

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 104

LA LEISHMANIOSE VISCERALE INFANTILE
AU CENTRE HOSPITALIER PROVINCIAL DE TETOUAN
A PROPOS DE 35 CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Nihad TAKHRIFA

Née le 04 Septembre 1991 à Tétouan

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Leishmania infantum – Phlébotome – Enfant – Endémie locale –
Glucantime.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ لِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي
تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima

Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
 Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jilil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie



Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne



Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie



Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem

Tahri latifa

Dermatologie

Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE

EL ASRI FOUAD

ERRAMI NOUREDDINE

NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia

Pr. ALAMI OUHABI Naima

Pr. ALAOUI KATIM

Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma

Pr. ANSAR M'hammed

Pr. BOUHOUCHE Ahmed

Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz

Pr. BOURJOUANE Mohamed

Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia

Pr. DAKKA Taoufiq

Pr. DRAOUI Mustapha

Pr. EL GUESSABI Lahcen

Pr. ETTAIB Abdelkader

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes

Pr. HAMZAOUI Laila

Pr. HMAMOUCHE Mohamed

Pr. IBRAHIMI Azeddine

Pr. KHANFRI Jamal Eddine

Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med

Pr. REDHA Ahlam

Pr. TOUATI Driss

Pr. ZAHIDI Ahmed

Pr. ZELLOU Amina

Physiologie

Biochimie – chimie

Pharmacologie

Histologie-Embryologie

Chimie Organique et Pharmacie Chimique

Génétique Humaine

Applications Pharmaceutiques

Microbiologie

Biochimie – chimie

Physiologie

Chimie Analytique

Pharmacognosie

Zootecnie

Pharmacologie

Biophysique

Chimie Organique

Biologie moléculaire

Biologie

Chimie Organique

Chimie

Pharmacognosie

Pharmacologie

Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces





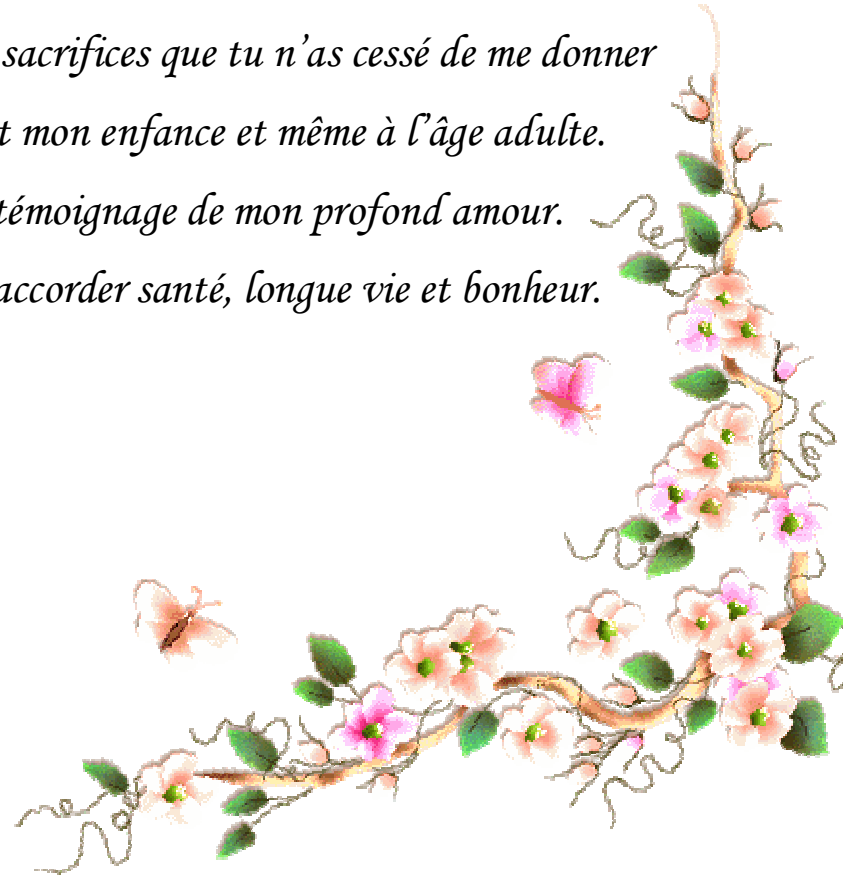
Je dédie cette Thèse

A ma très chère Mère, Saida

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence,
la source de tendresse et l'exemple du dévouement
qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.
Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer
ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner
depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.
Puisse Dieu te préserver, t'accorder santé, longue vie et bonheur.*





A Mon très cher Père, Ahmed

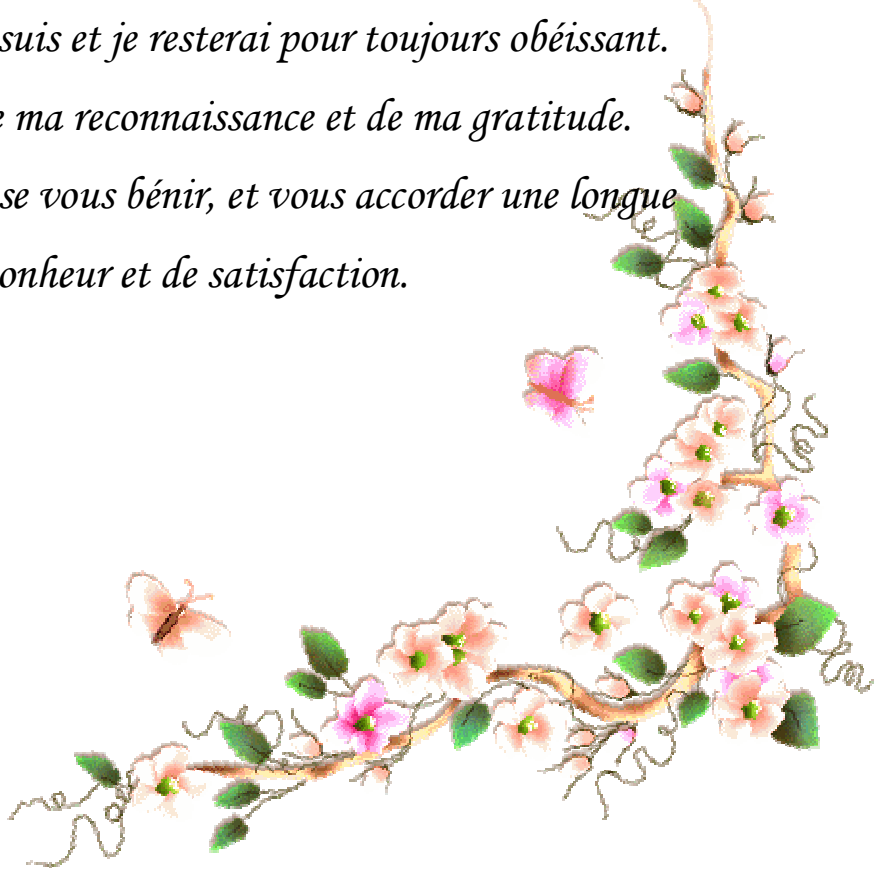
*Aucune dédicace ne saurait exprimer
le respect et l'amour que je vous porte.*

Vous m'aviez soutenu et encouragé tout au long de mon parcours.

Pour votre amour constant, je suis et je resterai pour toujours obéissant.

Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude.

*Que Dieu le tout puissant puisse vous bénir, et vous accorder une longue
vie Pleine de bonheur et de satisfaction.*





*A Mes chers Frères, MOHAMAD,
ZAID, ANAS ET ILIAS*

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous mes chers.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur
qu'il faut pour vous combler.*

Merci pour votre soutien moral et vos encouragements.

A vous je dédie cette thèse.



A ma grand-mère : HALIMA

*Merci, ma grand-mère bien aimée, pour toute la tendresse,
les prières et les encouragements dont tu m'as toujours gratifiée.*



*Que tu puisses être fière de ta petite fille en ce jour.
Puisse le tout puissant, te procure une longue et heureuse vie.*

*A la mémoire de mes grands-pères
et ma grande mère*

*J'aurais tant aimé que vous soyez présents.
Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.*





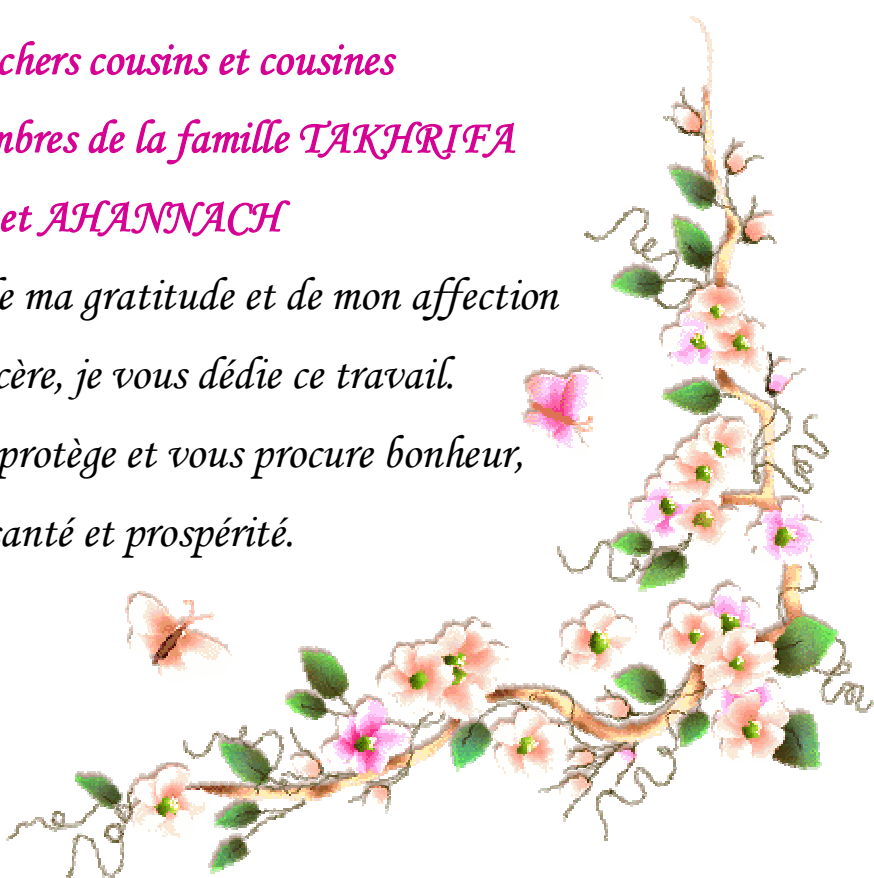
A mes chers oncles, tantes, leurs époux et épouses

*Les mots ne suffisent pas pour vous exprimer toute
ma reconnaissance Vous êtes pour moi des personnes très chères
sur qui je peux toujours compter.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond et mon affection la plus sincère.*

A mes chers cousins et cousines

*A tous les membres de la famille TAKHRIFA
et AHANNACH*

*En témoignage de ma gratitude et de mon affection
la plus sincère, je vous dédie ce travail.
Que dieu vous protège et vous procure bonheur,
santé et prospérité.*





A ma meilleure amie Salma Asrih

*Quoique je puisse dire, je ne peux exprimer mes sentiments
d'amour et de respect.*

Puisse le tout puissant, te procure une longue et heureuse vie.

A ma deuxième petite famille ASRIH:

Oncle Omar, Tante Naima, Hind et Lina

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon respect
et affection pour vous.*





*Une spéciale dédicace à cette personne qui compte
énormément pour moi
A ma chère Safae*

*Tu as toujours été là pour moi. Ta confiance en moi
et tes encouragements m'ont été d'une grande aide.
Je te dédie ce travail en te souhaitant une vie pleine de bonheur.*





A mes très chers amis

Hasnae

Merci pour ta gentillesse et ta serviabilité.

Que dieu te réserve le meilleur avenir et beaucoup de bonheur.



Soufiane, Omar, Hanane, Alae et Amal Tbatou

En souvenir des agréables moments partagés.

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profonde et mon affection la plus sincère.*

Yousra Mehdi, Amal Oulad Ali, Nauar et Rim.

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de prospérité.*



À Toutes Les Personnes

qui ont participé à l'élaboration de ce travail

à tous ceux que j'ai omis de citer



Remerciements





A Notre Maitre et Président de Jury

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

*Nous sommes infiniment sensibles à l'insigne honneur
que vous nous avez fait en acceptant la présidence de notre thèse.*

*Votre sérieux, votre rigueur de travail, ainsi que votre dévouement
professionnel sans limites, sont pour nous un objet d'admiration et de
profond respect et un exemple dans l'exercice de la profession.*

*Veuillez accepter, cher maître, l'expression de notre
reconnaissance et de notre profonde estime.*





A Notre Maitre et Rapporteur de Thèse

Madame Sakina El HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

*Je tiens tout d'abord à vous remercier de m'avoir
fait confiance pour la réalisation de ce travail.*

*Vous m'avez guidée avec vos conseils éclairés et vos
précieuses remarques dans l'élaboration de ce sujet à chacune
de ces étapes, je vous en suis très reconnaissante.*

*Votre gentillesse, vos qualités humaines et professionnelles m'ont
beaucoup touchée lors de notre collaboration.*

*Permettez-moi de vous exprimer mes sentiments
les plus respectueux et ma profonde gratitude.*





A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

.

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec
une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veuillez accepter ce travail maître, en gage de notre
grand respect et notre profonde reconnaissance.*





A notre Maître et Juge de Thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie
de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre grand respect
et nos vifs remerciements.*





A Notre Maitre et Juge de Thèse

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de PEDIATRIE

*Nous sommes très touchés par la spontanéité
avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.*

Nous sommes très honorés de votre présence parmi notre jury de thèse.

*Veillez trouver ici, cher maitre, le témoignage de notre
vive gratitude et de nos respectueux sentiments*





Liste des illustrations



LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathies
AMG	: Amaigrissement
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ARNr	: Acide ribonucléique ribosomique
BOM	: Biopsie ostéo-médullaire
CHP	: centre hospitalier provincial
CR1	: Complement receptor type 1
CR3	: Complement receptor type 3
CRP	: Protéine C-réactive
DAT	: Test d'agglutination direct
DI	: Décilitre
DPA	: Dérivés pentavalents de l'antimoine
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
g	: Gramme
HAD	: Réactions d'agglutination directe
HAI	: Hémagglutination indirecte
Hb	: Hémoglobine
HMG	: Hépatomégalie

IDR	: Intradermo-réaction
IFI	: Immunofluorescence indirecte
IM	: Intramusculaire
IV	: Intraveineuse
J	: Jour
Kg	: kilogramme
L	: Leishmania
LV	: Leishmaniose viscérale
LVI	: Leishmaniose viscérale infantile
Mg	: Milligramme
MGG	: May-Grünwald Giemsa
NFS	: Numération formule sanguine
NNN	: Novy, Mc Neal et Nicolle
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PCR	: Réaction de polymérisation en chaîne
PKDL	: Post Kala-azar dermal leishmaniasis
Sb5	: Sels d'antimoine pentavalents
SMG	: Splénomégalie
Th 1	: T helper 1
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Classification du genre Leishmania et formes cliniques associées.	17
Tableau 2 : Les espèces de Phlébotome vecteur et principal réservoir de la leishmaniose viscérale et leur forme clinique dans l’Ancien monde.	29
Tableau 3 : Les réservoirs des leishmanies	43
Tableau 4 : Posologies recommandées et indication	85
Tableau 5 : Le nombre de cas de leishmaniose viscérale par année d’étude.....	105
Tableau 6 : Répartition des cas enregistrés selon les mois entre 2013 et 2016....	107
Tableau 7 : Répartition des cas de la leishmaniose viscérale en fonction des saisons	109
Tableau 8 : Répartition selon le sexe	111
Tableau 9 : Répartition des cas selon l’origine géographique.....	112
Tableau 10 : Influence de l’âge sur le sexe.....	117
Tableau 11 : Résultats du Frottis de la moelle osseuse en nombre de cas.....	121

Tableau 12 : Influence de l'âge sur la forme de la leishmaniose	123
Tableau 13 : Influence de sexe sur la forme de la leishmaniose	124
Tableau 14 : Influence de la saison sur la forme de la leishmaniose	125
Tableau 15 : Influence de l'origine géographique sur la forme de la leishmaniose	126

LISTES DES FIGURES

Fig.1 : Statuette découverte au Pérou (époque précolombienne : lésion mutilante du nez caractéristique).....	7
Fig.2 : La rate, vue antérieure.....	11
Fig.3 : La vascularisation de la rate	14
Fig.4 : Forme promastigote	19
Fig.5 : Forme promastigote, photo issue d'un prélèvement du tube digestif	20
Fig.6 : Ultrastructure d'une forme amastigote	21
Fig.7 : Forme amastigote, photo issue d'un frottis de moelle osseuse.	21
Fig.8 : Cycle parasitaire des leishmanioses	26
Fig.9 : Phlébotome	27
Fig.10 : Tête (vue ventrale)	32
Fig.11 : Thorax et l'abdomen	33
Fig.12 : Génitalia mâle.....	34
Fig.13 : Morphologie générale d'un phlébotome adulte.	35
Fig.14 : Cycle de vie du phlébotome	37
Fig.15 : Habitats des phlébotomes	38

Fig.16 : Réservoir du parasite.....	42
Fig.17 : Phlebotomus duboscqi femelle en train de prendre son repas sanguin.....	44
Fig.18 : Répartition géographique.....	47
Fig.19 : Distribution de la leishmaniose et co-infection.....	48
Fig.20 : Répartition des différentes formes de leishmaniose au Maroc.....	51
Fig.21 : Phlébotome femelle.....	53
Fig.22 : Répartition des principaux genres de phlébotomes dans le monde	54
Fig.23 : Leishmaniose viscérale au Soudan : amaigrissement et splénomégalie avant le traitement (A) et nette amélioration après le traitement (B).....	60
Fig.24 : Formes amastigotes de Leishmania intracellulaires et libres, sur frottis de moelle	66
Fig.25 : Formes promastigotes de Leishmania obtenues en culture	67
Fig.26 : Milieu NNN (Novy Mac Neal Nicolle)	68
Fig.27 : Immunofluorescence – leishmanie.....	69
Fig.28 : Hôpital provincial de Tétouan.....	88
Fig .29 : Carte géographique de la région de Tétouan.....	88

