bacilliforme, pourpre plus foncé. Les corps peuvent être regroupés en amas ou dispersés dans le stroma. L'aspect typique de parasites intramacrophagiques est rarement retrouvé en pratique [63]. Les Leishmania peuvent être recherchées également au niveau du sang périphérique après une leucoconcentration. Il s'agit d'une technique de concentration des leucocytes du sang étudiée par centrifugation. Le prélèvement sanguin fait sur anticoagulant (EDTA) est mis en contact avec une solution hémolysante à base de saponine. Dès que l'hémolyse est totale, on récupère un échantillon dont le volume est adapté au nombre de globules blancs fourni par l'hémogramme, on le centrifuge à 2 000 tours/min pendant 12 minutes dans une cyto centrifugeuse cytopspin, puis on réalise des frottis minces colorés au MGG. Cette technique est décrite par la plupart des auteurs comme étant un moyen diagnostique préconisé essentiellement pour les patients immunodéprimés [55, 64, 65].



Le tableau ci-après montre nos résultats du médullogramme en comparaison avec les autres séries de la littérature :

Tableau 24 : Les résultats du myélogramme selon les différentes études

| Série | BESBES | THIMOU | EL OUARDI | IDRISSI | Notre série |
|---------------------|--------|--------|-----------|---------|-------------|
| Myélogramme positif | 89% | 82.5% | 100% | 87.9% | 97% |

Il est à préciser que le couple myélogramme/sérologie est indispensable pour la confirmation définitive du diagnostic de la L.V, mais dans le cas d'un myélogramme positif, la sérologie est épargnée.

b) La culture

Les prélèvements sanguin ou médullaire peuvent être ensemencés en culture, avec des sensibilités proches pour les deux types de prélèvement même chez les sujets immunocompétents [66] ; cette sensibilité est variable entre 60 % [67] et 100 % [68] selon les études. La culture permet, à côté du diagnostic de certitude de la parasitose, l'isolement de la souche de *Leishmania* en vue de son identification. Les milieux proposés pour la culture des *Leishmania* sont nombreux, et pourtant le milieu de Novy, Mc Neal et Nicolle (NNN) reste. Il s'agit d'une gélose saline enrichie de 10 % de sang frais de lapin et coulée dans un tube à essai avec capuchon à visser [45]. On y rajoute un antibiotique à titre préventif en raison de la grande sensibilité du milieu aux contaminations bactériennes. Il s'agit de la pénicilline G le plus souvent, sinon la streptomycine et/ou la gentamycine. 2 à 3 gouttes de moelle osseuse ou 0,5 ml de sang périphérique sont déposés dans la phase liquide du milieu au fond du tube. L'incubation se fait à 24-26 °C. Le parasite est, en culture, sous forme promastigote flagellée et mobile. La culture est lente, et le délai de pousse des *Leishmania* est d'autant plus retardé que la charge parasitaire est faible,

d'ou la nécessité de garder les cultures en incubation quatre semaines, avec la réalisation de cinq repiquages a 1 semaine d'intervalle avant de conclure a une négativité.

D .Diagnostic moléculaire

Il est basé sur la détection et l'analyse de l'amplification des acides nucléiques du parasite. Ceci consiste à soumettre le matériel du prélèvement qui peut être médullaire ou sanguin. C'est une technique rapide permettant d'avoir le résultat dans les heures qui suivent le prélèvement, sans risque de contamination, avec une sensibilité proche de 100 % [69] même pour les charges parasitaires les plus faibles. Elle est particulièrement utile pour le suivi évolutif des malades traités et pour l'étude des sujets porteurs asymptomatiques du parasite [70]. Elle permet aussi l'identification des espèces, voire des sous-espèces, ainsi que la distinction des souches sensibles et des souches résistantes au traitement, ce qui contribue a une meilleure prise en charge thérapeutique [45].

E .Identification enzymatique

Cette méthode a comme principal objectif d'identifier la souche responsable de l'infection. Elle est basée sur le principe que chaque profil enzymatique est rattaché au complexe d'une espèce de Leishmania [71]. Le typage enzymatique consiste à développer a partir d'un isolat de parasites, une culture de masse, puis à en étudier la constitution en enzymes.

2. Radiologie

La radiographie thoracique est systématique chez tous les enfants en cas de Leishmaniose viscérale pour rechercher un envahissement parasitaire au niveau du parenchyme pulmonaire. En outre, l'échographie abdominale permet de visualiser la taille de la rate, d'étudier la structure du parenchyme splénique et de rechercher l'existence d'anomalies associées à savoir, hépatomégalie, adénopathies profondes, signes d'hypertension portale, dont l'existence oriente le diagnostic étiologique.

Dans notre série, la radio thoracique a été pratiquée chez tous les patients, objectivant dans 4% des cas un foyer pulmonaire de type alvéolaire et de localisation basale. Par ailleurs, l'échographie a été réalisée chez 79 patients, et a montré une splénomégalie dans 96%, une hépatomégalie dans 59%, des adénopathies profondes dans 11% des cas et un pourcentage d'ascite de 38%. Les résultats rapportés par Idrissi [13] sont presque identiques.

3. ECG

Le Glucantime® peut être responsable des troubles cardiaques. Une surveillance régulière de l'ECG s'impose chez tout enfant recevant du Glucantime®, afin de détecter à temps des modifications électriques dont la plus prémonitoire de gravité est l'allongement de QT [72].

Fait dans le cadre pré thérapeutique, l'ECG réalisé chez tous les patients de notre série était normal dans 100% des cas.

IV- Prise en charge thérapeutique

1. Traitement spécifique

Le traitement de la leishmaniose viscérale est dominé depuis le début du 20^{ème} siècle par les dérivés stibiés qui demeurent encore de nos jours les Médicaments de première intention. Toutefois, au cours de la co-infection VIH ou dans le cas de résistance fréquente aux antimoniés ; l'amphotéricine B tend à s'imposer en première intention.

Ces dernières années, le développement de nouveaux protocoles thérapeutiques concernant la leishmaniose est l'un des domaines de recherche les plus intéressants. Le but principal de nouveaux médicaments est de combattre la leishmaniose dans ses aspects physiologiques, biochimiques et dans ses rapports hôte-parasite /réaction immunitaire.

Les options de traitement de la Leishmaniose viscérale sont les sels pentavalents d'antimoine, l'amphotéricine B et ses dérivés lipidiques, la miltefosine, l'aminosidine (paromomycine) et la pentamidine [73].

Les antimoniés sont utilisés depuis longtemps : Antimoniate de méglumine ou Glucantime[®], dosé à 85 mg /ml, et stibogluconate de sodium ou Pentostam[®], dosé à 100 mg /ml. La dose recommandée est de 20 mg/kg/j pendant 21-30 jours le plus souvent en intra-musculaire. Les effets secondaires, assez fréquents, sont différenciés en stibiointolérance (frissons, myalgies, arthralgies) et stibio-intoxication (troubles de la conduction cardiaque, cytolyse hépatique, dysfonction tubulaire rénale, pancréatite). L'efficacité des antimoniés dans le cadre de la L.V méditerranéenne est supérieure à 95 % chez les sujets immunocompétents. En Inde en revanche, plus de 60 %des personnes infectées ne répondent pas au traitement. Des cas de résistance sont aussi décrits avec L. infantum chez le chien, et parfois chez l'homme immunodéprimé ou non [73]. De fait, la nécessité d' 1 mois de traitement et la mauvaise tolérance sont des facteurs limitant l'utilisation des

dérives antimoniés en pédiatrie, d'autant plus que ces médicaments ne sont pas toujours efficaces in vivo. On a ainsi décrit des échecs du traitement défini par la persistance de symptômes et la présence de parasites dans la moelle osseuse 2 semaines après la fin du traitement et des rechutes définies comme la réapparition, après une bonne réponse initiale, de signes cliniques et de parasites dans la moelle osseuse [74]. Ce manque d'efficacité de dérives stibiées est le plus souvent dû à l'immunodéficience cellulaire du sujet atteint (sida, transplantation d'organe, traitement immunosuppresseur) Parfois, c'est la souche leishmanienne qui perd sa sensibilité à l'antimoine [75]. Dans le foyer méditerranéen, un manque d'efficacité de l'antimoine a été rapporté chez des enfants immunocompétents, comme chez des adultes co-infecté par le VIH [76-77]. Des tests de sensibilité de souches ont été développés, mais ils sont actuellement peu répandus, non standardisés et nécessitent l'obtention d'une souche en culture, ce qui n'est pas compatible avec les délais impératifs du soin au patient [77].

Dans notre étude 78 malades ont été traités par l'antimoniate de méglumine GLUCANTIME. La 2^{ème} cure était mise en route chez 2 malades (observation N°11, 49) en raison de la rechute après la première cure. Un seul patient (observation N°45) a présenté une stibio-résistance nécessitant par la suite le passage à la FUNGIZONE®. La durée du traitement est de 3 à 4 semaines pour la première et la deuxième cure avec une fenêtre thérapeutique de 2 à 3 semaines.

L'étude El ouardi et Idrissi ont utilisé le même protocole thérapeutique que le notre pour tous leurs patients. Alors que dans la série Besbes, 91,4% des patients ont reçu un traitement spécifique à base de l'antimoniate de méglumine en IM profonde en dose croissante sur 4 jours à raison de 60mg/kg/j.

L'amphotéricine B : Par sa forme deoxycholate (Fungizone®), il rend la membrane des leishmanies perméable. Il a été utilisé en Inde, à la dose de 1 mg/kg/j pendant 20-30 jours, mais la tolérance lors des injections (frissons, fièvre,

toxicité rénale) était médiocre. La forme liposomale d'amphotéricine B (AmBisome®) est très efficace et mieux tolérée. L'OMS et la FDA américaine en recommandent une dose de 18-20 mg/kg, administrée en 6 fois à raison de 3-4 mg/kg de J1 à J5, puis à J10 [73].

Un seul enfant de notre série a présenté une stibio intolérance et a été donc traité par l'amphotéricine B libre FUNGIZONE® en 2^{ème} intention. Dans la série Minodier 13,5% ont reçu de l'antimoniote de méglumine puis de l'amphotéricine B liposomale [18].

L'hexadecylphosphocholine ou miltefosine : Est donnée par voie orale. Évaluée dans le cadre de la L.V à L. donovani, elle constitue actuellement le traitement de référence en Inde. Les doses journalières sont : 2,5 mg/kg chez les enfants < 20 kg, 50 mg de 20 à 25 kg, 100 mg si > 25 kg avec un maximum de 150 mg. La durée de traitement est de 28 jours. L'efficacité est de plus de 90 %. La toxicité est digestive (vomissements, diarrhée), hépatique ou rénale [73].

L'aminosidine : Injectable à raison de 16 à 20 mg/kg/j pendant 21 jours, semble efficace sur Leishmania donovani, mais n'est pas utilisée en pratique [73].

La pentamidine : Elle est active sur la Leishmania infantum, mais elle n'est plus utilisée en raison de ses graves effets secondaires à savoir, les réactions allergiques, l'atteinte rénale, atteinte hépatique et l'atteinte hématologique [73].

2. Traitement adjuvant

Le traitement adjuvant est un complément indispensable au traitement spécifique de la leishmaniose viscérale, comprenant les antipyrétiques qui visent la lutte contre l'hyperthermie, les antibiotiques prescrits en cas d'infections intercurrentes, la corticothérapie administrée en cas du syndrome d'activation macrophagique associé, la vitamine k en cas des hémorragies, la transfusion par les culots globulaires en cas d'anémie et l'hydratation [78].

Parmi nos patients, 73% ont été transfusés par des culots globulaires, et 76% aussi ont reçu des antibiotiques dans le cadre d'une infection pulmonaire, ORL ou digestive.