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Nombre de cas exploités par année	106
Graphique 2 : Répartition mensuelle des cas.....	108
Graphique 3 : Répartition des cas selon les saisons	109
Graphique 4 : Répartition des malades selon les tranches d'âge.....	110
Graphique 5 : Répartition selon le sexe	111
Graphique 6 : Répartition des cas selon l'origine géographique.....	113
Graphique 7 : Répartition des cas selon le nombre d'habitants.....	114
Graphique 8 : Répartition des cas selon le déplacement antérieur	115
Graphique 9 : Répartition des cas selon l'origine de l'infection	116
Graphique 10 : Répartition des cas selon la présence de LV dans l'entourage...	116
Graphique 11 : Répartition des signes cliniques	119
Graphique 12 : Répartition des cas selon types d'anémies	120
Graphique 13 : Répartition des cas selon le diagnostic de certitude.....	121



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
Partie Théorique	5
I. HISTORIQUE	6
II. RAPPEL ANATOMIQUE	11
III. EPIDEMIOLOGIE	15
III.1. Agent pathogène	15
III.1.1. Taxonom	15
III.1.2. Caractères morphologiques	18
III.1.2.1.Promastigot	18
III.1.2.2. Amastigote.....	20
III.1.3. Caractères biologiques	22
III.1.3.1. Localisation	22
III.1.3.2. Métabolisme	22
III.1.3.3. Multiplication	23
III.1.3.4. Reproduction	24
III.1.4. Cycle parasitaire	24
III.2. Vecteur	27
III.2.1. Taxonomie	27
III.2.2. Morphologie	30
III.2.3. Cycle de vie	36

III.2.4. Habitat	38
III.2.5. Nutrition	39
III.2.6. Activités	39
III.3. Réservoir du parasite	40
III.4. Transmission	43
III.5. Epidémiologie et répartition géographique	44
III.5.2. Au Maroc	49
II.6. Les facteurs qui conditionnent la répartition géographique	52
III.7. Physiopathologie	55
IV. CLINIQUE (16)	58
IV.1. Les signes cliniques	58
IV.2. Les complications	60
V. DIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE VISCERALE	61
V.1. Arguments d'orientation	61
V.2. Arguments de présomption	62
V.3. Diagnostic de certitude	63
V.3.1. Recherche du parasite	63
V.3.1.1. Prélèvements	64
A. Prélèvement de la moelle osseuse	64
B. Autres prélèvements	64
C. Prélèvement de sang périphérique	64
D. Prélèvement urinaire	65

V.3.1.2. Examen microscopique direct	65
V.3.1.3. Culture	66
V.3.2. Sérologie	68
V.3.2.1. Recherche d'anticorps circulants	69
A. Immunofluorescence indirecte (IFI)	69
B. ELISA	70
C. Immunoblotting	70
D. Test d'agglutination direct (DAT)	70
E. L'hémagglutination indirecte, l'électrosynérèse et l'immunoélectrophorèse.	71
V.3.2.2. Recherche d'antigènes	71
V.3.2.3. Autres arguments immunologiques	71
A. L'intradermo-réaction (IDR) de Montenegro	71
B. Leucoconcentration	72
V.3.3. Biologie moléculaire	72
V.3.3.1. Amplification en chaîne ou PCR.....	72
V.3.3.2. Recherche directe de l'ADN parasitaire	73
VI. TRAITEMENT	74
VI.1. Molécules de 1 ^{re} intention.....	74
VI.1.1. Dérivés pentavalents de l'antimoine et leurs limites	74
VI.1.1.1. Mode d'action	75
VI.1.1.2. Pharmacocinétique	75
VI.1.1.3. Posologie et mode d'administration	75

VI.1.1.4. Effets indésirables et tolérance	76
VI.1.1.5. Les contre-indications	77
VI.1.1.6. Résistance	77
VI.1.1.7. Avantages-inconvénients	77
VI.1.2. L'amphotéricine B (AmB) et ses formulations lipidiques	78
VI.1.2.1. Mode d'action	78
VI.1.2.2. Pharmacocinétique	78
VI.1.2.3. Les effets secondaires	79
VI.1.2.4. Posologie	79
VI.1.2.5. Alternatives : formulations lipidiques de l'amphotéricine B	80
VI.1.2.6. Posologie et mode d'administration	80
VI.1.3. Miltéfosine	81
VI.2. Molécules de 2ème intention	81
VI.2.1. Pentamidine	81
VI.2. 2. Paromomycine.....	82
VI.2.3. Sitamaquine	83
VI.3. Autres moyens thérapeutiques	83
VI.3.1. L'allopurinol (Zyloric®) : analogue des purines	83
VI.3.2. L'immunothérapie	83
VI.3.3. Le métronidazole.....	84
VI.3.4. Imidazolés	84
VI.4. Traitement adjuvant	84

Partie pratique.....	86
I. MATERIEL ET METHODES DE L'ETUDE	87
I.1. Type de l'étude	87
I.2. Matériels	87
I.3. Critères d'inclusion et d'exclusion	87
I.4. Les données récupérées.....	89
I.4.1. Identification du malade	89
I.4.2. Renseignements sur la maladie	89
I.4.3. Renseignements cliniques	90
I.4.4. Renseignements de laboratoire	90
I.4.5. Origine de l'infection	90
I.4.6. Traitement	91
I.4.7. Evolution de la maladie	91
I.4.8. Enquête : Entourage du malade.....	91
I.4.9. Réservoir	91
I.4.10. Vecteur	91
I.4.11. Prophylaxie	91
I.5. L'exploitation des données	92
I.6. Organisation des données	93
I.6.1. Identification des patients	93
I.6.2. Renseignements de la maladie	94
I.6.3. Renseignements cliniques	95

I.6.4. Renseignements du laboratoire	96
I.6.5. Origine d'infection	97
I.6.6. Traitement	98
I.6.7. Evolution de la maladie	99
I.6.8. Enquête sur l'entourage du malade	99
I.6.9. Réservoir	100
I.6.10. Vecteur : Phlébotome	101
I.6.11. Prophylaxie	101
I.7. Fiche d'exploitation	102
II. RÉSULTATS	104
II.1. Description de la population	104
II.1.1. Description des variables	104
II.1.2. Description de la population	105
II.1.2.1. Données épidémiologiques	105
A/ La fréquence de la leishmaniose viscérale infantile	105
a) Fréquence selon les années	105
b) Fréquence selon les mois	106
c) Fréquence selon les saisons	108
B/ Age	110
C/ Sexe	111
D/ Origine géographique	112
E. Nombre d'habitants	114

F. Période d'habitat	114
G. Niveau socio-économique	115
H. Type de dépistage	115
I. Catégorie de l'atteinte	115
J. Déplacement antérieur	115
K. Origine de l'infection	116
L. Cas de leishmaniose dans l'entourage	116
M. Réservoir	117
N. Vecteur : Phlébotome.....	117
O. Influence de l'âge sur le sexe	117
II.1.2.2. Les données cliniques	118
A/ Délai de consultation	118
B/ Durée d'hospitalisation	118
C/ Motif de consultation	118
D/ Les signes cliniques	118
II.1.2.3. Les données biologiques	120
A. Élément d'orientation	120
B. Diagnostic de certitude	121
a) Frottis de la moelle	121
II.1.2.4. Traitement	122
II.1.2.5. Prophylaxie	123
II.2. Comparaison entre les variables de la leishmaniose viscérale et de la leishmaniose cutanée	123

II.2.1. Age.....	123
II.2.2. Sexe	124
II.2.3. Saison	125
II.2.4. Origine géographique	126
III. DISCUSSION	127
Conclusion	138
Résumé	141
Référence bibliographique	145



Introduction



Les leishmanioses sont un groupe de maladies parasitaires dues à des protozoaires flagellés du genre *Leishmania*. Ces parasites affectent de nombreuses espèces de mammifères, dont l'homme, auxquelles, ils sont transmis par la piqûre infestante d'un insecte vecteur hématophage : le phlébotome femelle.

Ces maladies incluent des formes viscérales (LV), des formes cutanées localisées (LCL), cutanées diffuses (LCD) et des formes cutanéomuqueuses (LCM). Cette multiplicité de tableaux cliniques résulte à la fois d'un large éventail d'espèces et de la variation de la réponse immunitaire de l'hôte infecté. La plus mortelle d'entre elles étant la leishmaniose viscérale (LV) appelée également KALA-AZAR, qui attaque la rate et le foie en provoquant une augmentation de leur volume, des accès irréguliers de fièvre et une perte de poids importante (1).

Le myélogramme permet le diagnostic de certitude par la mise en évidence de leishmanies intracellulaires ou par la culture en milieu spécifique. La sérologie contribue également au diagnostic (2).

La leishmaniose viscérale est habituellement causée par *Leishmania donovani* dans le sous-continent indien (Inde, Bangladesh, Népal) et en Afrique de l'Est, et par *Leishmania infantum* sur le pourtour méditerranéen, en Asie centrale, en Chine et en Amérique du Sud. Beaucoup plus rarement d'autres espèces peuvent donner des atteintes viscérales comme *Leishmania tropica* au Moyen Orient ou en Amérique latine (3).

Les leishmanioses sont endémiques dans les zones tropicales et subtropicales de 88 pays et quatre continents : Afrique du nord et de l'Est, Amérique centrale et du Sud, Asie du sud et Europe du sud. Leur prévalence est estimée à 12 millions de cas et près de 370 millions de personnes y sont exposés, un tiers seulement des nouveaux cas étant officiellement déclarés. Selon l'OMS l'incidence de la leishmaniose viscérale est de 500 000 cas par an, entraînant 50.000 décès annuels. Elle est caractérisée par sa répartition géographique particulière touchant essentiellement le bassin méditerranéen depuis le Maroc jusqu'au Moyen- Orient (3-5).

Les leishmanioses font partie des maladies négligées dans le monde et constituent un problème de santé publique. C'est pourquoi, elles font partie des six maladies prioritaires du programme Tropical Diseases Research(TDR) de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (6).

Au Maroc, la leishmaniose constitue un vrai problème de santé publique, elle est classée parmi les maladies à déclaration obligatoire selon l'Arrêté ministériel N° 683-95- du 31 mars 1995. Depuis ces dernières années on assiste, au Maroc, à une recrudescence touchant préférentiellement le jeune enfant du fait de l'importance croissante des risques liés à l'environnement (changement du climat) ou ceux individuels (immunodépression et la malnutrition) (7).

La leishmaniose viscérale connu une large distribution géographique avec l'apparition de nouveaux foyers même dans les pays initialement connus indemnes (3, 8). Dont six pays recensent 90% des cas de leishmaniose viscérale : l'Inde, le Bangladesh, le Népal, le Soudan, le Soudan du sud et le Brésil. Cette situation alarmante résulte de l'augmentation de la transmission vectorielle et du réservoir humain lié à l'infection au VIH et l'éclosion d'épidémies dans des pays où la co-infection leishmaniose/VIH est rare comme c'est le cas au Maghreb (5).

Les dérivés de l'antimoine demeurent le traitement de référence de la leishmaniose viscérale dans de nombreux pays. Des échecs de traitement sont rapportés notamment en Inde, en France et en Italie laissent supposer l'existence d'une résistance des *leishmanies* vis-à-vis de l'antimoine (3, 9).

Notre étude a pour but de réaliser une approche épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique de cette maladie chez des enfants hospitalisés au service de pédiatrie de l'hôpital Saniat Rmel de Tétouan durant une période de 4 ans depuis 2013 jusqu'au 2016 inclus.



Partie théorique



I. HISTORIQUE :

La leishmaniose est l'une des premières parasitoses décrites au moins dans sa forme cutanée, comme en témoigne le nom de Kala-Azar (fièvre noire) qui désigne la leishmaniose viscérale indienne. En effet, la constatation des lésions cutanées remonte à la plus haute antiquité aussi bien dans l'ancien que dans le nouveau monde, alors que l'individualisation des formes viscérales et la mise en évidence des agents pathogènes n'ont pu se faire qu'au XIX^{ème} siècle. Ainsi, les leishmanioses tégumentaires de l'Ancien Monde, sont des affections dermatologiques connues depuis très longtemps (Figure 1). D'autre part, l'omniprésence de ces affections, en rapport avec des parasites, vecteurs et réservoirs, a interpellé de nombreux observateurs, ce qui explique la fréquence des descriptions de cette parasitose.

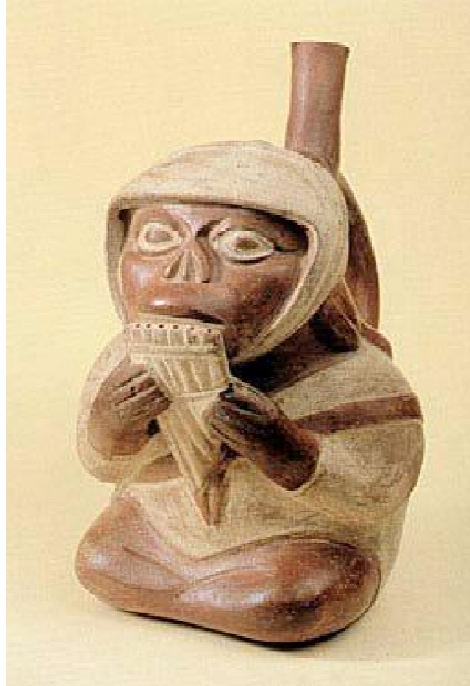


Fig.1 : Statuette découverte au Pérou (époque précolombienne : lésion mutilante du nez caractéristique). (Musée Rietberg Zurich)(10)

Al Boukhari, médecin arabe du X^{ème} siècle a décrit incontestablement cette affection cutanée, et **Avicenne** l'attribuait à une piqûre de moustique.

En 1898, en Ouzbékistan, le médecin militaire **Borovsky** mentionna un protozoaire dans des prélèvements d'ulcère, sans en déterminer le statut taxonomique. Ce même parasite fut étudié en 1903 par **Wright** chez un enfant arménien vivant à Boston développant une lésion cutanée, il fut considéré comme une microsporidie et reçut le nom de *Helcosoma tropicum*. La première description clinique moderne a été celle de **McNaught** en 1882 et c'est **Cunnigham** en 1885 qui découvrit les parasites dans un prélèvement de bouton d'Orient (11).

Le parasite *Leishmania* fut découvert par **Sir William Leishman** en 1900 dans des frottis de la rate d'un soldat mort de fièvre à Dum-dum en Inde. Alors qu'il publiait ses résultats en 1903. **Charles Donovan** identifia le même parasite dans une biopsie de rate. Le parasite fut nommé *Leishmania Donovan* en leur honneur et la forme amastigote du parasite est communément appelée corps de *Leishmania Donovan* (11).

En 1904, **Rogers** a décrit dans une culture in vitro de sang citraté des formes flagellées, probablement des promastigotes (12).

La première culture fut obtenue par **Nicolle** et **Sicre** en 1908 (Jarry, 1999), ils comparèrent les organismes de la peau avec ceux de la rate découverte en 1903, et conclurent : « La presque identité au point de vue morphologique du parasite de *Leishman-Donovan* et de celui de **Wright** n'est pas contestable ».

La même année, **Nicolle** et **Comte** découvrent les mêmes protozoaires chez le chien, puis chez le cheval et le chat. Ils font ainsi de cette affection une maladie commune à l'homme et aux autres mammifères et ouvrent la voie aux recherches épidémiologiques (11).

En 1921, les frères **Sergent** et leurs collaborateurs établissent le rôle de vecteurs des phlébotomes en réussissant la transmission du « bouton d'Orient » par application de broyats de ces insectes sur des scarifications cutanées. De plus, l'école soviétique, avec **Latyshew** et **Kriukova**, attire l'attention sur le rôle des rongeurs en tant que réservoirs de virus sauvages des leishmanioses (11).

La splénectomie a été réalisée pour la première fois comme traitement du Kala-Azar en 1911, puis introduction des dérivés stibiés en 1913 et des diamidines en 1941 (1).

C'est en 1911 qu'un premier cas algérien fut découvert par **LEMAIRE** et 18 autres nouveaux cas recensés entre 1911 et 1933.

Il est admis que le premier cas français authentifié de bouton leishmanien fut signalé en 1920 par **Ravaut**, à Baixas en Roussillon, chez une fillette ayant une lésion de la narine gauche et une autre de la paupière droite. Un doute subsistait sur l'identité de l'agent causal. Il a fallu attendre 1980 pour que la responsabilité de *Leishmania infantum* fut reconnue (6).

A partir de 1970, la caractérisation isoenzymatique des souches de leishmanies est devenue courante après la publication de l'OMS (1982) sur le sujet. Par ailleurs les premiers cas de co-infection VIH-leishmanies sont signalés à partir de 1985. Tous ces travaux permettent de se faire une idée de ce qu'est le cycle épidémiologique de ces parasitoses (11).

Au Maroc, **Remlinger** rapporta la première observation de leishmaniose infantile en 1913 et la publia en 1921. D'autres observations ont été rapportées à Meknès par **Kippel** et **Monier-Vinard** en 1922, à Ouazzane par **Fabien Luengo** en 1929 et à Kalâat Sraghna par **Blanc** en 1933. A partir de 1975, plusieurs travaux ont été réalisés. En effet, **Cadi Soussi M. et al.** (1974) ont étudié la répartition géographique de la leishmaniose viscérale et cutanée au Maroc.

Agoumi et **al.** ont proposé de leur part une mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale humaine au Maroc pendant la période 1975-1989. A partir du 31 Mars 1995, les leishmanioses sont devenues des maladies à déclaration obligatoire ce qui a permis une meilleure connaissance de leur profil épidémiologique à l'échelle nationale. (12, 13)

II. RAPPEL ANATOMIQUE (14) :

La rate est un organe lymphoïde, situé dans l'étage sus-mésocolique, au niveau de l'hypochondre gauche, sous la coupole diaphragmatique, en situation thoraco-abdominale. Elle joue un rôle dans l'immunité et dans le renouvellement des cellules sanguines.

La rate est située sous le grill costal. Son grand axe passe par la 10ème cote.

La rate a la forme d'un gros grain de café. Elle mesure 12 cm de long, 8 cm de large et 4 cm d'épaisseur. Son poids moyen est de 200 gr chez l'adulte, ce qui fait d'elle le plus gros des organes lymphatiques (Figure 2).