Tableau 25 : Incidence de l'antibiothérapie et de la Transfusion selon les séries

| | IDRISSI | BESBES | THIMOU | Notre série |
|---------------|---------|--------|--------|-------------|
| Antibiotiques | 37% | 32% | 70% | 76% |
| Transfusion | 62% | 76% | 70% | 73% |

3. Traitement prophylactique

La prophylaxie a été basée sur l'élimination des chiens infectés dans les foyers d'endémie mais surtout actuellement sur la lutte contre les phlébotomes vecteurs en employant des insecticides à activité permanente à l'intérieur et autour des habitats [22].

4. Vaccination

Les mécanismes responsables de l'immunité protectrice post leishmanisation sont encore mal connus. Plusieurs types de vaccins ont été préparés et testés sur divers modèles animaux sans aucun succès jusqu'à présent. Les premiers vaccins utilisés étaient composés de promastigotes atténués ou tués, par la suite les vaccins étaient composés d'extraits antigéniques [79].

V- L'évolution

La Leishmaniose viscérale est une infection à évolution lente sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Sans traitement, l'évolution se fait généralement vers le décès lors d'un état cachectique, une insuffisance hépatocellulaire importante avec un syndrome hémorragique ou suite aux infections intercurrentes principalement respiratoires. Par ailleurs, sous un traitement bien mené, le décès survient exceptionnellement ; cela est en rapport avec le mauvais état général au départ ou avec une stibio-intolérance. L'administration de la corticothérapie en cas de suspicion d'hémophagocytose tout en commençant par des doses très faibles de Glucantime permet de réduire le taux de mortalité [13].

La guérison est marquée par l'obtention de l'apyrexie dès les premiers jours de traitement. La régression de l'anémie et de la splénomégalie est plus lente et peut prendre des mois. Une hépatosplénomégalie peut persister jusqu'à six mois après la fin du traitement sans qu'elle soit pathologique [20].

La surveillance des malades mis sous Glucantime doit viser les signes de stibio-intolérance, touchant surtout les enfants les plus jeunes, et marquée par :

- ü Une reprise fébrile.
- ü Une altération de l'état général.
- ü Des troubles du transit.
- ü Une toux coqueluchoïde.
- ü Des infections suraiguës.

La stibio-toxicité est évoquée devant les effets cardiaques tels que :

- ü L'allongement de l'espace QT.
- ü L'inversion de l'onde T.
- ü Le sous-décalage du segment ST, voire l'arythmie.
- ü Les atteintes hématologiques avec diminution des différentes lignées.
- ü Les effets hépatiques comme l'élévation des transaminases.

ü Les atteintes rénales comme l'élévation de la créatininémie.

ü La protéinurie [80, 81].

Dans notre étude l'évolution était favorable chez 92% des patients. Malheureusement, on a déploré 5 décès sur une population de 80 malades (7%) et on n'a pas pu suivre l'évolution d'une patiente vue sa sortie contre avis médical. L'examen du tableau 24 montre une certaine constance de l'incidence des décès sur 19 ans (1985 à 2004) dans une fourchette de 2,5-3 %. Par contre la période de 6 années allant de 2006 à 2011 a enregistré une incidence de 7%. Ce qui représente une augmentation très importante. Cela veut dire que pour une même prise en charge des malades, un paramètre particulier a fait basculer l'évolution négativement. Cela met en question le génome du parasite et/ou l'immunité des patients.

Tableau 26 : Les modalités évolutives selon les différentes études

| Modalités évolutives | THIMOU (1985-1994) | EL OUARDI (1998-2001) | IDRISSI (1998-2004) | Notre série |
|----------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|-------------|
| Favorable | 97.5% | 97% | 97.5% | 92% |
| Décès | 2.5% | 3% | 2.5% | 7% |

VI- Score de pronostic :

Puisque la leishmaniose viscérale infantile est passée de sa forme typique basée sur la triade habituelle, à des formes de plus en plus atypiques et graves. Il a été judicieux de procéder à un score de sévérité évaluant la gravité de la maladie. Le tableau suivant illustre notre score de gravité en comparaison avec celui effectué par Sampaio et *al...* [85].

Tableau 27 : Le score de sévérité de L.V selon deux études

| Score de Sévérité de la Leishmaniose Viscérale Infantile | | | |
|--|---|--|---|
| Etude Sampaio - Brésil 2010 | | Notre Série | |
| ✚ Dyspnée | 1 | ✚ Dénutrition | 3 |
| ✚ Ictère | 2 | ✚ VS < 20 mm | 2 |
| ✚ Infection associée | 1 | ✚ Anémie < 7 g/dl | 1 |
| ✚ Hémorragie des muqueuses | 2 | ✚ Neutropénie < 500/mm ³ | 2 |
| ✚ Neutropénie < 500/mm ³ | 1 | ✚ Thrombopénie < 50000/mm ³ | 2 |
| ✚ Thrombopénie < 50000/mm ³ | 3 | | |

CONCLUSION

La leishmaniose viscérale infantile est un problème majeur de santé publique. Elle sévit sous forme endémique dans la région de Fès constituant un foyer actif de la maladie. La déclaration de cette affection est obligatoire dans le but de géo-référencer la répartition de l'endémie, de surveiller de façon documentée les foyers habituels et d'alerter en cas de foyers émergents.

Ses formes sont devenues de plus en plus atypiques et graves, au point que cette dernière s'individualise en une forme proprement dite. Cela peut être relié à l'immunodépression des patients et/ou à un éventuel remaniement génétique du parasite.

Les signes atypiques de première position liés aux patients, comprennent les signes digestifs, pulmonaires, les œdèmes et les formes apyrétiques, suivis des signes neurologiques et hépatiques dits de deuxième position.

Les facteurs de gravité, toujours liés au malade pouvant dans certains cas menacer le pronostic vital se résument en la dénutrition, l'anémie sévère, la neutropénie sévère, la thrombopénie sévère et l'absence du syndrome inflammatoire signalant l'immunodépression.

L'évolution est généralement favorable en cas d'un traitement adéquat, par ailleurs en son absence ou en cas de mauvaise prise en charge, les facteurs de gravités mènent le patient vers le décès dans le cadre de trois étiologies foudroyantes survenant individuellement ou en association à savoir l'hémorragie sévère, les infections intercurrentes ou le syndrome d'activation macrophagique.

Les antimoniés pentavalents (GLICANTIME®) restent le traitement de première intention dans le bassin méditerranéen. L'échec thérapeutique ou les rechutes sont dus probablement à une résistance induite par le parasite et/ou une diminution de la sensibilité des patients vis-à-vis du traitement. Dans ces cas le recours à l'AMBISOME® (amphotéricine B) s'impose pour régler cette situation.

RECOMMENDATIONS

L'augmentation croissante de l'incidence des formes atypiques et graves de la L.V.I durant ces dernières années, met en question le patient par sa réponse immunitaire, le parasite par son génome et sa virulence et le traitement utilisé par son efficacité. Pour répondre à ces hypothèses, il faut :

- ✚ Pousser la recherche dans ce cadre pour vérifier l'intégrité et la conformité du patrimoine génétique du parasite, ainsi que la détection probable de nouvelles souches résistantes qui peuvent expliquer totalement ou en partie ce phénomène.
- ✚ Lutter contre les circonstances favorisant l'immunodépression dont la plus importante est la dénutrition sans pour autant oublier le traitement au long cours par les corticoïdes ou les immunosuppresseurs et la co-infection VIH.
- ✚ Combattre les facteurs biologiques rendant l'évolution grave par :
 - ü La transfusion rapide des patients présentant une anémie sévère.
 - ü La prescription à titre préventif d'une antibiothérapie à large spectre chez les patients accusant une neutropénie sévère.
 - ü La prophylaxie contre une hémorragie sévère liée à une thrombopénie ou une insuffisance hépatocellulaire.
- ✚ Proposer un protocole thérapeutique à base de la corticothérapie précoce en cas de critères de présomption du SAM.
- ✚ Pour éviter les rechutes et les échecs qui peuvent être secondaire à une diminution de la sensibilité ou à une résistance au traitement par la GLUCANTIME®, il est recommandé d'encourager l'utilisation de la FUNGIZONE® comme traitement de 1^{ère} intention, malgré son coût élevé, ou étudier une éventuelle association entre la GLUCANTIME® et une autre molécule pour une meilleure synergie et une pression de sélection de formes résistantes plus faible.

✚ En se basant sur le coefficient multiplicatif déjà prouvé comme étant un serveur de pronostic entre les 4 saisons, il serait intéressant de programmer des actions de sensibilisation et de dépistage précoce dans les foyers actifs de la maladie avant le début du printemps, en attendant dans l'avenir la découverte d'un vaccin qui peut aider à l'éradication de cette maladie.

RESUME

Résumé

La Leishmaniose viscérale infantile est une parasitose due à la multiplication dans le système réticulo-endothéliale d'un protozoaire flagellé du genre *Leishmania* avec l'espèce *infantum* dans le contexte marocain. Elle est transmise par la piqûre d'un insecte appelé phlébotome.

L'objectif visé dans le cadre de cette étude est l'identification des paramètres faisant évoluer cette maladie vers ses formes atypiques et graves. Pour ce faire une étude rétrospective, sur 6 ans, a porté sur 107 patients atteints de leishmaniose viscérale dont 75% (80 patients) portant la forme atypique et grave diagnostiquées au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II entre janvier 2006 et décembre 2011.

L'âge moyen des patients est de 2 ans et 9 mois (33 mois) avec un sex ratio de 1,1 en faveur du sexe masculin. La majorité des malades provient des régions de Taounate, Fès et Taza, avec un niveau socio-économique bas à très bas.

Une analyse statistique traitant les données au Chi 2 et à l'ACM a révélé que la vitesse de sédimentation et l'évolution distinguent significativement la forme typique de l'atypique alors que les paramètres épidémiologiques n'ont aucun effet significatif sur l'évolution de la maladie vers les formes atypiques et graves.

Les signes cliniques significativement corrélés à la forme atypique, se résument en une atteinte digestive s'élevant à 60%, des œdèmes intéressant les membres inférieurs ou le visage à 34%, une atteinte pulmonaire s'élevant à 26% et des formes apyrétiques avec un pourcentage de 6%. Ces signes sont pris, dans le cadre de notre étude, comme étant prédictifs de la forme atypique. D'autres signes atypiques, quoi que peu fréquents et peu corrélés, viennent en deuxième position et concernent l'atteinte neurologique (5%) et hépatique cette dernière s'exprimant par un ictère (1%).

Les facteurs prédictifs de la gravité, pouvant dans certains cas menacer le pronostic vital, incluent la dénutrition (30%), l'anémie sévère < 7 (70%), la thrombopénie sévère < 50000 (32%), la neutropénie sévère < 500 (28%) et la VS < 20 mm à la 1^{ère} heure avec un pourcentage de 16%.

La prise en charge thérapeutique est basée essentiellement sur la GLUCANTIME® administrée en intramusculaire de façon progressive avec une surveillance clinique, biologique et électro-cardiographique. 2 cas de rechute ont été décrits après une 1^{ère} cure de Glucantime. La FUNGIZONE®a été mise en route chez un seul patient après 3 cures de GLUCANTIME® suivies de rechutes. Une évolution favorable était mentionnée dans 92% des cas. On a malheureusement déploré 5 décès (7%) et on n'a pas pu suivre l'évolution d'une patiente vue sa sortie contre avis médicale.

SUMMARY

Infantile visceral leishmaniasis is a parasitic disease caused by the multiplication in the reticuloendothelial system of a flagellate protozoan of the genus *Leishmania infantum* in the Moroccan context. It is transmitted by an insect called sand fly.

The objective in this study is the identification of parameters which are responsible of the evolution of the disease to its atypical and severe forms. Thus, a retrospective study over 6 years, in which we examined 107 patients with visceral leishmaniasis among which 80 patients which represents 75% of the population had the atypical and severe form diagnosed in the paediatric service of CHU Hassan II between January 2006 and December 2011 .