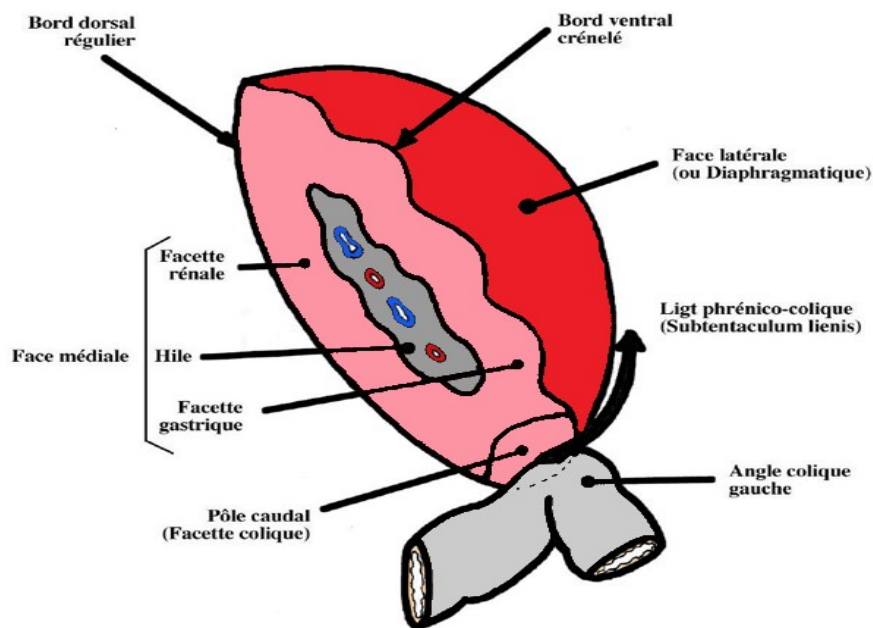


Fig.2 : La rate, vue antérieure (14)

Elle présente :

1 - Deux faces :

- Une face dorso-latérale : convexe, se moulant dans la coupole diaphragmatique.
- Une face ventro-médiale, relativement plane ; orientée en ventral, médial et caudal, présentant : à sa partie moyenne, une dépression : le hile où le pédicule vasculaire se divise en plusieurs branches ; en arrière du hile, une facette dorsale dite facette rénale ; en avant du hile, une facette ventrale dite facette gastrique

2 - Deux bords :

- Un bord dorsal, régulier, mousse et arrondi
- Un bord ventral, fortement crénelé

3 - Deux pôles :

- Un pôle crânial, arrondi
- Un pôle caudal, aplati, souvent triangulaire, appelé facette colique

Elle est entièrement enveloppée par le péritoine sauf au niveau de son bord interne ou hile qui donne insertion aux ligaments gastrosplénique et pancréatico-splénique. Par l'intermédiaire du péritoine, la rate est en rapport avec le diaphragme en haut et en arrière, l'estomac en avant, l'angle colique gauche et le rein gauche en bas.

La rate est entourée d'une capsule fibreuse à partir de laquelle partent des travées conjonctives soutenant le parenchyme splénique. Celui-ci est divisé en deux zones :

- La *pulpe rouge*, tissu lâche richement vascularisé (cordons de Billroth) contenant des macrophages.
- la *pulpe blanche* correspondant à des follicules lymphoïdes, intervenant dans l'immunité. La rate est en effet le plus volumineux des organes lymphoïdes périphériques.

La vascularisation sanguine est importante car c'est d'elle que dépendent en grande partie les fonctions spléniques (Figure 3).

Elle est assurée par l'artère splénique qui naît du tronc cœliaque. C'est une branche très sinueuse du tronc cœliaque qui, par rapport au bord crânial du pancréas, chemine d'abord en sus-pancréatique, puis en rétro-pancréatique (au niveau du corps du pancréas), enfin en pré-pancréatique (au niveau de la queue du pancréas) pour pénétrer dans l'épiploon pancréatico-splénique. Elle se termine par 2 branches principales, supérieure et inférieure, qui pénètrent le hile splénique.

Les lymphatiques suivent le trajet de l'artère jusqu'aux ganglions cœliaques, ils drainent une partie des lymphatiques de l'estomac.

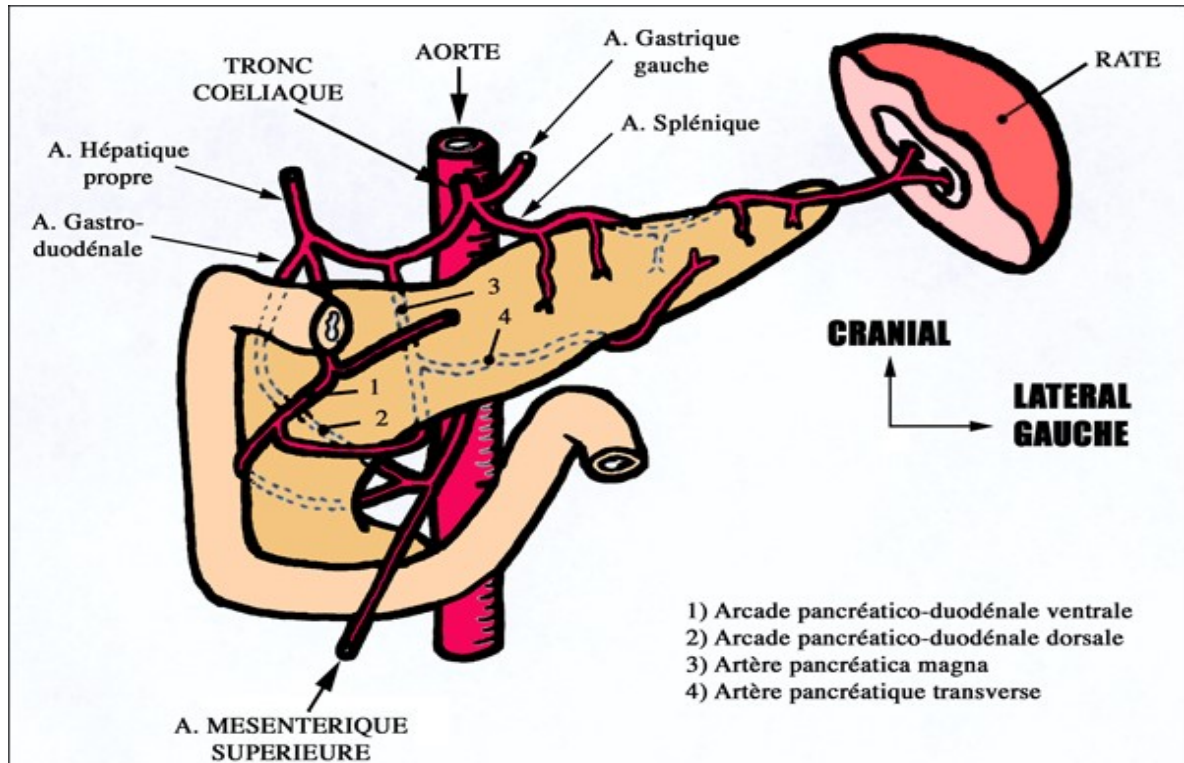


Fig.3 : La vascularisation de la rate

Le retour veineux est assuré par la veine splénique qui reçoit la petite veine mésentérique puis s'unit à la grande veine mésentérique derrière la tête du pancréas pour former la veine porte. Tout le sang en provenance de la rate est donc destiné au foie.

III. EPIDEMIOLOGIE :

III.1. Agent pathogène :

III.1.1. Taxonomie (15-18) :

Leishmania est un parasite des cellules du système des phagocytes mononuclées, il appartient à :

Embranchement : *Protozoa*

Sous-embranchement : *Sarcomastigophora*

Classe : *Zoomastigophorea*

Famille : *Trypanosomatidae*

Ordre : *Kinetoplastida*

Genre : *Leishmania*

Le genre *Leishmania* renferme une trentaine d'espèces dont la majorité parasite l'Homme. En pratique, il est divisé en deux sous-genres sur la base du mode de développement du parasite chez le phlébotome :

- ***Le sous-genre Leishmania***, que l'on retrouve aussi bien dans l'Ancien que dans le Nouveau Monde, regroupe des espèces dont les promastigotes se développent uniquement dans l'intestin moyen du phlébotome, en amont du pylore : on parle de développement « suprapylarien ».

- ***Le sous-genre Vianna***, ne se retrouve qu'en Amérique (Amérique centrale et Amérique du sud), regroupe des espèces qui se développent aussi bien dans l'intestin moyen que dans l'intestin postérieur du phlébotome : ce développement est dit « péripylarien ».

Cette classification repose sur des critères morphologiques. Cependant les sous divisions du sous genre *leishmania* nécessitent un typage enzymatique ou moléculaire. En effet il est impossible de différencier les leishmanies par leur morphologie, aussi bien au microscope optique qu'électronique. Grace au polymorphisme important exprimé chez le sous genre *leishmania*, l'électrophorèse des isoenzymes constitue aujourd'hui la méthode la plus courante pour l'identification des souches de *leishmania*, et qui permet de créer des complexes et ainsi des zymodèmes caractéristiques (5).

La leishmaniose viscérale est due au complexe *leishmania donovani*

(Tableau 1).

Celui –ci est composé de :

Leishmania donovani donovani

Leishmanie donovani infantum

Leishmania donovani chagasi

Leishmania donovani archibaldi

Tableau 1 : Classification du genre Leishmania et formes cliniques associées. (16)

Famille des Trypanosomatidae	
Genre Leishmania	
Ancien Monde	Nouveau Monde
<i>Sous-genre Leishmania</i> L. donovani (LV) – L. donovani – L. infantum – L. archibaldi L. major (LC) L. tropica (LC) L. aethiopica (LC)	<i>Sous-genre Leishmania</i> L. donovani (LV) – L. chagasi L. mexicana (LC) – L. mexicana – L. venezuelensis – L. amazonensis <i>Sous-genre Viannia</i> L. braziliensis (LCM) – L. braziliensis – L. peruviana L. guyanensis – L. guyanensis – L. panamensis

Le nom des complexes est en gras ; entre parenthèses est indiquée la forme clinique généralement associée (LV=leishmaniose viscérale ; LC=leishmaniose cutanée ; LCM=leishmaniose cutanéomuqueuse).

III.1.2. Caractères morphologiques :

Les leishmanies sont des protozoaires flagellés, ils présentent au cours de leur cycle évolutif deux stades successifs distincts : le stade promastigote extracellulaire, dans le tube digestif du phlébotome et le stade amastigote intracellulaire chez l'hôte vertébré. Ils se multiplient aux deux stades par division binaire simple.

III.1.2.1.Promastigote (1) :

C'est une forme qui se trouve dans le tube digestif du phlébotome (hôte intermédiaire) et en culture in vitro sur des milieux appropriés.

Il s'agit d'un organisme allongé (fuselé), flagellé, de 10 à 25 μm de longueur et de 1 à 4 μm de largeur. C'est une forme extracellulaire, très mobile, se déplaçant par un flagelle en avant (mesurant 10 à 15 μm). Le kinétoplaste (une partie spécialisée du compartiment mitochondrial qui contient l'ADN de cet organite) est situé à la base du flagelle (Figure 4).

Le noyau est approximativement central et la multiplication se fait par scissiparité.

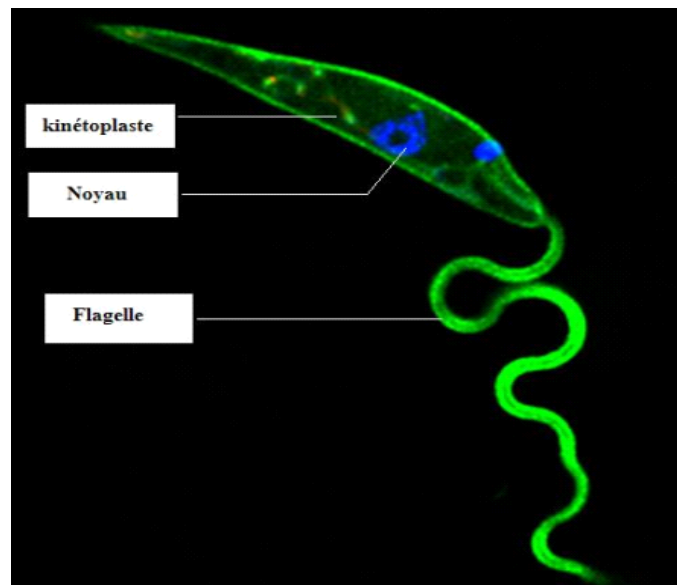


Fig.4: forme promastigote (19)

Les promastigotes vivent dans le tube digestif des diptères hématophages piqueurs : phlébotomes (Figure 5).

Ce stade est subdivisé en quatre sous stades : le néctomanade, haptomanade, promastigote et métacyclique, cette dernière forme est infectieuse et se trouve dans la cavité buccale de l'insecte. (20)

Ce sont des formes clairement identifiées dans les cultures in vitro, réalisées à 25°C sur des milieux à base de sang dont le chef de file est le milieu NNN (Novy-Mc Neal-Nicolle).

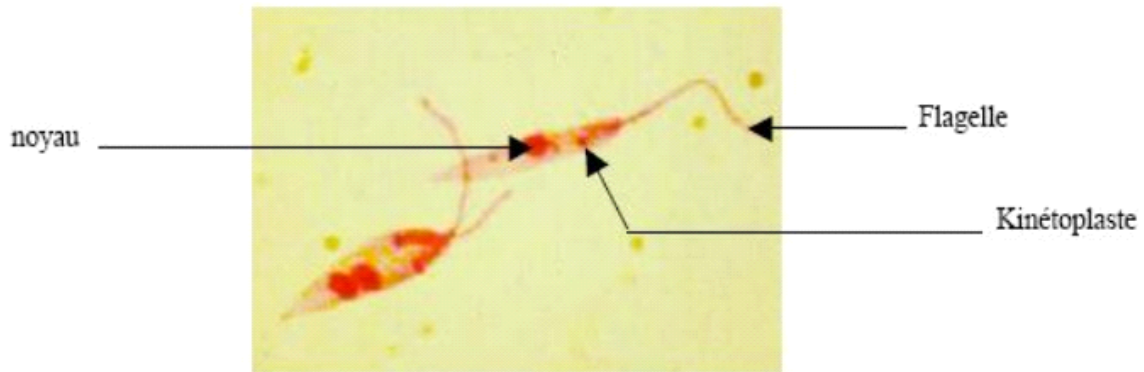


Fig.5: Forme promastigote, photo issue d'un prélèvement du tube digestif (1)

III.1.2.2. Amastigote (1)

Cette forme est aussi appelée micromastigote que l'on retrouve dans les cellules du système phagocytaire mononuclée des hôtes vertébrés et dans les cellules mises en culture à 37°C.

C'est la forme sans flagelle, immobile. Elle se présente comme un corpuscule ovoïde de 2 à 6 μm de diamètre, avec un noyau sphérique qui apparaît sur frottis coloré au May Grunwald Giemsa, rouge violacé. Il est flanqué d'un élément plus petit, bacilliforme, coloré en rouge vermillon, le blépharoblaste ou kinétoplaste d'où part un flagelle réduit : le rhizoplaste (Figure 6). La cellule apparaît donc contenant une double ponctuation rouge tranchant sur le fond bleu du cytoplasme (Figure 7).

Les formes amastigotes se multiplient par scissiparité dans la ou les vacuoles parasitophores dans le cytoplasme des macrophages, libérés, ils sont phagocytés et évoluent dans d'autres macrophages.

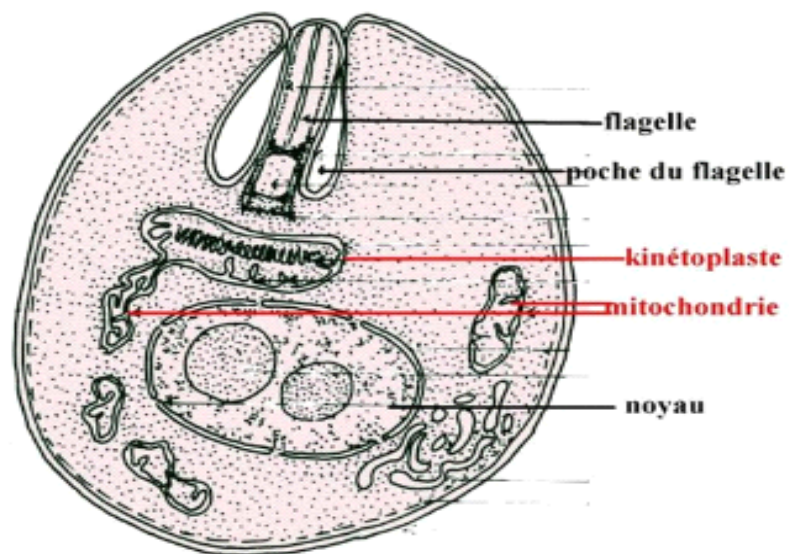


Fig.6 : Ultrastructure d'une forme amastigote



Fig.7 : Forme amastigote, photo issue d'un frottis de moelle osseuse.

Un troisième morphotype, connu sous le terme de paramastigote, a été identifié principalement au niveau du pharynx (*Leishmania supra-et peripylaria*), mais aussi au niveau de l'intestin postérieur (*Leishmania peripylaria*) et rarement dans l'intestin médian des phlébotomes infectés. Ces stades sont ramassés (5 à 6 microns de long sur 2 à 6 microns de large), munis d'un flagelle court et montrent un kinétoplaste juxta nucléaire.

III.1.3. Caractères biologiques :

III.1.3.1. Localisation :

Chez l'hôte vertébré : les amastigotes parasitent les cellules du système des phagocytes mononuclées et ils se localisent au niveau d'une vacuole parasitophore.

Chez les vecteurs : les promastigotes se développent au niveau de tube digestif, essentiellement l'intestin moyen où ils se multiplient et se différencient et migrent dans la trompe du phlébotome (21).

III.1.3.2. Métabolisme :

Les besoins énergétiques des amastigotes sont satisfaits par glycolyse. En cas de carence glucidique, les leishmanies exacerbent leur métabolisme protéique et deviennent protéolytiques, elles effectuent un processus de néoglucogénèse à partir des acides aminés, par transamination. Les inhibiteurs du catabolisme glucidique ont une activité leishmanicide.

Les leishmanies sont incapables de synthétiser les purines, celles-ci sont nécessaires à la vie des parasites, qui les trouvent sous forme d'adénine, hypoxanthine, transformées en nucléoside par action enzymatique.

Les analogues des purines, inassimilables par les amastigotes, ont des propriétés anti-leishmaniennes.

L'équipement enzymatique glycolytique des leishmanies est très important et variable selon les espèces et les souches. D'où la notion de zymodèmes, qui est très importante en taxonomie et en épidémiologie (21).

III.1.3.3. Multiplication :

La multiplication des leishmanies s'accomplit par fission binaire longitudinale. Les amastigotes, contenus dans une vacuole parasitophore, se multiplient puis la font éclater. Plusieurs vacuoles parasitophores peuvent confluer en une vacuole unique. La cellule parasitée se rompt et libère des formes amastigotes qui vont passer par endocytose dans une autre cellule phagocytaire mononuclée.