The average age of patients was 2 years and 9 months (33 months) with a sex ratio of 1.1 in favour of males. Most patients come from regions of Taounat, Fes and Taza, from families with a low socioeconomic level to very low.

A statistical analysis of process data in Chi 2 and MCA revealed that the sedimentation rate and evolution differentiate significantly the typical, and the atypical form. Where as epidemiological parameters have no significant effect on the evolution of the disease to atypical and severe forms.

Clinical signs, significantly correlated with the atypical form, can be summarized in a digestive disease amounting to 60%, oedema affecting the lower limbs or face with 34%, pulmonary amounting to 26%, and afebrile forms with a proportion of 6%. These signs in our study are the predictors of atypical form. Other atypical signs, whatever infrequent and of a low rank correlation, are related to neurological involvement (5%) and hepatic expressed by jaundice (1%).

Predictors of severity, which in some cases life threatening, include malnutrition (30%), severe anemia < 7 (70%), severe thrombocytopenia $< 50\ 000$

(32%), severe neutropenia < 500 (28%) and ESR < 20 mm in the first hour with a percentage of 16%.

The therapeutic management is based mainly on the Glucantime® administered intramuscularly in a progressive manner with a clinical, biological and electrocardiographic supervision. 2 cases of relapse have been described after the first cure of Glucantime. The FUNGIZONE ® has been used after three relapses involving the Glucantime®. A favourable trend was identified in 92% of cases. Unfortunately we deplored 5 deaths (7%) and we were not able to follow the evolution of a patient for his outburst against medical advice.

المخلص

داء الليشمانيات الحشوي عند الأطفال هو مرض طفيلي ناجم عن تكاثر داخل المنظومة الشبكية لعدد من الأوالي ذوات السوطيات من صنف الليشمانيات *infantum* المتواجدة في المغرب. ينتقل هذا الطفيلي عن طريق لدغة حشرة ذبابة الرمل.

الهدف من هذه الدراسة هو تحديد عوامل تطور المرض إلى أشكاله الغير النمطية والخطيرة. لهذا تم اللجوء إلى دراسة بشكل رجعي على مدى 6 سنوات، والتي تناولت 107 حالة من المرضى الذين يعانون من داء الليشمانيات الحشوي، حيث أن الأشكال الغير النمطية والخطيرة مثلت 75% (80 مريضا) من الحالات العامة للمرض. وقد تم تشخيص هذه الحالات في مصلحة طب الأطفال للمستشفى الجامعي لمدينة فاس في الفترة ما بين يناير 2006 و ديسمبر 2011.

متوسط عمر المرضى هو سنتان و تسعة أشهر (33 شهرا) مع نسبة جنسية تعادل 1.1 لصالح الذكور ومعظم المرضى يأتون من مناطق تاونات، فاس و تازة، ومن عائلات ذوي مستوى اجتماعي واقتصادي متدني للغاية.

وكشف التحليل الإحصائي للبيانات عبر χ^2 و ACM أن سرعة الترسيب وتطور الحالة يمثلان اختلافا كبيرا بين الحالات العادية والأخرى الغير النمطية للمرض ، في حين أن العوامل الوبائية ليس لها أي تأثير على تطور هذا المرض تجاه أشكاله الغير النمطية.

يمكن تلخيص العلامات السريرية المرتبطة بالنموذج الغير النمطي للمرض في إصابات الجهاز الهضمي التي تبلغ 60%، وذمة متركزة في الأطراف السفلى أو الوجه تبلغ 34% ، وإصابات الجهاز الرئوي التي تصل إلى 26% دون نسيان الأشكال اللاحمية بنسبة 6%. وتعتبر هذه العلامات تنبؤية للأشكال الغير النمطية للشمبانيا. بينما توجد علامات أخرى قليلة الارتباط ونادرة ملخصة في إصابات لها صلة بالجهاز العصبي بنسبة 5% والكبد بنسبة 1%.

العلامات التنبؤية للخطورة والمهددة لحياة المريض في بعض الحالات تشمل سوء التغذية 30%، فقر الدم الشديد > 7 نسبة 70%، القلة الشديدة للصفائح الدموية > 50 000 بنسبة 32%، القلة الشديدة للعدلات > 500 بنسبة 28% وسرعة الترسيب > 20 ملم في الساعة الأولى بنسبة 16%.

ويستند العلاج بشكل رئيسي على Glucantime عن طريق الحقن العضلي بطريقة متدرجة تحت المراقبة السريرية والبيولوجية وتخطيط القلب الكهربائي. وقد ظهرت حالتين من الانتكاس بعد الحقنة الأولى من Glucantime . بينما استفاد مريض واحد من العلاج بواسطة FUNGIZONE بعد ثلاث حقن من Glucantime متبوعة بالانتكاسات. وقد عرفت 92% من الحالات تطورا ايجابيا بينما فقدنا لسوء الحظ 5 أفراد (7%) و لم يكن من المقدر متابعة تطور الحالة الصحية لمريضة قررت مغادرة المستشفى ضد المشورة الطبية.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lagardère B., Chevalier B., Cheriet R., 1992. Le Kala- Azar. Ann. Pédiatr. 39(3): 159-164.
- [2] Diniz O., Duani H., Freitas R., Figueiredo M. et Xavier C; 2010. Neurological involvement in visceral leishmaniasis: case report. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 43(6):743-745.
- [3] Nery Costa H., Werneck L., Costa L., Holanda A., Aguiar B., Carvalho S., Cavalcant C and Santos L; 2010. Is Severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? – A case control study. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 43(4):386-392.
- [4] Atmani S., El Alaoui K., Aouragh R., Bouharrou A., Hida M, 2008. Syndrome d'activation macrophagique associé à la leishmaniose viscérale à propos de deux observations. Médecine du Maghreb; 156: 5-8.
- [5] Laamrani A, El Idrissi, Layagoubi M, Ayoujil M, Mikou B, Barkai, et al. Lutte contre les leishmanioses. In: Guide des activités.1997.
- [6] Dedet JP. Répartition géographique des leishmanioses. Med Mal Infect 2001;31(Suppl 2):178-83.
- [7] Agoumi A, Rouichi, et al. Mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose humaine au Maroc Maroc Med1991;8:5-10 (1957-1989).
- [8] Besbes A, Pousse H, et al. LVI au centre tunisien. 221 cas. MedMal Infect 1994;24:628-34.
- [9] Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. Cimid 2004;27:305-18.
- [10] Maaroufi. Passé, présent et avenir de la LVI au Maroc (1957-1994). Thèse de médecine no 83, 1995, Rabat.
- [11] Aouragh R. La LVI à l'hôpital Mohammed V d'Al Hoceima à propos de 20 cas. Thèse de médecine n o137, 1998, Rabat.

- [12] L. Zougaghi, R. Moutaj, L. Chabaa, A. Agoumi, 2009. Leishmaniose viscérale infantile: profil épidémiologique, clinique et biologique. À propos de 93 cas. Archives de pédiatrie 16 (2009) 1513-1518.
- [13] M. Lakhdar Idrissi, M. El Ouardi, S. Atmani, L. Elarqam, A. Bouharrou, M. Hida ; 2007. La leishmaniose viscérale infantile: à propos de 209 cas. Journal de pédiatrie et de puériculture 20: 136-141.
- [14] BESBES.A, POUSSE.H et al: LVI du centre tunisien (221 cas) Mes- Mal-Infec. 1994, 24 : 628-634.
- [15] MAAROUFI.I, AHOUMI.A, MDAGHRI ALAOUI.A: leishmaniose viscérale infantile au Maroc (à propos de 138 cas diagnostiqués à l'hôpital d'enfant de rabat entre 1990 et 1994). Biologie infectiologie, 1995,1, 2 : 50-54.
- [16] LAKHDAR IDRISSE.M: Les formes atypiques de la leishmaniose viscérale infantile à propos de 29 observations (2003-2004)- mémoire de médecine.
- [17] THIMOU.A, HIDA.M, ERRAIMI.N, BERNOUSSI.Z, ESSALMI.M, MOUANE.N, BENNIS BOUCHTA.F, AGOUMI.A: La LVI a propos de 40 cas. Maroc médicale tome 19,N) 2 juin 1996, 10-13.
- [18] MINODIER.P, FARAUT.F-GAMBARELLI.F, 2005: traitement de la leishmaniose viscérale infantile. Acrh pédiatr; 6 : 59-66.
- [19] AGOUMI A., M .ROUICHI, T.LAHRECH: Mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale humaine au Maroc (1957-1989).Maroc Med. 1991, XIII, 1, 5-10.
- [20] EL OUARDI .M: Le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale dans le service de pédiatrie de l'hôpital Ibn Khatib de Fès entre 1998/2000 Thèse de médecine n°273/ 2002. Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.

- [21] LEMSSAHLI.I: la leishmaniose viscérale infantile: Expérience de l'hôpital Ibn Al Khatib des Fès, A propos de 58 cas. Thèse de médecine, 1998 n°70, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
- [22] M. Amrani, H. Lahlou, M. Alami, A. Filali, G. el Youssfib, L. Ismailib, S. Chaouki, S. Atmani, M. Hida ; 2011. Aspects biologiques de la leishmaniose viscérale infantile à propos de 31 cas diagnostiqués sur 10 mois au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès (Maroc). REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES; N°429.
- [23] ELTOUM IA, ZULSTRA EE, ALI MS, et al. Congenital kala-azar and leishmaniasis in the placenta. Am J Trop Med Hyg 1992 ; 46 : 57-62.
- [24] BLANC C, ROBERT A : Cinquième observation de kala-azar congénital. Presse Med 1984; 13: 1751.
- [25] MASSIP P, GOUTNER C, DUPIC Y, NAVARROT P, Kala-azar chez la femme enceinte. Presse Med 1986 ; 15 : 933.
- [26] Christoph K. Meinecke, Justus Schottelius, Linda Oskam and Bernhard Fleischer, 1999. Congenital Transmission of Visceral Leishmaniasis (Kala Azar) From an Asymptomatic Mother to Her Child Pediatrics; 104; e65.
- [27] BADARO R, CARVALHO E, ROCHA H, QUEIROZ A, JONES TC: Leishmania donovani: an opportunistic microbe associated with progressive disease in three immunocompromised patients. Lancet 1986 ; 1 : 647-649 [crossref].
- [28] LAFEUILLADE A, GASTAUT JA, DHIVER C et coll. Leishmaniose viscérale et infection par le virus de l'immunodéficience humaine. Sem Hôp Paris 1990; 66 : 145-149.
- [29] GARCES JM, TOMAS S, RUBIZS-PRAT J, GIMENO JL, DROBNIC L, Bacterial infection as a presenting manifestation of visceral leishmaniasis. Rev Infect Dis 1990; 12: 518-519.