Les promastigotes, après la division longitudinale de leur cellule, demeurent, pendant un temps, attachés par leurs flagelles. Il peut aussi se former des rosettes : pseudo-schizogonie (22).

III.1.3.4. Reproduction :

Lanotte et Rioux ont observé au microscope un phénomène de cytogamie : apposition de deux promastigotes par l'extrémité opposée au flagelle, avec fixation par fins filaments de cytoplasme, résorption des parois au niveau de la ligne de contact, fusion des cytoplasmes et quasi disparition des flagelles, qui ne forment plus que deux petites « oreilles » de chaque côté de la cellule unique formée, désignée par les auteurs sous l'appellation de zygomastigotes (21).

III.1.4. Cycle parasitaire

Le parasite *Leishmania* a un cycle de vie dimorphique qui nécessite deux hôtes, le vecteur et le mammifère (Figure 8).

Chez le vecteur : le parasite est entraîné avec le repas sanguin jusque dans la partie postérieure de l'estomac de l'insecte où il se transforme en promastigote. Dès le premier jour, on le retrouve dans l'intestin moyen jusqu'au pylore chez le sous genre *Leishmania* et occupant déjà la totalité du tube digestif (y compris l'intestin postérieur) chez le sous genre *Viannia*. A partir du 2ème jour, le parasite ayant résisté aux enzymes digestifs de l'insecte entame une migration vers la partie antérieure. On le retrouve alors dans la partie moyenne de l'estomac.

Du 3^{ème} au 5^{ème} jour, la multiplication sous forme promastigote est très rapide dans la partie antérieure de l'estomac. Il faut attendre le 9^{ème} et 10^{ème} jour après le repas infectant pour voir apparaître, en grand nombre, des formes promastigotes dans le pharynx et le proventricule qui communiquent avec la trompe. Lorsque les promastigotes arrivent dans les pièces buccales, elles vont être injectées chez l'hôte après régurgitation.

Chez le mammifère : Une fois introduit dans la circulation, les promastigotes vont être repris par un macrophage, histiocytes, monocytes de différents organes où ils se multiplieront sous formes amastigotes. La destruction des macrophages bourrés de parasites provoque leur dissémination dans le sang et la lymphe. Les amastigotes seront soit phagocytés par de nouvelles cellules réticuloendothéliales, soit repris par l'hôte invertébré, le phlébotome, lors d'un nouveau repas sanguin (5).

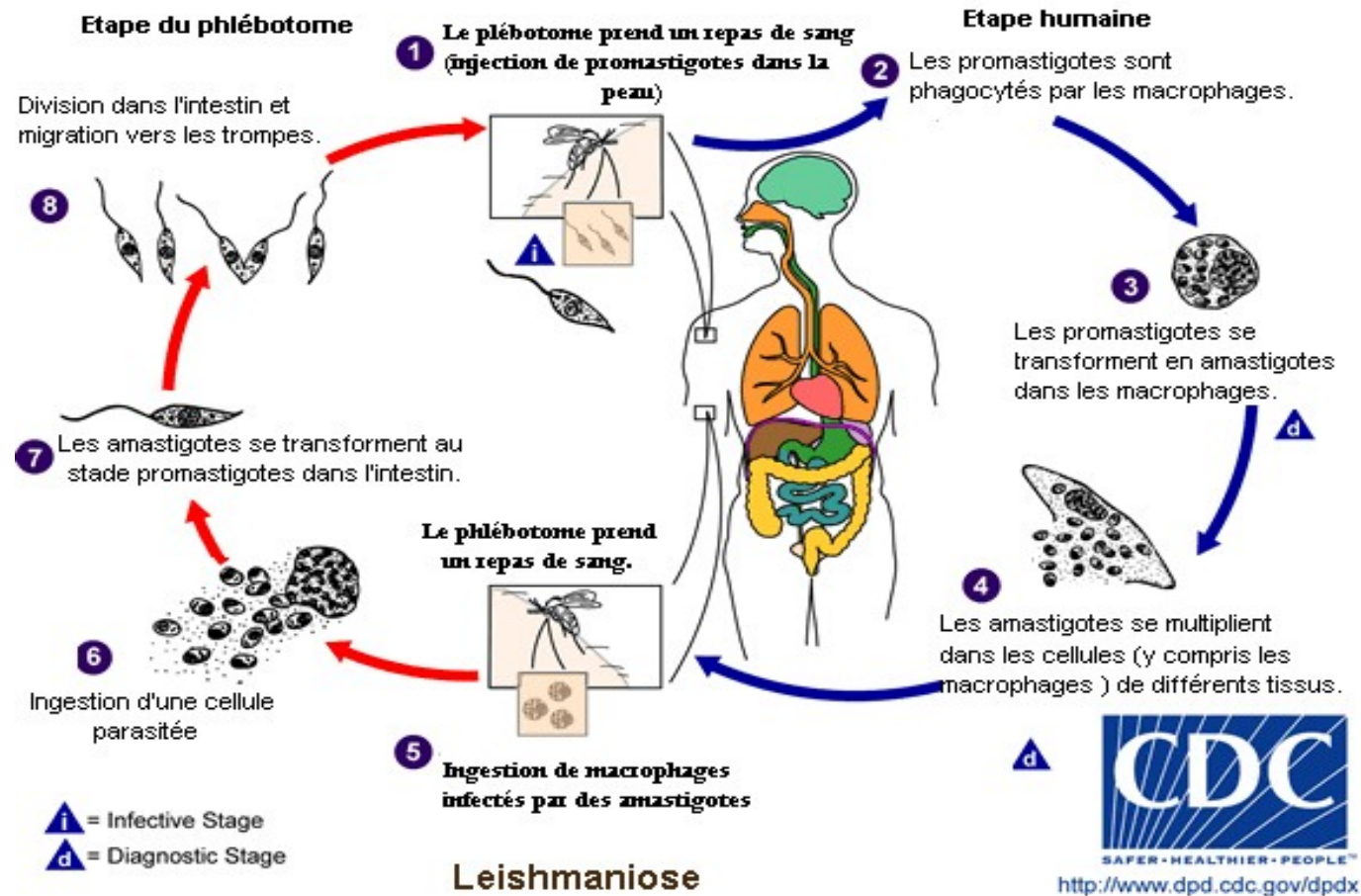


Fig.8 : Cycle parasitaire des leishmanioses (23)

III.2. Vecteur :



Fig.9 : Phlébotome (19)

III.2.1. Taxonomie (17, 24, 25) :

Les vecteurs responsables de la transmission des leishmanioses humaines et animales sont des insectes (Figure 9) qui appartiennent à l'embranchement des *Arthropodes*, de l'ordre des *Diptères*, sous-ordre des *Nématocères*, famille des *Psychodidés* et sous-famille des *Phlébotominae*. Les seuls vecteurs démontrés de la leishmaniose pour l'homme sont les espèces du genre *Phlebotomus* dans l'Ancien Monde et du genre *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde.

Au Maroc, les principaux vecteurs de *leishmania infantum* sont les espèces suivantes : *Phlebotomus perniciosus*, *Phlebotomus ariasi* et *Phlebotomus longicuspis*. Ils sont caractérisés par une activité crépusculaire et/ou nocturne et qui s'étend de la fin du printemps à la fin de l'automne.

Dans l'Ancien Monde, les principaux vecteurs de la leishmaniose viscérale sont les espèces représentées dans le tableau ci-dessous (Tableau 2).

Dans le Nouveau Monde, le principal vecteur est *Lutzomyia longipalpis*, qui lui est actif toute l'année.

Tableau 2 : Les espèces de Phlébotome vecteur et principal réservoir de la leishmaniose viscérale et leur forme clinique dans l’Ancien monde. (17)

Pays	Espèce	Forme clinique	Phlébotome vecteur (genre <i>Plébotomus</i>)	Principal réservoir
Maroc	<i>L.infantum</i>	LVZ	<i>P.perniciosus</i> <i>P.ariasii</i> <i>P.longicuspis</i>	Chien
Algérie	<i>L.infantum</i>	LVZ	<i>P.perniciosus</i> <i>P.perfiliewi</i> <i>P.longicuspis</i>	Chien
Tunisie	<i>L.infantum</i>	LVZ	<i>P.perniciosus</i> <i>P.perfiliewi</i> <i>P.longicuspis</i> <i>P.langeroni</i>	Chien
France	<i>L.infantum</i>	LVZ	<i>P.perniciosus</i> <i>P.ariasii</i>	Chien
Espagne	<i>L.infantum</i>	LVZ	<i>P.perniciosus</i> <i>P.ariasii</i>	Chien
Portugal	<i>L.infantum</i>	LVZ	<i>P.perniciosus</i> <i>P.ariasii</i>	Chien
Italie	<i>L.infantum</i>	LVZ	<i>P.perniciosus</i> <i>P.ariasii</i> <i>P.perfiliewi</i> <i>P.neglectus</i>	Chien
Pakistan	<i>L.infantum</i>	LVZ	Inconnu	Chien
Soudan	<i>L.donovani</i>	LVA	<i>P.orientalis</i> <i>P.martini</i>	Homme
	<i>L.infantum</i>	LVZ	Inconnu	Chien
Chine	<i>L.infantum</i>	LVZ	<i>P.chinensis</i> <i>P.alexandri</i> <i>P.wui</i>	Chien
	<i>L.donovani</i>	LVA	<i>P.longiductus</i>	Homme
Inde	<i>L.donovani</i>	LVA	<i>P.argentipes</i>	Homme
Népal	<i>L.donovani</i>	LVA	<i>P.argentipes</i>	Homme
Bangladesh	<i>L.donovani</i>	LVA	<i>P.argentipes</i>	Homme

LVZ : leishmaniose viscérale zoonotique ; **LVA** : leishmaniose viscérale anthroponotique.

III.2.2. Morphologie (11) :

Les phlébotomes sont des insectes de très petite taille (2 à 3 mm) qui ressemblent à de petits moucheron. De couleur très pâle à peine visible à l'œil nu, avec corps, ailes et pattes velues (Figure 13).

La tête est formée en grande partie par une capsule chitineuse (épicrâne), limitée de chaque côté par un grand œil composé (Figure 10). Sur la région frontale s'insèrent deux antennes formées chacune de 16 segments : deux segments basaux, et 14 segments beaucoup plus longs et minces, constituant le flagellum. L'ensemble des pièces buccales forme une trompe courte.

Seules les femelles portent des mandibules dentelées.

Le thorax présente un aspect bossu et porte une paire d'ailes et des balanciers qui assurent l'équilibration de l'insecte pendant le vol (Figure 11). Les ailes sont lancéolées et comprennent sept nervures longitudinales et des nervures transverses. Sur chacun des trois segments thoraciques fusionnés est insérée une paire de pattes articulées, longues, fines et couvertes de soies.

L'abdomen cylindrique dans sa plus grande partie se termine par un cône. Il est composé de 10 segments (Figure 11); le premier est rattaché au thorax. Les 7 segments non modifiés portent chacun une paire de stigmates respiratoires ; tandis que les deux derniers sont transformés en segments génitaux.

L'armature génitale mâle se compose d'une paire de coxites sur lesquels s'articulent les styles, une paire de pièces médianes, des paramères à la base des coxites, une paire de lobes latéraux et enfin, soudés à la partie interne de ces derniers, deux lames membraneuses, les lamelles sous-médianes entre lesquelles s'ouvre l'anus (Figure 12). Entre les paramères, se situent les fourreaux ou gaines du pénis protégeant deux filaments génitaux. Chez la femelle, l'appareil génital interne se compose de trois organes pairs : deux ovaires, deux glandes annexes et deux spermathèques.

Les spermathèques sont formées chacune d'une capsule chitineuse, de morphologie variable, suivie d'un conduit plus ou moins long, qui vient déboucher dans l'atrium génital. L'armature génitale du mâle, les spermathèques et l'armature buccale de la femelle varient dans leur morphologie et sont utilisés dans l'identification et la classification des espèces.

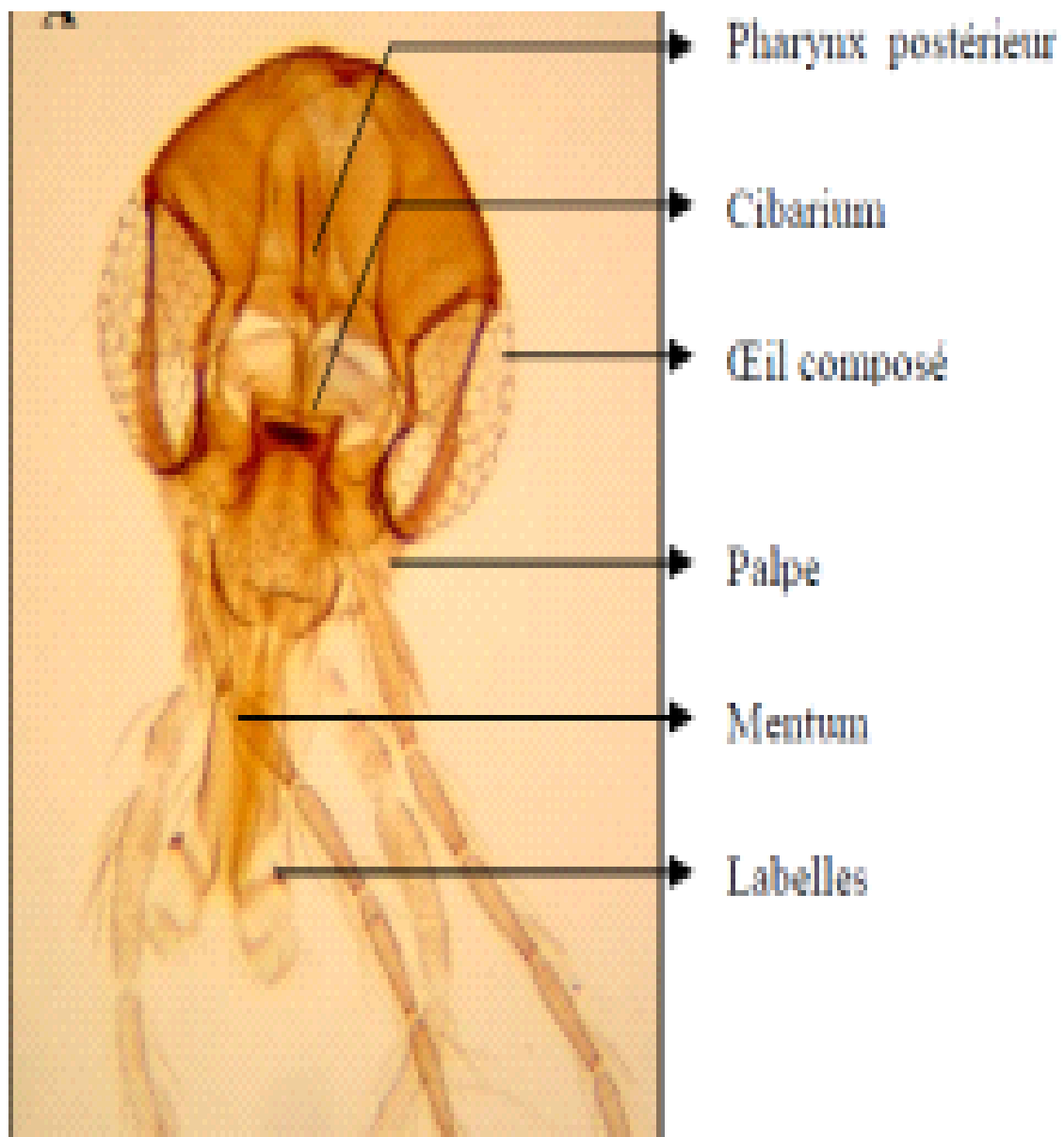


Fig.10 : Tête (vue ventrale) (11)

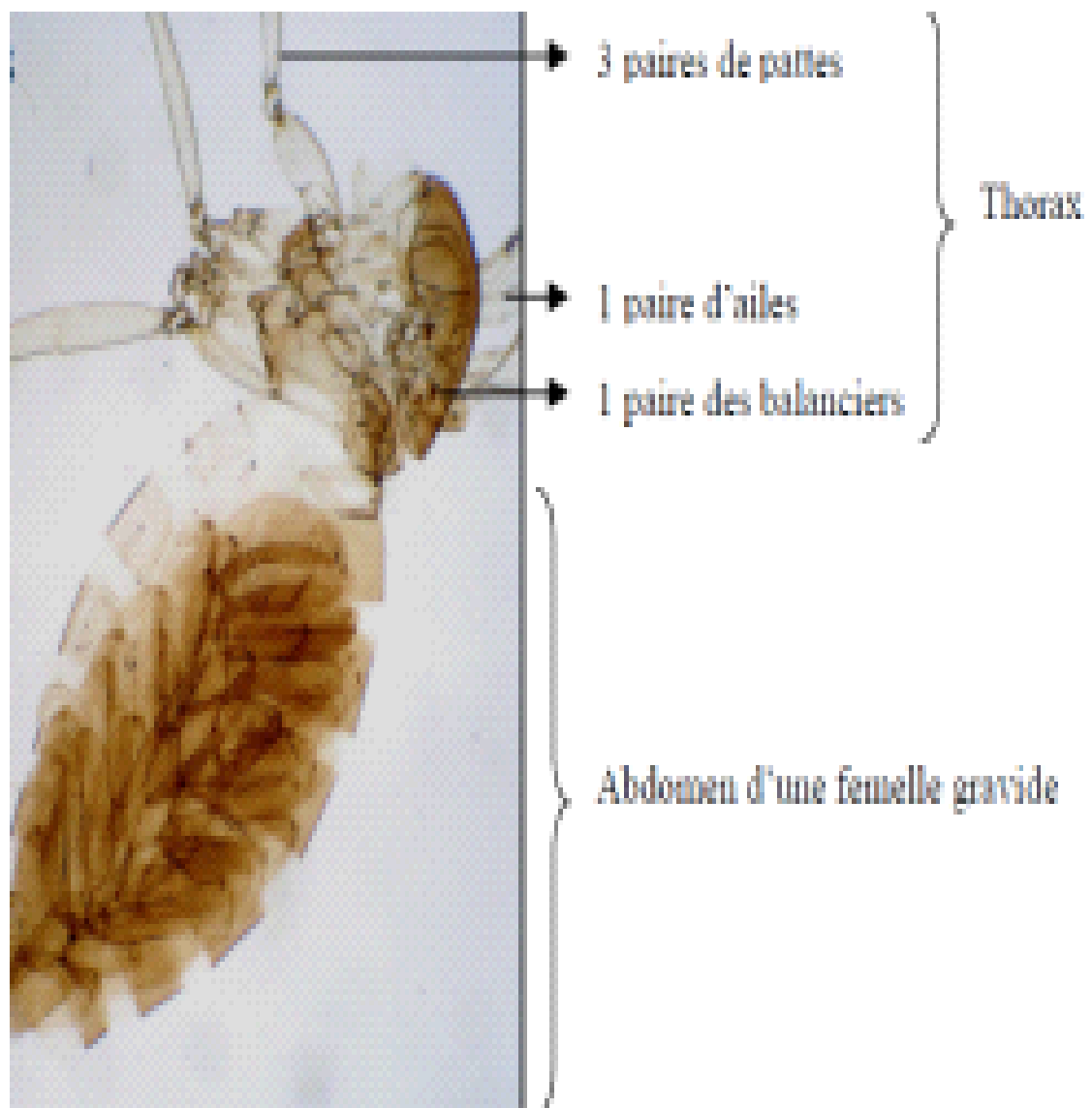


Fig.11 : Thorax et l'abdomen (11)

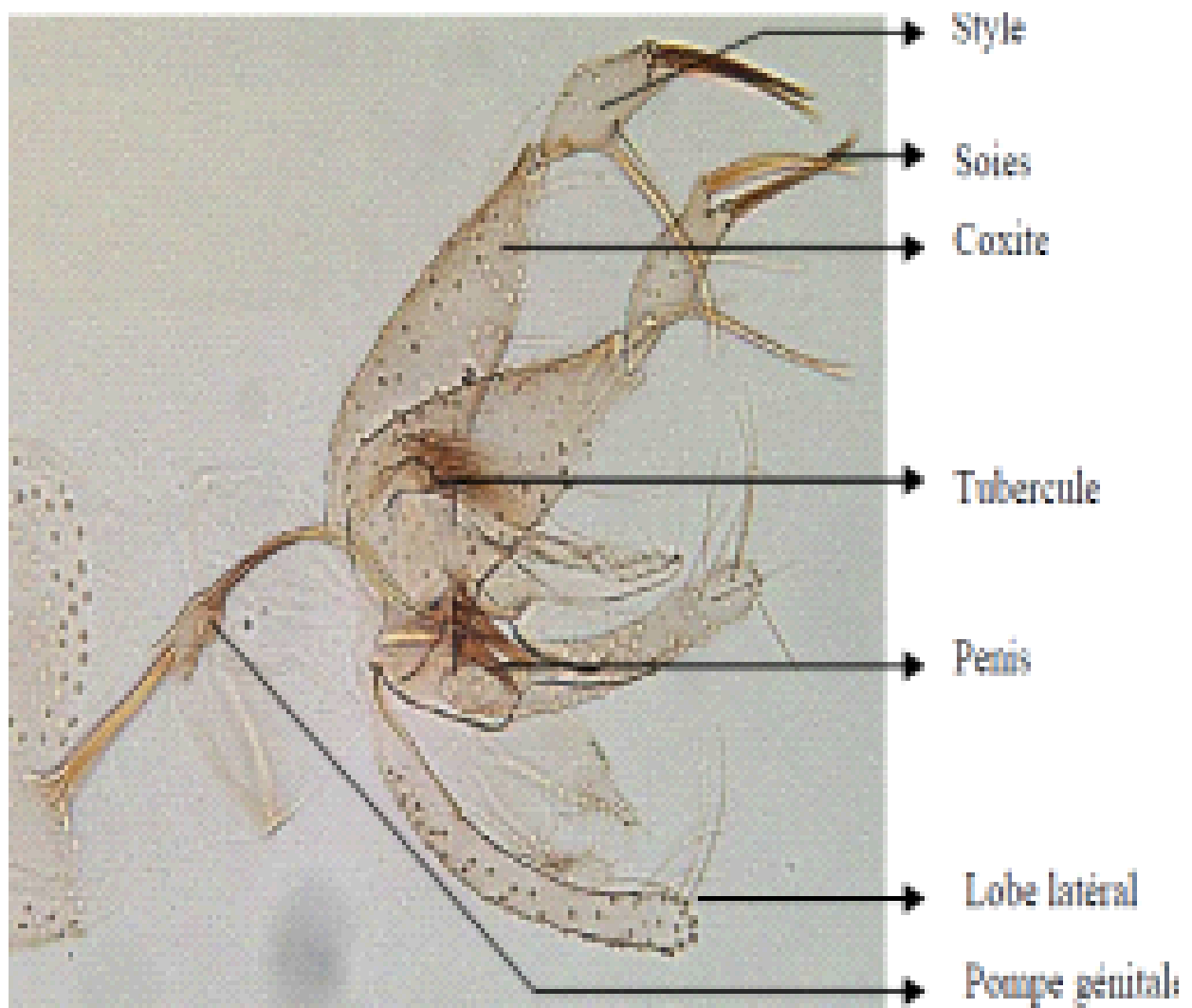


Fig.12 : Génitalia mâle (11)

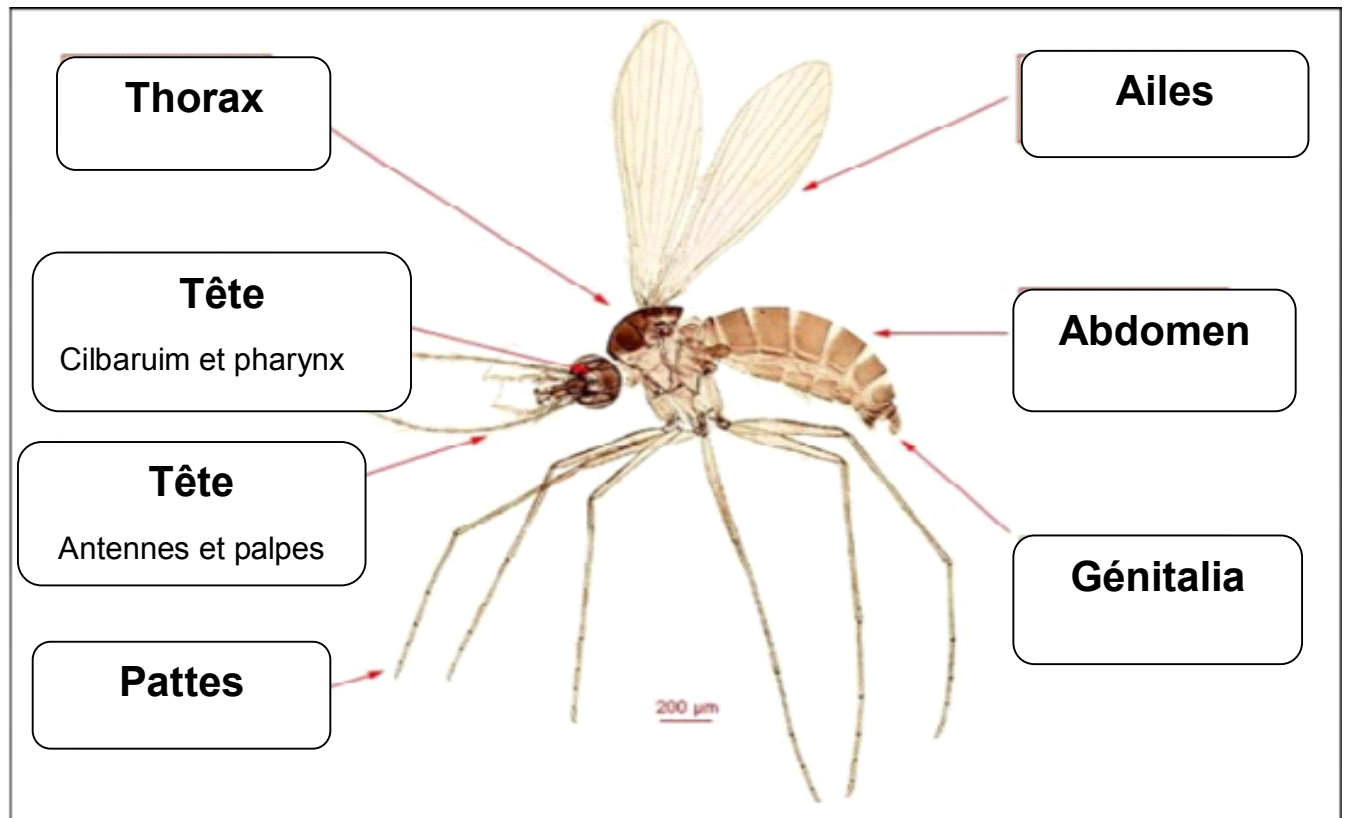


Fig13 : Morphologie générale d'un phlébotome adulte (Niang et al., 2000). (11)

Les larves sont terricoles, vermiformes, longues de 0,5 à 4 mm et dont l'extrémité caudale se termine généralement par 2 paires de longues soies ; elles sont fortement chitinisée, leur corps est divisé en 12 segments, munis de soies épaisses et spiculées.

Les larves sont terricoles, sédentaires, saprophages et phytophages, présentent 4 stades qui durent de 14 à 60 jours ; certaines espèces hivernent à l'état larvaire le plus souvent au quatrième stade (26).

Seule la femelle est hématophage, elle se nourrit sur les mammifères, les oiseaux, les reptiles, ou les batraciens. Les espèces qui piquent l'Homme sont également zoophiles, ce qui explique le rôle du phlébotome dans la transmission de ces zoonoses que sont les leishmanioses (27).

III.2.3. Cycle de vie :

Le développement des phlébotomes se déroule dans des sols riches en matières organiques. Seule la femelle est hématophage et s'alimente par telmophagie de sang et de lymphe. Après accouplement la femelle a absolument besoin d'un repas sanguin pour porter ses œufs à maturité, la femelle phlébotome infectée peut injecter 10 à 100 parasites dans le derme de l'hôte vertébré à la suite de plusieurs piqûres sur le même individu ou sur des individus différents. Après s'être gorgée de sang, la femelle se repose dans des endroits sombre à l'abri des vents, afin de pondre ses œufs (50 à 200 œufs), après l'éclosion (4 à 15 jours après la ponte) apparaissent des larves qui se nourrissent de bactéries et de plancton. Au

terme de cette période la larve devient nymphe (se caractérise par un céphalothorax distinct de l'abdomen ; elle mesure 3 mm de longueur), qui en 1 à 2 semaines se transforme en adulte (Figure 14). Le cycle de vie, de l'œuf à l'adulte, en conditions optimales dure de 4 à 6 semaines et un adulte vit 1 à 2 mois en moyenne. Un cycle gonotrophique complet dure environ 6 semaines. La femelle ne prend qu'un seul repas sanguin par cycle (28).

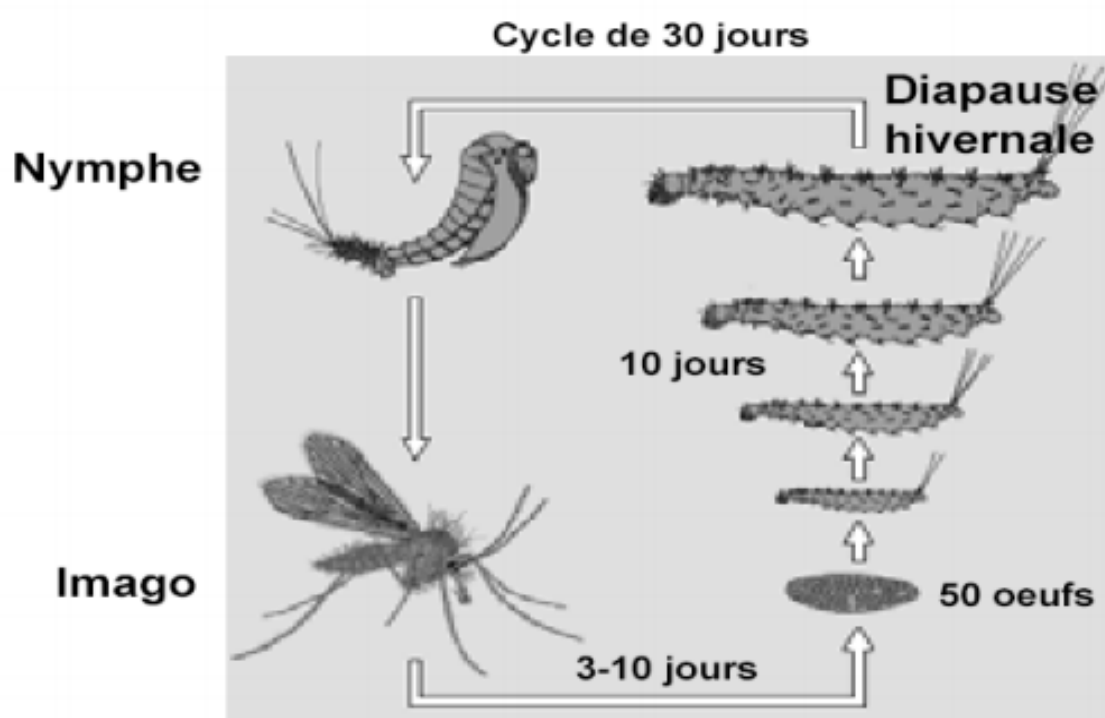


Fig.14 : Cycle de vie du phlébotome (29)

III.2.4. Habitat :

Les phlébotomes sont des insectes à activité crépusculaire ou nocturne, présents toute l'année en zone intertropicale, apparaissent pendant la saison chaude (mai à octobre) en zone tempérée, quand la température est élevée (25°C), en présence d'une humidité relative et en absence de vent. Dans la journée, ils reposent dans des endroits obscurs comme les barbacanes des maisons, les cases et les termitières (Figure 15), ils préfèrent des zones peu ventées, abritées, humides et peu sensibles aux écarts de température.

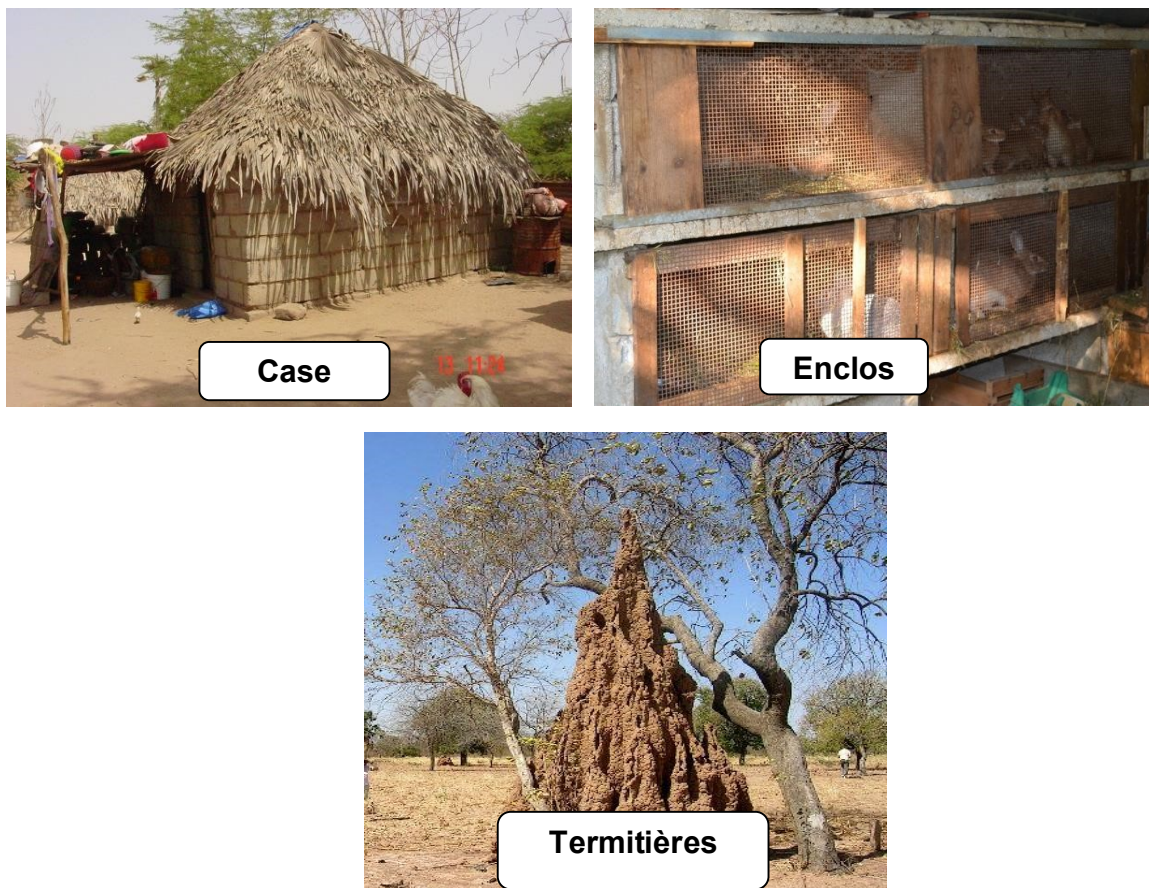


Fig.15 : Habitats des phlébotomes

III.2.5. Nutrition :

Les phlébotomes quel que soit leur sexe se nourrissent de sucres floraux et fruitiers ainsi que de miellat du puceron. Les femelles prennent un ou plusieurs repas sanguins par cycle gonotrophique selon leur espèce. Cet apport protéique est souvent nécessaire à la production des œufs. Les mâles ne piquent pas mais certains ont été observés se nourrissant de sang sur des plaies faites par les femelles. Le repas sanguin se déroule sur quelques minutes et est facilement interrompu. La durée du repas est comprise entre 30 secondes et 15 minutes, bien qu'une durée moyenne inférieure à 5 minutes soit généralement admise (30).

III.2.6. Activités :

En raison de leurs exigences climatiques, l'activité des phlébotomes est centrée sur la période estivale, l'automne constitue donc la grande période à risque, avec des poussées épidémiques pendant l'hiver et le printemps. La survie hivernale est assurée par les stades larvaires en diapause. Les phlébotomes ont une activité généralement crépusculaire ou nocturne, et est dépendante de plusieurs facteurs : température, vent et humidité. Ils ne commencent à s'agiter qu'à la tombée du jour si la température est suffisamment élevée à partir de 19-20°C, en l'absence de vent. Les basses températures ou au contraire les températures trop élevées sont des facteurs limitant pour l'activité des phlébotomes. Le vol des phlébotomes est caractéristique, il s'agit d'un vol silencieux par petits bonds aériens de 1,50 à 2m, interrompu par de brèves périodes de repos. Des études suggèrent que la vitesse maximale de ce vol soit légèrement inférieure à 1m/s. L'altitude de vol est peu

élevée, les phlébotomes ont tendance à voler horizontalement près du sol en zone dégagée. La portée du vol est faible et les différents auteurs s'accordent à dire qu'elle est de quelques centaines de mètres tout au plus à proximité des hôtes, des gîtes de repos et de ponte, bien qu'il ait déjà été observé à titre exceptionnel une distance parcourue d'un peu plus de deux kilomètres. Par ailleurs, les femelles gorgées seraient moins enclines à parcourir de longues distances. Enfin, il apparaît que la pluie serait un facteur péjoratif pour le vol, de même qu'un vent d'une force supérieure à 1-1,5m/s, tout vol cessant à partir de 4-5m/s (30).