- [30] FRANCES C, BERAL MERLE, FRANCESCHINI P, LESSANA-LEIBOVITCH M, ESCANDE JP, Kala-azar chez l'immunodéprimé, à propos d'un cas révélé par des signes cutanés. *Presse Med* 1984; 13 : 2433-2436.
- [31] DEDET.J-P : Leishmanies, leishmaniose : biologie, clinique et thérapeutique. EMC, maladies infectieuses, 8-506-A-10, p 2001- 2011.
- [32] BONDJI.B, DEREURE.J, POSTE.B, SAME-EKOBO.A et DEDET .J-P : Leishmaniose viscérale ou Cameroun : enquête séro-épidémiologique dans la région de Kousseri, nord Cameroun. *Bull.Soc.Pathol.Exot* 2001, 94, 5, 418-420.
- [33] ZIJLSTRA EE, SIDDIG ALI M, EL-HASSAN AM, EL-TOUM I, SATTI M, GHALIB HW Clinical aspects of kala-azar in children from the Soudan : a comparison with the disease in adults. *J Trop Pediatr* 1992 ; 38 : 17-21.
- [34] DUARTE MIS, DA MATTA VLR, CORBETT CEP, LAURENTI MD, CHEBABO R, GOTO H, Interstitial pneumonitis in human visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989 ; 83 : 73-76 [crossref].
- [35] MUIGAI R, GATEI D, SHAUNAK S, WOZNIAK A, BRYCESON A, Jejunal function and pathology in visceral leishmaniasis. *Lancet* 1983 ; 2 : 476-479 [crossref].
- [36] S. El Biaz, M. Zahlane L. Essaadouni, A. Hamdaoui B. Belaabidia, 2008. Une présentation atypique d'une leishmaniose viscérale chez l'immunocompétent. *Médecine et maladies infectieuses*. 38 : 283-284.
- [37] DE BRITO T, HOSHINO-SHIMIZI S, NETO AMATO, DUARTE IS, PENNA DO; Glomerular involvement in human kala-azar. *Am J Trop Med Hyg* 1975 ; 24 : 9-18.
- [38] DUARTE MIS, SILVA MRR, GOTO H, NICODEMO EL, Interstitial nephritis in human kala-azar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983 ; 77 : 531-537 [crossref].

- [39] AYACHI R, BEN DHIA N, GUEDICHE N et coll. Syndrome néphrotique au cours du kala-azar. Arch Fr Pediatr 1988; 45: 493-495.
- [40] BENHAMOU B, BALAFREJ A, MIKOU N, BAROUDI A : Leishmaniose viscérale révélée par une lithiase pigmentaire. Arch Fr Pediatr 1990 ; 47 : 69.
- [41] ALBERTINI M, LEGER I, MARTY P et coll. Leishmaniose viscérale sévère avec atteinte hépatique. Intérêt diagnostique de la technique sérologique d'immunoempreinte. Pédiatrie 1993 ; 48 : 377-380.
- [42] KHALDI F, BENNACEUR B, BEN OTHMAN H, ACHOURI E, AYACHI R, REGAIEG R : Les formes sévères d'atteinte hépatique au cours de la leishmaniose viscérale. Arch Fr Pediatr 1990 ; 47: 257-260.
- [43] TANIR.G, OZKAN.T.O, DAGLAR.E: pediatric visceral leishmaniasis In Turkey. Pediatrics International . 2006; 48: 66-69.
- [44] Tamimy Houda, 2011. LA LEISHMANIOSE VISCERALE INFANTILE (A propos de 73 cas). THESE de doctorat en médecine. Université Sidi Mohammed Ibn Abdellah, Faculté de Médecine et Pharmacie de Fès. Thèse N° 089/11 ; 142 p.
- [45] Izria A, Belazzougb S. Diagnostic de laboratoire des leishmanioses rencontrées en Algérie. Rev Fr Lab 2007 ;396bis:3-10.
- [46] JUAN MARTIN de F, BARRENA GOMEZ, VERA GARCIA, et al. Visceral leishmaniasis revealing post-transfusional HIV infection. An Esp Pediatr 1991; 34: 158-160.
- [47] Pradalier A, Teillet F, Molitor JL, et al. Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose). Pathol Biol 2004;52:407-14.
- [48] Créput C, Galicier L, Oksenhendler E, et al. Syndrome d'activation lymphohistiocytaire : revue de littérature, implications en réanimation. Reanimation 2005;14:604-13.

- [49] Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. Rev Med Interne 2002;23:768-78.
- [50] Kaito K, Kobayashi M, Katayama T, Otsubo H, Ogasawara Y, Sekita T, et al. Prognostic factors of hemophagocytic syndrome in adults: analysis of 34 cases. Eur J Haematol 1997;59:247-53.
- [51] De Kerguenec C, Hillaire S, Molinié V, Gardin C, Degott C, Erlinger S, Valla D. Hepatic manifestations of hemophagocytic syndrome: a study of 30 cases. Am J Gastroenterol 2001;96:852-7.
- [52] Ishii E, Ohga S, Aoki T, Yamada S, Sako M, Tasaka H, et al. Prognosis of children with virus-associated hemophagocytic syndrome and malignant histiocytosis : correlation with levels of serum interleukin-1 and tumor necrosis factor. Acta Haematol 1991;85:93-9.
- [53] Méchinaud-Lacroix F, Gaillard F, Harousseau JL. Sd d'activation monocytemacrophagique. Encyclopédie médicochirurgicale: Hématologie 1996; 13-012-G-10: 10.
- [54] Andrade TM, Carvalho EM, Rocha H., 1990. Bacterial infections in patients with visceral leishmaniasis. J Infect Dis.162(6):1354-1359.
- [55] Amela C, Lopez-Gay D, Alberdi JC, et al. Injecting drug use as risk factor for visceral leishmaniasis in AIDS patients. Eur J Epidemiol 1996 ;12(1):91-2.
- [56] Dedet JP. Les leishmanioses. Ellipses Aupelf/Uref, Paris (Eds) 1999:253.
- [57] Chappuis E, Rijal S, Soto A, et al. A meta-analysis of the diagnostic performance of the direct agglutination test and rK39 dipstick for visceral leishmaniasis. Br Med J 2006 ;333(7571):723.