III.3. Réservoir du parasite :

Les réservoirs naturels des leishmanies sont des mammifères domestiques ou sauvages (Figure 16), chez lesquels le parasite colonise les cellules du système des phagocytes mononuclées. Dans certains cas, l'Homme est l'unique réservoir du parasite (Tableau 3).

On peut qualifier les leishmanioses d'anthroponoses ou de zoonoses selon que l'Homme soit l'hôte direct ou l'hôte accidentel du vecteur. En effet, certains vecteurs sont attirés par l'Homme alors que la majorité a plutôt tendance à infecter d'autres mammifères (1). Ceux-ci varient selon l'habitat.

D'après **GARNHAM**, il existe trois foyers :

-Foyers primaires : Afrique de l'Est, Sud-Américain, Asie centrale

Le réservoir est constitué par la faune sauvage (rongeurs, renard), c'est une zoonose ; les cas humains apparaissent de façon sporadique avec localement des poussées épidémiques.

-Foyers secondaires : Foyers méditerranéens, chinois et Sud-américain.

Dans ces foyers la maladie est une anthroponose. Le réservoir se compose d'animaux domestiques (le chien), l'Homme n'étant atteint qu'accidentellement. La maladie évolue sous forme endémique (leishmaniose viscérale méditerranéenne).

-Foyers tertiaires : L'Inde et le Soudan

L'Homme constitue le principal réservoir et les vecteurs sont purement anthropophiles (31-33).

La maladie est endémo-épidémique (kala azar indien due à *L donovani*) (34).

Au Maroc on trouve les leishmanioses viscérales et cutanées. La leishmaniose viscérale se cantonne au nord du pays et due à *Leishmania infantum*, dont le principal vecteur est *phlébotomus perniciosus* et le réservoir est le chien (35, 36).

Les stades épidémiologiques évolutifs de la leishmaniose viscérale : zoonose sauvage au départ (Asie centrale), zoonose domestique (Bassin méditerranéenne, Chine, Amérique du sud) puis anthroponose stricte (Inde), reflètent la plasticité et la grande adaptation de leishmania aux conditions du milieu (37).

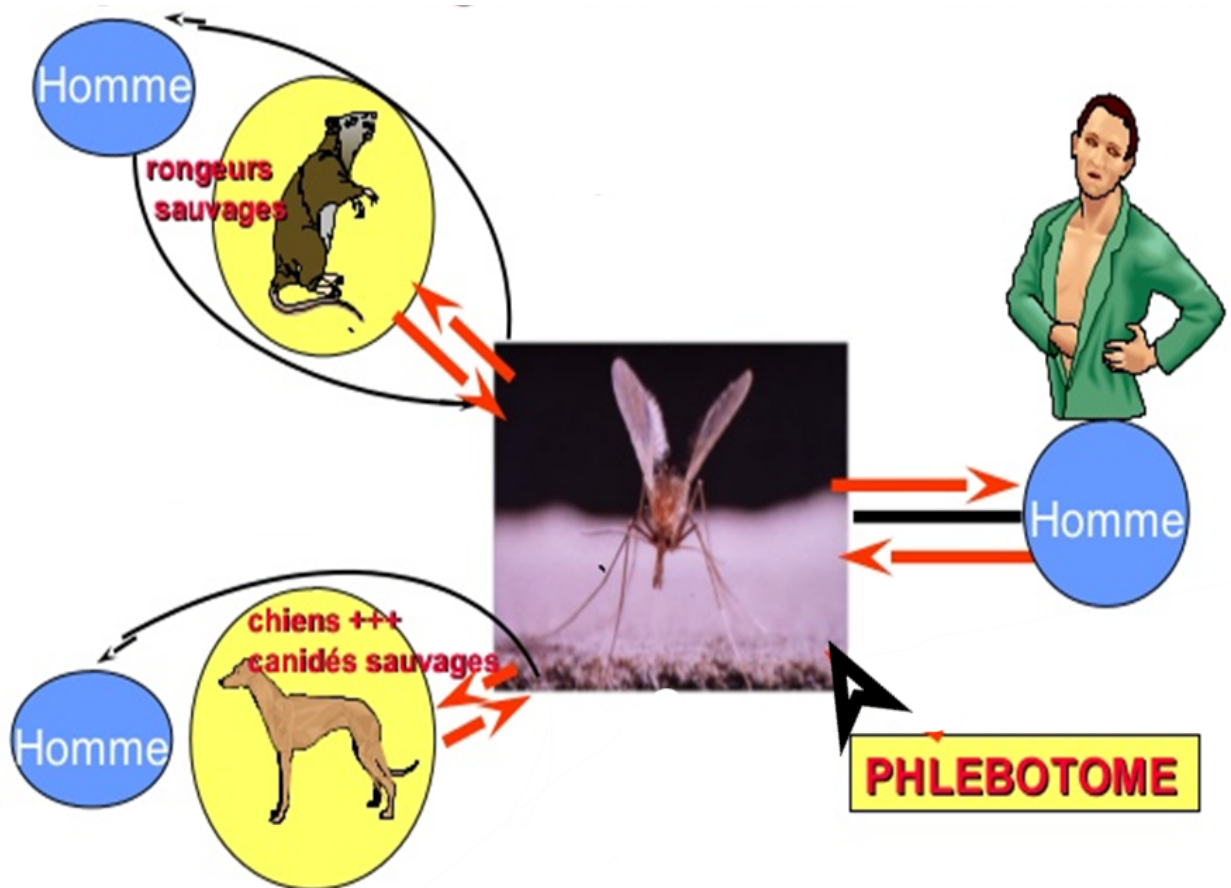


Fig.16 : Réservoir du parasite (38)

Tableau 3 : Les réservoirs des leishmanies. (11)

Parasite	Réservoir	Autres animaux infectés
<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	Homme Chien	Canidés sauvages
<i>L. tropica</i> <i>L. killicki</i> <i>L. aethiopica</i> <i>L. major</i>	Homme Homme Damans Gerbillidés	Chien, rat
<i>L. Mexicana</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. aristidesi</i> <i>L. enriettii</i> <i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. lainsoni</i> <i>L. naiffi</i> <i>L. shawi</i>	Rongeurs Rongeurs Rongeurs Cobayes Inconnu Paresseux, Tamandua Paresseux Agouti paca Tatous Singes, Carnivores, Paresseux	Rongeurs, Marsupiaux, chien Singes, Kinkajou

III.4. Transmission :

La transmission est essentiellement assurée par la piqure de phlébotomes infectieux (Figure 17). Mais, elle peut aussi se faire par :

- Contact direct avec les sécrétions nasales et oculaires du chien ou avec les lésions de rongeurs.
- L'inoculation parentérale accidentelle et le partage de seringues contaminées, mais beaucoup moins fréquents.
- La transmission congénitale de la mère à l'enfant reste exceptionnelle et on suggère que la contamination a probablement lieu lors de l'accouchement avec un contact entre le sang de la mère et celui du nouveau-né.
- La transmission sexuelle est possible mais très exceptionnelle (16) .



Fig.17 : *Phlebotomus duboscqi* femelle en train de prendre son repas sanguin
(Photo du Laboratoire de Parasitologie, Strasbourg) (11)

III.5. Epidémiologie et répartition géographique :

Les leishmanioses sont largement répandues sur la surface terrestre. Elles possèdent une aire géographique circumterrestre, globalement intertropicale, mais débordant fortement sur les zones tempérées d'Afrique du Nord, du Sud de l'Europe (en particulier le Sud de la France) et d'Asie (Figure 18).

On distingue les leishmanioses de l'Ancien Monde (Sud de l'Europe, Afrique, Proche-Orient et Asie) et le Nouveau Monde (Amérique du Nord, du Sud et Centrale) (15, 39).

Présentes sur quatre continents, elles affectent 88 pays, dont deux tiers parmi les plus faiblement développés. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), près de 370 millions de personnes, soit 6% de la population mondiale sont exposées au risque de contamination et 12 millions de personnes sont infectées. Le nombre de nouveaux cas par an diagnostiqués cliniquement s'élève à deux millions (4, 40).

Le poids économique mondiale des leishmanioses est chiffré à près de 2,4 millions d'années de vie perdues par maladie ou mortalité prématurée, selon l'indice DALY (disability adjusted life years) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (4).

La leishmaniose est donc l'une des préoccupations majeures de l'OMS, au même titre que le sida, le paludisme et la tuberculose ; c'est d'ailleurs un des six programmes de lutte prioritaire pour l'OMS. (16)

III.5.1. Dans le monde

Soixante-dix pays sont concernés (répartis sur tous les continents à l'exception de l'Océanie) et 200 millions d'individus sont exposés au risque de leishmaniose viscérale. Elle est habituellement causée par *Leishmania donovani* dans le sous-continent Indien et en Afrique de l'Est, et par *Leishmania infantum* sur le pourtour méditerranéen, en Asie centrale, en Chine et en Amérique du Sud.

L'incidence mondiale des leishmanioses viscérales est estimée à 500.000 cas/an, entraînant 50.000 décès annuels (3, 4) dont 90% sont recensés dans seulement cinq pays : Inde, Népal, Bangladesh, Soudan et Brésil. (41)

Ces chiffres ne sont qu'une approximation, la déclaration des cas n'étant obligatoire que dans moins de la moitié des pays touchés. Même dans ces pays, le nombre de cas rapportés est très inférieur à l'incidence réelle. Par ailleurs, les cas décelables cliniquement ne représente qu'une petite minorité des contaminations, l'infection par *Leishmania infantum* et *Leishmania donovani* entraînant le plus souvent un portage asymptomatique (3).

La leishmaniose viscérale sévit dans les trois pays du Maghreb (Maroc, Algérie, Tunisie) à l'état endémique, elle se développe dans 95% des cas chez des enfants de moins de cinq ans avec prédominance masculine (41). Rare chez l'adulte, sa prévalence est en nette progression. Cette modification du profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale méditerranéenne peut s'expliquer par l'association de plusieurs facteurs dominés par la multiplication des causes d'immunodépression, qu'elles soient virales comme l'infection par le VIH, ou iatrogènes induites par certains médicaments comme les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les antimitotiques (42, 43).

En Europe, la leishmaniose viscérale s'observe de la Turquie jusqu'au Portugal, mais la leishmaniose viscérale infantile représente moins de 50% des cas de leishmaniose viscérale en France, en Espagne et en Italie, alors qu'un nombre croissant des cas est observé chez l'adulte immunodéprimé par l'HIV. En effet, dans ces pays, on estime que près de 9% des personnes infectées par le VIH développent une leishmaniose viscérale (Figure 19) (42).

Les interactions des deux maladies aggravent chacune d'elles en accélérant l'apparition du SIDA et en raccourcissant l'espérance de vie des personnes infectées par le VIH.

La diffusion des trithérapies a entraîné une diminution drastique de l'incidence en Europe du sud.

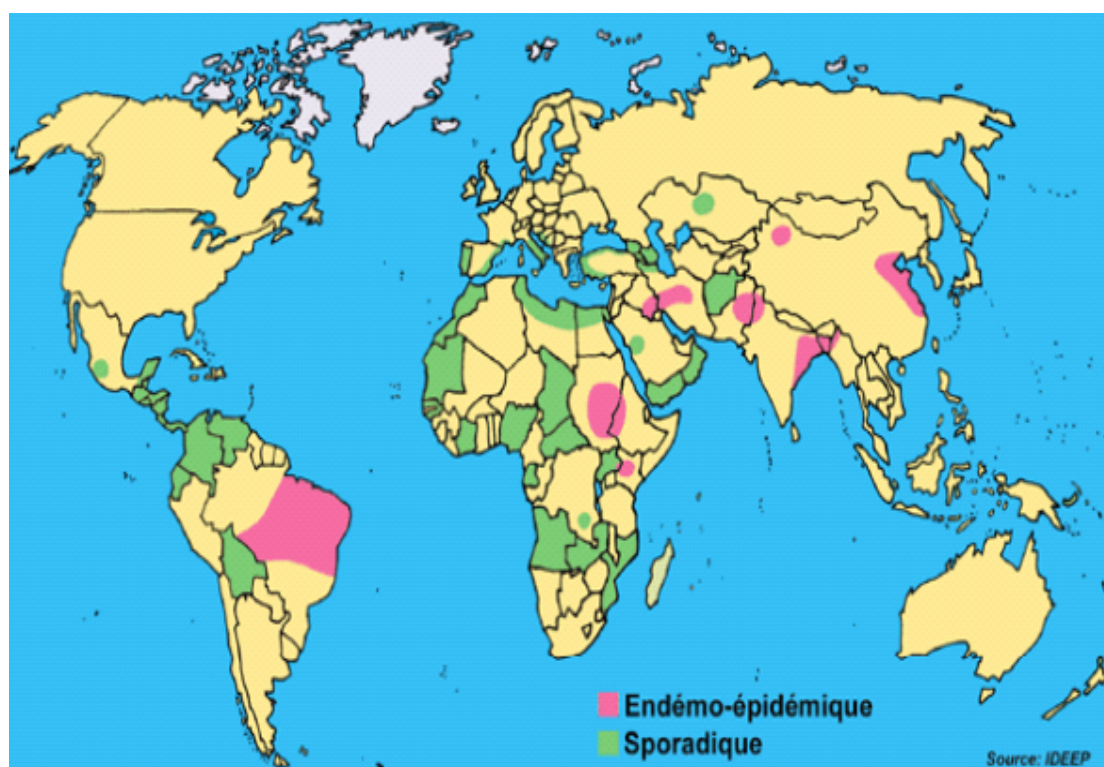


Fig.18 : Répartition géographique mondiale des cas épidémiques et sporadiques de leishmaniose viscérale (1)



Fig.19 : Distribution de la leishmaniose (bleu clair) et co-infection (bleu foncé)
Leishmania/VIH (OMS., 2000) (11)

III.5.2. Au Maroc :

Au Maroc, comme dans la plupart des pays du pourtour méditerranéen, les leishmanioses constituent un important problème de santé publique. La situation est devenue préoccupante dès les années 1970 et continue à l'être jusqu'à nos jours (Figure20).

La maladie survient fréquemment au décours de la saison chaude, avant la tombée des pluies, vu que le vecteur thermophile développe le maximum de son activité en août. D'autre part les foyers du Kala Azar se concentrent dans les étages bioclimatiques arides et semi-arides avec 3 zones géographiques particulièrement exposées :

- **Zone 1** : c'est la zone Nord du pays joignant le versant méditerranéen du Rif à Ouazzane et s'étendant jusqu'à Nador en passant par Tétouan et El Hoceima.
- **Zone 2** : c'est l'axe joignant Oujda vers Taza et Khenifra et s'étendant à Fès et Meknès.
- **Zone 3** : c'est la zone sud comprenant Ighren, Tafilalet, Arfoud (en dessous du haut Atlas) (1).

Le parasite responsable est *leishmania infantum* dont le zymodème MON1, est le plus commun sur le pourtour méditerranéen. Deux espèces de phlébotomes sont incriminées dans la transmission de cette forme au Maroc : *phlébotomus perniciosus* et *phlébotomus ariasis*. Le réservoir du parasite est le chien malade ou porteur sain. Il assure la conservation du parasite et sa transmission par le vecteur (13, 44-46).

Depuis le 31 Mars 1995, les leishmanioses sont devenues des maladies à déclaration obligatoire. Ce qui a permis une estimation plus réelle de leur incidence (on estime une incidence de 152 cas par an) et une mise en place du profil épidémiologique de la maladie au Maroc (19).

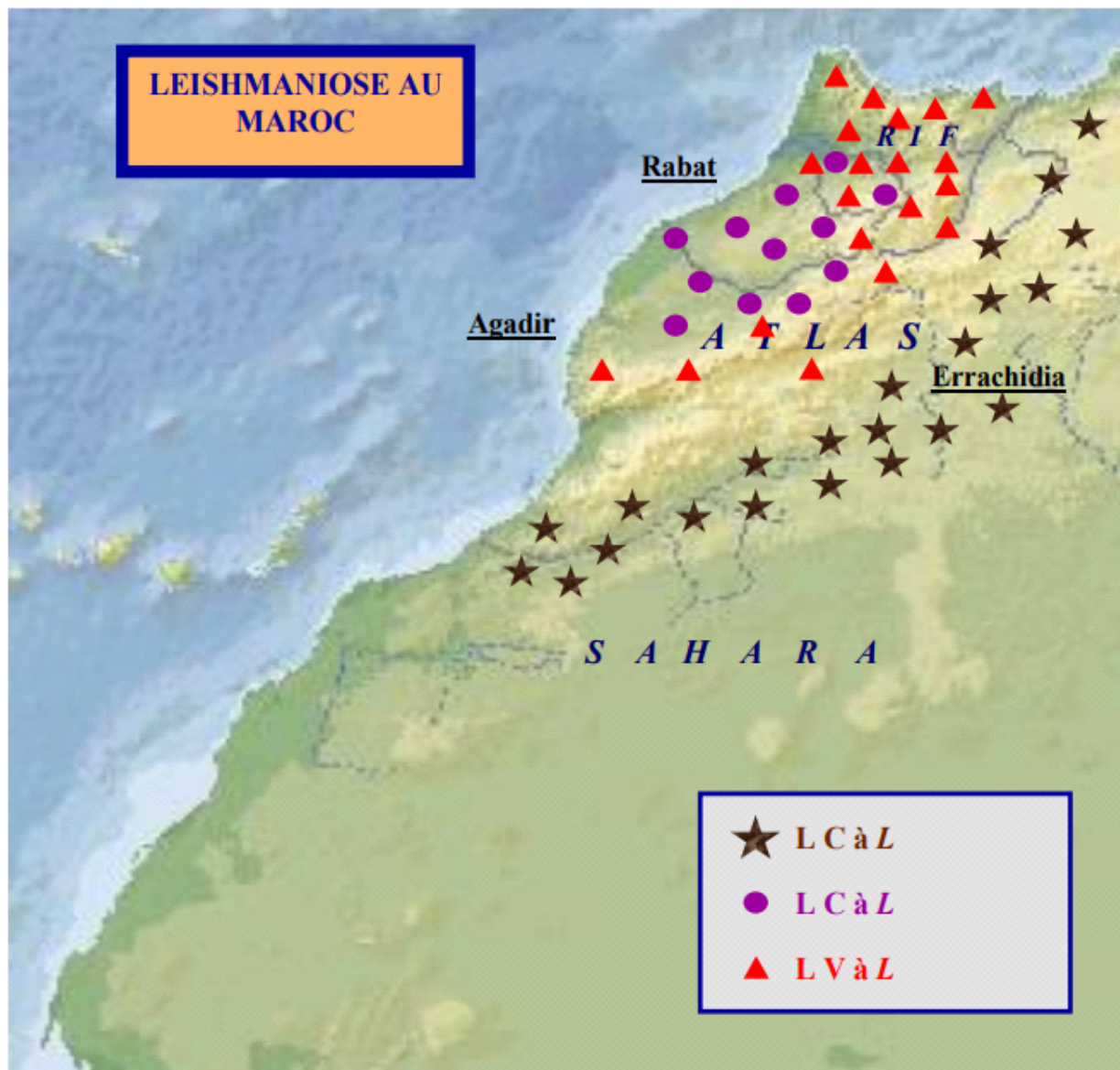


Fig.20 : Répartition des différentes formes de leishmaniose au Maroc.(1)

II.6. Les facteurs qui conditionnent la répartition géographique (39)

La répartition géographique des leishmanioses est la résultante de l'action de divers facteurs, intrinsèques liés au parasite et son cycle, et extrinsèques liés aux facteurs environnementaux.