- [58] Marty P, Lelievre A, Quaranta JF, et al. Use of the leishmanin skin test and western blot analysis for epidemiological studies in visceral leishmaniasis areas: experience in a highly endemic focus in Alpes- Maritimes (France). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994 ;88:658-9.
- [59] Belhadj S, Hicheri-Helali J, Kallel K, et al. Place de la culture dans le diagnostic parasitologique des leishmanioses viscerales et cutanees : experience tunisienne. *Rev Fr Lab* 2005 ;369:41-4.
- [60] Belhadj S, Djaiet-Baraket Z, Jemli B, et al. Leishmanioses viscerales et cutanees du nord. Etude retroactive des cas diagnostiques a l'hopital La Rabta de Tunis. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1996 ;89:269-73.
- [61] Blanco-Tuiran PJ, Maingon RDC, Hommel M, et al. A focus of visceral and cutaneous leishmaniasis on the northern coast of Colombia, *Arch Inst Pasteur Tunis* 1993 ;70(3-4):481-8.
- [62] Piarroux R, Gambarelli F, Dumon H, et al. Comparison of PCR with direct examination of bone marrow aspiration, myeloculture, and serology for diagnosis of visceral leishmaniasis in mmuno-compromised patients. *J Clin Microbiol* 1994 ;32:746-9.
- [63] Izri MA, Deniau M, Briere C, et al. Leishmaniasis in AIDS patients: results of leukocytoconcentration, a fast biological method of diagnosis. *Bull OMS* 1996 ;74:91-3.
- [64] Alves-Pires C, Santos-Gomes GM, PraUong E, et al. Phlebotomes du Portugal, IV. Infestation naturelle de *Phlebotomus ariasi* par *Leishmania infantum* MON-24 dans le foyer de l'Alto Douro. *Ann Parasitol Hum Comp* 1991 ;66:47-8.
- [65] Izri A, Deniau A, Briere C, et al. Leishmaniasis in AIDS patients: evaluation of fast biological method of diagnosis. *Bull.WHO* 1996 ;74(1):91-4.

- [66] Belhadj S, Toumi NH, Kallel K, et al. La LV de l'enfant immunocompetent : interet diagnostique et epidemiologique de la recherche des leishmanies par culture du sang peripherique. *Tunisie Med* 2001 ;79:231-3.
- [67] Pratlong F, Martini A, Lambert M, et al. Interet de la culture et de l'identification isoenzymatique des leishmanies dans le diagnostic et l'epidemiologie des leishmanioses, *Med Armees* 1994 ;22:61-5.
- [68] Gramiccia M, Ben Ismail R, Gradoni L, et al. A *Leishmania infantum* enzymatic variant, causative of cutaneous leishmaniasis in North Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 ;85:370-1.
- [69] Lachaud L, Dereure J, Chabbert E, et al. Optimized PCR using patient blood for diagnosis and follow-up of visceral leishmaniasis, with special reference to AIDS patients. *J Clin Microbiol* 2000 ;38:236-40.
- [70] Le Fichoux Y, Quaranta JF, Aufeuve JP, et al. Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France. *J Clin Microbiol* 1999 ;37:1953-7.
- [71] Rioux A, Lanotte G, Serres E, et al. Taxonomy of *Leishmania* use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. *Ann Parasitol Hum Comp* 1990;65:111-25.
- [72] Matoussi N, Ameer H, Amor S.B, Fitouri Z, Becher S. Toxicité cardiaque de l'antimoniote de méglumine (Glucantime®). À propos d'une observation. *Médecine et maladies infectieuses* (2007); 37 S257-S259.
- [73] Minodier P, Jurquet L, Noël G, Uters M, Laporte R, Garnier M. Le traitement des leishmanioses. *Archives de Pédiatrie* (2010);17:838-839.
- [74] Syriopoulou V, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Manolaki AG, Sereti E, et al. Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* (2003) ; 36 : 560-6.

- [75] Carter KC, Sundar S, Spickett C, Pereira OC, Mullen AB. The in vivo susceptibility of *Leishmania donovani* to sodium stibogluconate is drug specific and can be reversed by inhibiting glutathione biosynthesis. *Antimicrob Agents Chemother* (2003) ; 47 : 1529-35.
- [76] Gradoni L, Gramiccia M, Pettoello M, Di Martino L, Nocerino A. A new *Leishmania infantum* enzymatic variant, agent of an urban visceral case unresponsive to drugs. *Trans R Soc Trop Med Hyg* (1987) ; 81 : 927-8.
- [77] Faraut F, Piarroux R, Deniau M, Giusiano B, Marty P, Michel G, et al. In vitro and in vivo resistance of *Leishmania infantum* to meglumine antimoniate : a study of 37 strains collected from patients with visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ; 41 : 827-30.
- [78] DESJEUX.P : Options Thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale. *Médecine et maladies infectieuses* 2005, 35, S74-S76.
- [79] CRUZCUBAS A,ROLLAND L,MONJOUR L : vaccination antileishmanienne. Les leishmanioses. Edition ELLIPSE 1999.
- [80] Gangneux JP. Traitement de la LV, modalités récentes. *Presse Med* 1999;28:2057-66.
- [81] Masmoudi A, Maalej N, Mseddi M, Souissi A, Turki H, Boudaya S, et al. Glucantime par voie parentérale : bénéfique versus toxicité. *Med Mal Infect* 2005;35:42-5.
- [82] MALTEZOU.H.C, SIAFAS.C, MARVIKOU.M, SPYRIDIS.P, STAVRINDIS.C, KARPATIOS.T et al: visceral leishmaniasis during. Child hood in southern Greece. *Clint Infect Dis* 2000; 31: 1139- 1143.
- [83] TLIGUI.H, BENKIRANE.S, AGOUMI.A: Profil hématologique au cours de la leishmaniose viscérale : A propos de 264 cas. *Maghreb Médical* 2006, 26 n° 378.

- [84] SINHA.P.K et coll : Visceral Leishmaniasis (Kala-Azar) the Bihar (India) perspective. *Journal Of Infection*. 2005, 10: 1-5.
- [85] Sampaio M, Cavalcanti N, Alves J, Filho M, Jailson B: Risk Factors for Death in Children with Visceral Leishmaniasis : *PLoS Negl Trop Dis* 2010, 4(11): e877.
- [86] Werneck G, Batista M, Gomes J, Costa D, Costa C: Prognostic Factors for Death from Visceral Leishmaniasis in Teresina : *Infection* 2003; 31: 174-177.
- [87] Abdelmoula MS, M'Hamdi Z, Amri F, Tebib N, Ben Turkia H, Ben Dridi MF: Visceral leishmaniasis in children: prognostic factors: *Tunis Med*. 2003 Aug;81(8):535-9.