❖ Rôle du phlébotome :

D'une manière générale, les phlébotomes se rencontrent entre la latitude 50° Nord et 40° Sud (Figure 21). Leur présence dans un territoire géographique dépend des facteurs climatiques généraux, en particulier de la température et la pluviosité (Figure 22). Durant leur cycle évolutif, les leishmanies passent par un stade de développement critique pour leur survie : c'est la phase de multiplication à l'intérieur du tube digestif du phlébotome vecteur. La réussite de ce stade est étroitement conditionnée par la température et l'humidité du micro-habitat que le phlébotome occupe durant la période de digestion de son repas sanguin et de développement ovarien.



Fig.21 : Phlébotome femelle(47)

❖ Rôle du réservoir :

De nombreuses espèces de mammifères, appartenant à sept ordres différents, sont réservoirs de leishmanies. Dans certains cas, c'est le territoire du réservoir qui délimite le territoire de l'espèce leishmanienne. Ainsi, la leishmaniose viscérale a comme réservoir le chien. Dans le cas où l'hôte réservoir a une répartition mondiale (par exemple le chien), c'est la précellence du vecteur qui s'exprime.

❖ Rôle de l'Homme :

Le comportement humain intervient également dans la dynamique de distribution des leishmanioses. Les mouvements de populations résultant du développement économique ou, à l'inverse, de situations de guerre, ont eu pour résultat d'exposer des milliers d'individus non immuns au risque de leishmanioses et sont à la base de la survenue d'épidémies souvent meurtrières. Des épidémies de leishmaniose viscérale se sont produites au cours des deux dernières décennies en Inde et au Soudan, accompagnées de taux élevés de mortalité.



Fig.22 : Répartition des principaux genres de phlébotomes dans le monde (26)

III.7. Physiopathologie :

La leishmaniose viscérale résulte d'une atteinte systémique généralisée de la lignée des phagocytes mononucléés, les macrophages surtout mais aussi les polynucléaires neutrophiles et les cellules dendritiques. Ainsi les sites anatomiques les plus touchés par les leishmanies vont être : la moelle osseuse, le foie et la rate. C'est la forme la plus grave et elle est mortelle en l'absence de traitement.

La contamination passe le plus souvent inaperçue, le seul signe étant le chancre d'inoculation, transitoire et spontanément résolutif. L'incubation qui va suivre est également asymptomatique et dure généralement de 1 à 6 mois, voire plusieurs années (16, 48, 49).

Les promastigotes métacycliques inoculés dans la peau au moment de la pique infectante sont phagocytés par des cellules hôtes (macrophages, monocytes, neutrophiles et cellules dendritiques). Le macrophage constitue la porte d'entrée du parasite commune à l'ensemble des leishmanioses. Les promastigotes pénètrent passivement dans les macrophages sans déclencher initialement les réponses de l'hôte. L'interaction des leishmanies et des cellules repose sur la reconnaissance, à la face externe du parasite, de molécules de liaison par divers récepteurs présents sur la membrane cellulaire (récepteurs de type lectine, récepteurs de fibronectine, de l'intégrine, du CR1 « complement receptor type 1 » et du CR3 « complement receptor type 3 »). Cette interaction pourrait jouer un rôle important dans la tolérance initiale. Parmi les molécules de liaison, le lipophosphoglycane(LPG) apparaît de plus en plus comme la molécule clé de la virulence des *Leishmania* (50).

A l'intérieur des cellules macrophagiques, les amastigotes sont localisés dans une vacuole parasitophore de pH très acide, dans laquelle il survient à la digestion par les hydrolases lysosomales. Le parasitisme entraîne dans le macrophage une baisse des capacités de production de dérivés oxygénés et nitrogénés, complétant ainsi les mécanismes d'échappement des *Leishmania* à la digestion cellulaire.

Après multiplication intracellulaire et éclatement de la cellule hôte, les amastigotes infectent localement de nouvelles cellules phagocytaires et éventuellement migrent vers d'autres tissus. Chez l'immunocompétent, l'infection par *Leishmania* entraîne néanmoins l'activation parallèle de l'immunité innée et acquise. La mise en place efficace d'une réponse Th-1 active les macrophages et permet l'élimination des parasites. L'inflammation ainsi que l'activation du macrophage et de l'immunité cellulaire régissent donc la prolifération parasitaire et l'expression de la maladie après plusieurs semaines, ou quelques mois d'incubation (3, 50).

Ainsi l'hypersensibilité retardée mise en évidence par les intradermoréactions à la leishmanie, la réactivité antigène-spécifique des lymphocytes T et la sécrétion de cytokines activatrices sont inefficaces en cas de leishmaniose viscérale et de PKDL (post Kala-azar dermal leishmaniasis).

La persistance du parasite est probablement prolongée, même après résolution clinique spontanée ou liée au traitement. Cette quiescence intracellulaire explique la possibilité de réactivations tardives, en particulier en cas de déficit immunitaire acquis.

La leishmaniose viscérale est une maladie infantile qui touche surtout les enfants de moins de 5 ans du fait de l'immaturation de leur système immunitaire contrairement à l'adulte qui développe rarement la maladie. Il élimine rapidement les parasites et les cas adultes de leishmaniose viscérale ne concernent que les sujets aux défenses immunologiques amoindries, tel que les patients infectés par le VIH qui sont les plus susceptibles de développer une LV sévère puisque leur système immunitaire est déjà affaibli et que les deux maladies affectent les phagocytes. Dans ce cas, les localisations de l'infestation peuvent être atypiques, par exemple les voies digestives, la cavité péritonéale, les poumons, la cavité pleurale et la peau (16, 48, 49) .

IV. CLINIQUE (16) :

Les signes cliniques d'une leishmaniose viscérale sont liés à l'atteinte systémique généralisée de la lignée des phagocytes mononucléés, les macrophages surtout mais aussi les polynucléaires neutrophiles et les cellules dendritiques. Les sites anatomiques touchés par les *Leishmania* vont être la moelle hématopoïétique, le foie, la rate, le système digestif, les poumons...

La contamination passe le plus souvent inaperçue, le seul signe étant le chancre d'inoculation, transitoire et spontanément résolutif. L'incubation qui va suivre est également asymptomatique et dure généralement de 1 à 6 mois, mais les extrêmes vont de 40 heures à plusieurs années.

IV.1. Les signes cliniques :

La plupart du temps, la phase d'invasion est brutale, avec une fièvre forte et anarchique qui contraste avec un état général et un appétit conservé au début. Une splénomégalie apparaît progressivement. Si l'invasion est progressive, les formes sont généralement moins graves, mais le diagnostic est plus tardif.

Ensuite après un début insidieux, les signes cliniques de la parasitose sont les suivants :

- une altération de l'état général avec anorexie, asthénie et amaigrissement,
- une pâleur cirreuse due à l'anémie,
- une fièvre anarchique, dite « folle », et résistante aux antibiotiques,

- une organomégalie : splénomégalie et hépatomégalie,
- parfois des adénopathies, notamment au niveau des aires inguinales.

La splénomégalie est presque constante. La rate augmente de volume régulièrement, et est ferme et lisse à la palpation. Elle peut prendre des dimensions très importantes, jusqu'à atteindre la fosse iliaque droite. Généralement indolore, la splénomégalie peut malgré tout s'accompagner de douleurs abdominales. Par ailleurs, le foie augmente également de volume, mais cette augmentation est de moindre importance. La fonction hépatique est généralement conservée (Figure 23). Cependant quand l'atteinte hépatique existe, elle est signée par un ictère et est de mauvais pronostic.

A ces signes peuvent s'ajouter un syndrome hémorragique (pétéchies, purpuras, épistaxis, métrorragies), des signes digestifs comme un épisode diarrhéique, ou encore une toux sèche signant l'atteinte pulmonaire. Enfin, des atteintes des muqueuses sont possibles, caractérisées par des gingivorragies, des stomatites, et des ulcérations digestives.

Ce tableau clinique est évocateur d'une leishmaniose viscérale, ces signes sont souvent très présents, surtout chez l'enfant, mais ce n'est pas toujours le cas, notamment chez l'adulte ou l'immunodéprimé. Ainsi, chez l'adulte immunocompétent, des atteintes cutanées sont possibles. On peut mettre en évidence des nodules contenant le parasite. On retrouve également des macules érythémateuses, des papules hyperpigmentées au niveau du visage, des mains, des pieds, ou une dépigmentation généralisée de la peau et des phanères sauf au niveau de la paume, et à la base des ongles.



Fig.23 : Leishmaniose viscérale au Soudan : amaigrissement et splénomégalie avant le traitement (A) et nette amélioration après le traitement (B).

IV.2. Les complications

La leishmaniose viscérale peut donner des complications telles que :

- des hémorragies dues à la thrombopénie,
- des surinfections ubiquistes, traduisant la grande sensibilité des patients, même à des germes peu agressifs. La tuberculose est d'ailleurs souvent associée à la leishmaniose viscérale et ces deux endémies sévissent dans les mêmes foyers. En revanche, les infections parasitaires telles que le paludisme et les bilharzioses ne semblent pas aggravés par le Kala-azar.

V. DIAGNOSTIC DE LA LEISHMANIOSE VISCERALE :

V.1. Arguments d'orientation :

L'origine géographique du patient ou la notion de séjour en zone d'endémie sont à prendre en considération, tout comme les notions éventuelles d'un terrain d'immunodépression, prise de médicaments (corticoïdes, immunosuppresseurs, antimitotiques), de co-infection avec le VIH ou de toxicomanie.

De même, la classique triade symptomatologique, fièvre, splénomégalie et pâleur cutanéomuqueuse, constitue un argument de forte présomption de la leishmaniose viscérale surtout chez l'enfant, mais ce n'est pas toujours le cas chez l'adulte car il existe des porteurs asymptomatiques, ou d'autres cas présentant des formes atypiques de la maladie.

Devant un tableau clinique complet ou incomplet et des données épidémiologiques évocateurs de leishmaniose viscérale, différents examens vont être réalisés afin de poser le diagnostic.

La démarche diagnostique va reposer sur des arguments : biologiques non spécifiques, parasitologiques et immunologiques.

V.2. Arguments de présomption :

Dans les leishmanioses viscérales, le bilan biologique est profondément perturbé.

Examens hémato-biochimiques :

Le tableau biologique associe 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. L'anémie est principalement due à l'hypersplénisme (5).

-La leucopénie est régulièrement observée, avec souvent moins de 2 000 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. En fin d'évolution de la maladie, 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 100 mm la première heure, et la CRP très augmentée aussi.
- **La protidémie totale** est très variable, elle peut être normale, ou abaissée ; ou plutôt élevée surtout chez l'adulte.
- **L'électrophorèse des protides** permet la mise en évidence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale et une hypoalbuminémie (5).
- L'analyse des urines révèle une protéinurie.
- Le complément sérique est parfois augmenté, mais plus souvent abaissé (35, 46, 51)..

V.3. Diagnostic de certitude :

V.3.1. Recherche du parasite :

C'est l'argument de certitude pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale, il repose essentiellement sur la recherche et la mise en évidence des leishmanies par l'examen direct de différents prélèvements.

V.3.1.1. Prélèvements :

A. Prélèvement de la moelle osseuse :

Les prélèvements de moelle osseuse sont utiles dans la mise en évidence directe du parasite par la réalisation de frottis, mais aussi pour ensemer les milieux de culture. Le myélogramme est exécuté par ponction sternale chez l'adulte, ou au niveau de l'épine iliaque postérieure, notamment chez l'enfant, après analgésie et antisepsie. Une biopsie ostéo-médullaire (BOM) est également possible (16).

B. Autres prélèvements :

En raison des risques hémorragiques, les biopsies de la rate ne sont indiquées que lors des échecs de la ponction médullaire car la rate est l'organe le plus riche en *Leishmania*. De même, la biopsie hépatique est recommandée lorsque le myélogramme et les tests sérologiques ne sont pas concluants. Les biopsies ganglionnaires sont faites s'il y a des adénopathies. Les biopsies digestives ainsi que les lavages broncho-alvéolaires peuvent être réalisés pour les malades séropositifs pour le VIH.

C. Prélèvement de sang périphérique :

Le sang périphérique est utilisé pour la préparation de frottis sanguins et de cultures. On étudie alors les leucocytes, après hémolyse, rinçage et leucocytocentrifugation de l'échantillon de sang. Ce prélèvement est très utilisé dans le diagnostic de leishmaniose viscérale chez les immunodéprimés, notamment

dans le cas d'une co-infection par le VIH. Il peut également être réalisé en 1^{re} intention chez l'immunocompétent, mais les prélèvements de moelle osseuse restent la référence (16).

D. Prélèvement urinaire :

Les parasites peuvent être retrouvés dans les urines lors de leishmanioses viscérales en phase active, à cause des lésions rénales. Ainsi, on peut rechercher dans les urines : des anticorps dirigés contre les leishmanies par méthodes sérologiques (Elisa et DAT), les antigènes parasitaires par la technique KATEX, ou directement le génome du parasite par PCR (polymerase chain reaction). (16)

V.3.1.2. Examen microscopique direct :

L'examen direct permet la recherche du parasite sur des frottis après coloration MGG (May-Grunwald- Giemsa) (Figure 24). Il montre des leishmanies au niveau du système réticulo-endothélial colorant le noyau et le kinétoplaste en rouge et le cytoplasme en bleu. Les parasites se présentent sous leurs formes amastigotes intracellulaires ou extracellulaires (13, 52-54).

Du fait de sa grande sensibilité et de la précocité du résultat, l'examen direct reste le moyen de référence et de première intention pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale (53, 55).

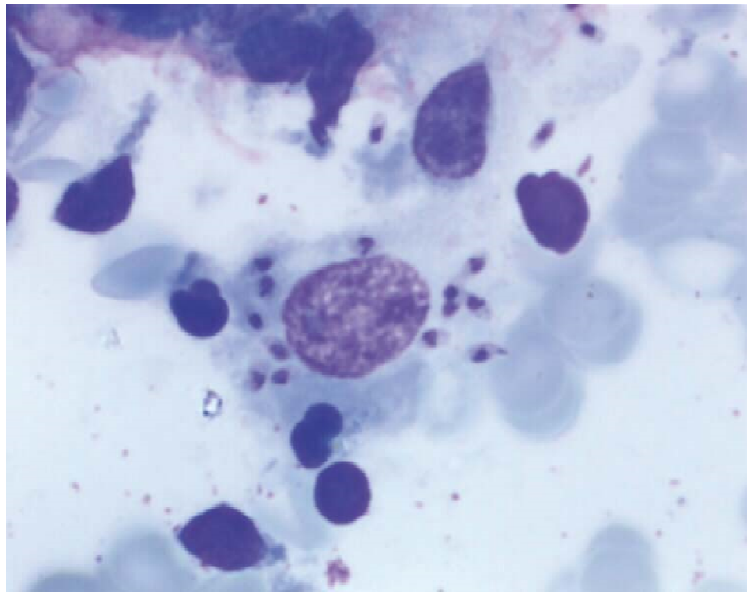


Fig.24 : Formes amastigotes de *Leishmania* intracellulaires et libres, sur frottis de moelle (coloration MGG, grossissement x 1 000) (16)

V.3.1.3. Culture (55-58) :

Différents milieux de culture ont été proposés (Figure 25), mais le classique milieu NNN (Novy Mac Neal Nicolle) (Figure 26), préparé selon les recommandations de Nicoles et Berrebi, reste 100 années après sa mise au point le plus utilisé en pratique courante. C'est un milieu diphasique composé d'une phase solide faite de gélose salée avec 10% de sang de lapin défibriné avec quelques gouttes de pénicilline G (50 000UI) et une phase liquide constituée de l'exsudat produit à partir de la gélose au sang. En effet, le milieu NNN est facile à préparer, peu coûteux et n'exigeant que du matériel simple et disponible dans tous les laboratoires. L'ensemencement doit évidemment être fait à partir de matériel stérile au point de vue microbien et mycotique. L'incubation se fait à des températures

précises (22°C à 26°C). La lecture et les repiquages s'effectuent tous les sept jours pendant cinq semaines par observation microscopique d'une goutte, de la phase liquide, du milieu. En cas de positivité, les formes promastigotes flagellées mobiles sont visibles. Une culture n'est déclarée négative qu'après cinq semaines. Les souches isolées pourront alors faire l'objet d'un typage isoenzymatique.

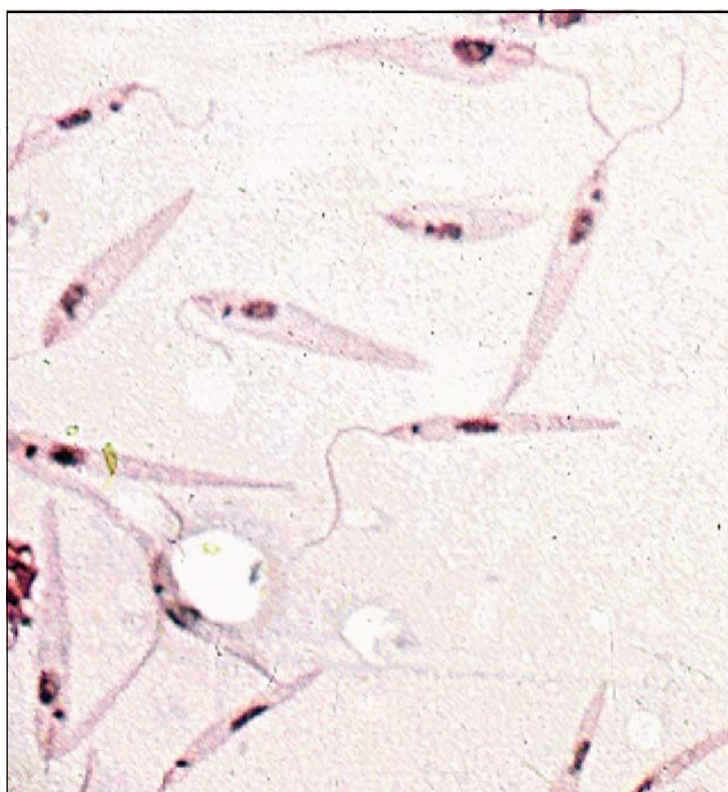


Fig.25 : Formes promastigotes de *Leishmania* obtenues en culture
(grossissement x 200)(16)

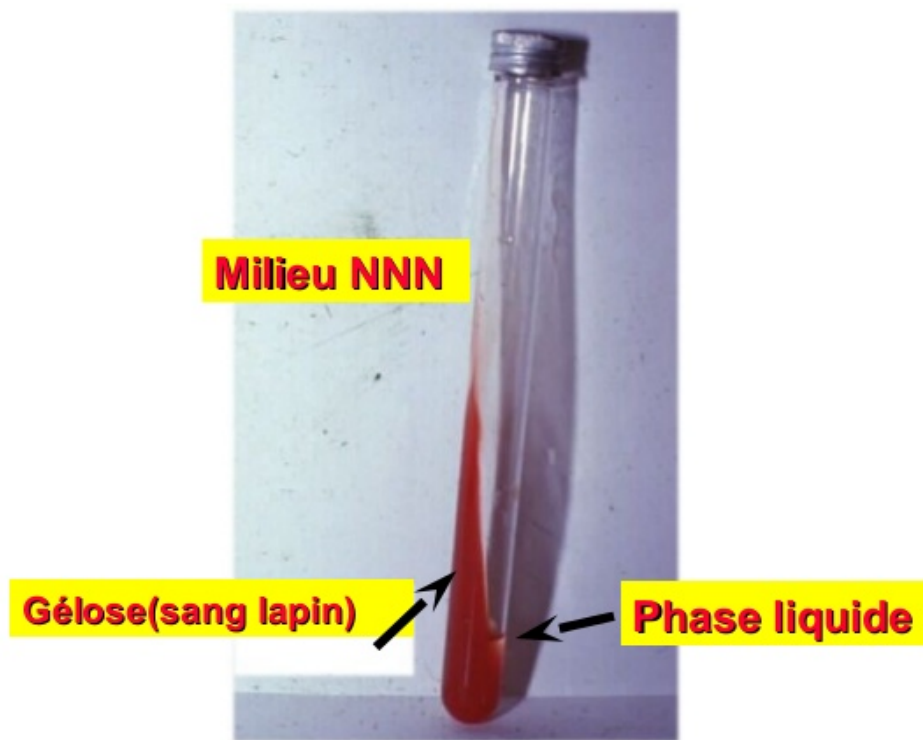


Fig.26 : Milieu NNN (Novy Mac Neal Nicolle) (38)

V.3.2. Sérologie :

La leishmaniose viscérale s'accompagne d'une réponse immunitaire humorale, avec apparition de titres élevés d'anticorps sériques, qui peuvent toutefois faire défaut chez l'immunodéprimé. Les méthodes sérologiques sont extrêmement sensibles et non envahissantes, ce qui les rend très utiles pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale dans les régions endémiques. Ces méthodes sont basées sur la détection des anticorps ou des antigènes.

V.3.2.1. Recherche d'anticorps circulants :

Elle peut se faire par plusieurs techniques qui utilisent des préparations antigéniques contenant soit des parasites entiers, obtenus à partir de promastigotes de culture, soit des extraits de parasites.

A. Immunofluorescence indirecte (IFI) :

L'immunofluorescence indirecte est la technique de référence (Figure 27); elle a une sensibilité supérieure à 90 % ; le seuil de positivité est de 1/100 (59). 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 (53).

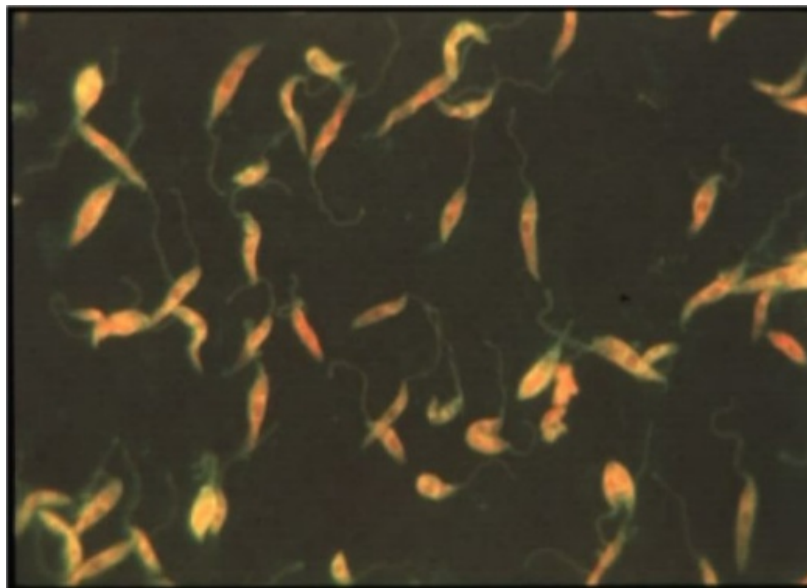


Fig.27 : Immunofluorescence – leishmanie (38)

B. ELISA :

Les tests ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ont une sensibilité et une spécificité très variables 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.

C. Immunoblotting :

La technique de choix reste l'immunoempreinte ou le « western blot » du fait de sa grande sensibilité et spécificité (elle détecte des anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques des différentes espèces de leishmania). Elle est proposée non seulement comme méthode de confirmation mais également pour le suivi sérologique des malades sous traitement (57). Vu son coût élevé, « le western blot » reste un test de confirmation réservé à des laboratoires spécialisés (60, 61).

D. Test d'agglutination direct (DAT) :

Dans ce test, les promastigotes sont trypanés, fixés au formol puis colorés au bleu brillant. Ensuite, on leur ajoute du sérum ou du sang total dilué dans le 2-mercapto-éthanol à 0.8%. L'agglutination se voit après 18h d'incubation.

Plusieurs études ont trouvé une sensibilité de 91 à 100% et une spécificité de 72 à 100% (62).

Depuis son développement, le DAT est la technique sérologique la plus utilisée dans les zones où l'environnement technique et matériel est rudimentaire (63).

E. L'hémagglutination indirecte, l'électrosynérèse et l'immunoélectrophorèse ne sont presque plus employées du fait de leur sensibilité diminuée.

V.3.2.2. Recherche d'antigènes :

La recherche d'antigène dans le sang est le meilleur moyen de diagnostic en cas d'activité de la parasitose. Pourtant, sa détection est compliquée par la présence de hauts titres d'anticorps, de complexes immuns et des auto-anticorps. (64, 65).

Récemment, un test d'agglutination sur Latex (KATEX®) a été conçu à la recherche d'antigènes leishmaniens dans les urines des malades ; avec une spécificité de 100% et une sensibilité entre 68% à 100%. Un tel moyen aurait un intérêt dans le diagnostic des cas asymptomatiques d'une part et dans le monitoring du traitement d'autre part (65, 66).

V.3.2.3. Autres arguments immunologiques :

A. L'intradermo-réaction (IDR) de Montenegro :

Ce test explore l'hypersensibilité retardée à la leishmanie injectée en intradermique, la lecture se fait en 48 heures, et elle est positive si une induration de plus de 5mm de diamètre et un érythème sont notés. Elle est négative dans le cadre de la leishmaniose viscérale active.

Malgré sa sensibilité, cette méthode a peu de valeur diagnostique en zone endémo- épidémique, car elle reste indéfiniment positive après une contamination. (36, 46)

B. Leucoconcentration :

C'est une méthode simple, facile, peu coûteuse et précise ; permettant de poser le diagnostic et de surveiller les rechutes dans le cas de la co-infection Leishmania/VIH (67).

V.3.3. Biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire complètent les cultures et le sérodiagnostic, par détection des acides nucléiques du parasite, et éventuellement son amplification. Elles sont rapides, apportent un gain de sensibilité et peuvent permettre, comme les cultures, l'identification des souches.

V.3.3.1. Amplification en chaîne ou PCR

La PCR permet de détecter les acides nucléiques du parasite, par amplification d'une séquence donnée. Les cibles moléculaires de la PCR sont variables : il s'agit de microsatellites au niveau de l'ADN du kinétoplaste (mini- et maxi cercles), d'ARN ribosomiaux (ARNr), ou de séquences répétitives de l'ADN génomique. La détection de ces séquences cibles permet ainsi le diagnostic des leishmanioses viscérales. Cette technique de biologie moléculaire a de nombreux avantages. En effet, elle est plus sensible que les autres méthodes de diagnostic direct, notamment que les cultures quand le parasitisme est faible. Sa spécificité est

proche de 100% et elle permet un diagnostic rapide. Par ailleurs, la PCR est applicable sur tous les prélèvements : moelle osseuse, biopsies ganglionnaires, et notamment sur des prélèvements peu invasifs : sang périphérique, urines. De plus, elle permet le typage moléculaire des souches sans avoir à réaliser de cultures. Enfin, cette technique peut permettre le suivi de la thérapeutique.

V.3.3.2. Recherche directe de l'ADN parasitaire

On peut également détecter le génome des *Leishmania* sans amplification. Pour cela, de même que pour la PCR on isole l'ADN, puis on utilise des sondes nucléiques marquées, par exemple par une enzyme, pour mettre en évidence les séquences cibles. On détecte ainsi directement de l'ADN parasitaire sur des frottis ou des coupes histologiques mais la technique est moins sensible que la PCR (16).

VI. TRAITEMENT :

Cette parasitose complexe dont le polymorphisme clinique résulte de la diversité des espèces et des types de réponse immune, continue de poser de réelles difficultés thérapeutiques. Les molécules classiquement utilisées possèdent de nombreuses limitations de par leur coût et leur toxicité, mais aussi de par l'émergence croissante de phénomènes de résistance à travers le monde, principalement à l'antimoine dont l'efficacité est confirmée par près d'un siècle d'utilisation.

VI.1. Molécules de 1^{re} intention

VI.1.1. Dérivés pentavalents de l'antimoine et leurs limites :

Ces produits initialement trivalents puis pentavalents (mieux tolérés) constituent, depuis les années 1940, le traitement de première intention de la leishmaniose viscérale dans la plupart des régions du monde.

Actuellement, deux sels d'antimoine chimiquement voisins (Sb⁵) sont disponibles : l'antimoniite de méglumine, traitement de référence de la LV méditerranéenne à *L. infantum* (Glucantime®) et le stibogluconate de sodium (Pentostam®), d'efficacité similaire. Ils ont une teneur en antimoine distincte, de 8,5% pour le Glucantime® (85 mg/mL) et de 10% pour le Pentostam® (100 mg/mL). Un générique de ce dernier sel est produit depuis quelques années en Inde (16).

VI.1.1.1. Mode d'action

Le mécanisme d'action est mal connu : l'antimoine aurait une action inhibitrice sur la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) lors des métabolismes bioénergétiques (glycolyse, β -oxydation des acides gras) (16).

VI.1.1.2. Pharmacocinétique :

Le produit circule rapidement dans le compartiment plasmatique et 85 à 90 % sont excrétés dans les urines dans les 6 premières heures qui suivent l'injection. On ne retrouve plus d'antimoine dans les urines après 24 heures. Le stibogluconate de sodium et l'antimoniate de méglumine paraissent comparables en termes de distribution dans le compartiment plasmatique et d'élimination urinaire. Il semble toutefois exister une accumulation progressive, par transformation tissulaire des dérivés pentavalents en dérivés trivalents à demi-vie prolongée (68, 69).

VI.1.1.3. Posologie et mode d'administration :

L'administration se fait par voie parentérale exclusivement :

- IM profonde (principalement pour Glucantime®)
- IV lente (principalement pour Pentostam®)

L'efficacité des antimoniés est confirmée dans le traitement de la LV du sujet immunocompétent : des essais randomisés ont montré qu'elle était corrélée à la dose cumulée administrée, ce qui a conduit à la recommandation par l'OMS de traiter à la dose de 20 mg Sb⁵ /kg/j (soit 60mg/kg/j d'antimoniate de méglumine)

pendant 28 jours consécutifs pour obtenir la guérison parasitologique sans rechute, la dose quotidienne ne devant pas excéder 850 mg Sb5/j (16). Le produit est administré à des doses progressives pour atteindre la dose complète le troisième jour.

La dose quotidienne peut être administrée en une seule injection ou fractionnée en deux. La cure peut être répétée après un temps de repos (8).

VI.1.1.4. Effets indésirables et tolérance :

Classiquement on décrit des accidents de stibio-intolérance, et des accidents différés de stibio-intoxication.

Les premiers effets se manifestent dès les premières injections et régressent à l'arrêt de celles-ci (ils sont de type anaphylactique). À l'inverse, les signes de stibio-intoxication (pour le foie, le rein, le myocarde) surviennent en fin de cure et traduisent un surdosage lié à l'accumulation du produit et sont potentiellement mortels.

Une élévation des taux sériques d'amylase et de lipase est quasi systématique, le plus souvent transitoire et régressant à l'arrêt du traitement, mais des cas de pancréatites aiguës ont été observés. Certains signes de toxicité ne doivent pas faire modifier le traitement (asthénie, anorexie, céphalées, nausées, vomissements, myalgies, arthralgies). En revanche, une mauvaise tolérance cardiaque (allongement de l'espace QT, inversion de l'onde T avec sous-décalage ST, voire arythmie), hématologique (sur les 3 lignées) ou hépatique (transaminases >5 N) imposent au minimum une diminution des doses, voire un arrêt du traitement. Par ailleurs, il est utile de pratiquer un suivi électrocardiographique et biologique sous traitement (créatinémie, protéinurie, transaminases et NFS) (16).

VI.1.1.5. Les contre-indications :

- Insuffisance cardiaque.
- Hépatite.
- Tuberculose pulmonaire.

VI.1.1.6. Résistance :

Au cours des dernières décennies, le problème majeur est l'apparition et la propagation de souches de *Leishmania* résistantes au Sb5+ dans de nombreuses zones d'endémie, notamment à l'état du Bihar en Inde, principal foyer dans le monde, où la résistance au traitement est largement répandue. Les mécanismes de résistances impliqués seraient une diminution de leur réduction en antimoine trivalent, une diminution de la formation de complexes actifs avec des thiols, ou encore une surexpression de deux protéines de membrane de la superfamille des transporteurs ATP-binding cassette (ABC, actifs dans le phénomène de chimiorésistance multiple) : P-GPA et MRP-1, qui provoquent l'évacuation du médicament par les cellules parasitées (16).

VI.1.1.7. Avantages-inconvénients

La bonne activité anti-leishmanienne de ces dérivés, leur faible coût et une large distribution mondiale sont à l'origine de leur recommandation par l'OMS. Cependant, ils présentent plusieurs inconvénients : ils doivent être administrés par voie parentérale et requièrent une longue période de traitement. De plus,

l'émergence de souches résistantes de *Leishmania* dans de nombreuses zones d'endémie, l'augmentation des rechutes après traitement chez les sujets immunodéprimés, ainsi que leur toxicité potentielle ont fait rechercher différentes alternatives thérapeutiques : notamment l'amphotéricine B et ses formulations lipidiques (16).

VI.1.2. L'amphotéricine B (AmB) et ses formulations lipidiques (16)

L'Amphotéricine est un antibiotique polyène macrolide actif sur le protozoaire *Leishmania*. Elle est actuellement l'alternative thérapeutique de choix pour les leishmanioses graves ou résistantes aux antimonies pentavalents et la thérapeutique de première intention au cours de la LV de l'immunodéprimé.

VI.1.2.1. Mode d'action :

L'amphotéricine B se fixe sur les stérols membranaires des champignons et des *Leishmania* provoquant la perméabilité de leurs membranes entraînant une perte létale de substances. Cette molécule agirait également sur les macrophages en stimulant la production et l'activité phagocytaires.

VI.1.2.2. Pharmacocinétique :

Les concentrations plasmatiques efficaces sont rapidement atteintes, et même dépassées, dès le début de la perfusion et persistent au-delà de 24 heures. L'élimination du produit est urinaire et lente.

VI.1.2.3. Les effets secondaires :

- les signes d'intolérance surviennent au moment de la perfusion (céphalée, frisson, vomissements, crampes, hypotension, vertige, paresthésie, convulsion, exceptionnellement choc anaphylactique collapsus voire arrêt cardiaque).

Ces manifestations sont habituellement contrôlées par le ralentissement de la perfusion ou l'emploi de corticoïdes.

- La toxicité de l'amphotéricine B est à la fois rénale et hématologique.

La néphrotoxicité, en général réversible, comprend une atteinte glomérulaire (défaut de filtration par vasoconstriction de l'artériole rénale afférente et contraction des cellules mésangiales) et une atteinte tubulaire (interaction directe avec les cellules tubulaires). Des atteintes pulmonaires ou neurologiques, des cas d'hypokaliémie et d'hypomagnésémie ont été décrits (41, 69, 70).

VI.1.2.4. Posologie :

1mg/kg/j (1jour sur 2) en perfusion intraveineuse lente pendant 30 jours. Le traitement est institué à doses progressives en commençant par une posologie de 0,8 mg/kg/j, pour atteindre en 4 jours la dose maximale de 1 mg/kg/j. Des guérisons peuvent s'obtenir à partir d'une dose totale de 1 g, mais elles nécessitent souvent de dépasser les 2 g. À fortes doses, une surveillance très étroite de la fonction rénale s'impose (16).

VI.1.2.5. Alternatives : formulations lipidiques de l'amphotéricine B :

Trois formulations sont actuellement utilisables :

- L'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) correspond à des liposomes de très petite taille à une seule couche, et c'est le seul produit qui a obtenu l'AMM pour son usage dans la leishmaniose viscérale.
- Le complexe lipidique d'amphotéricine (Abelcet®) : correspond à des complexes lipidiques structurés en ruban.
- La dispersion colloïdale d'amphotéricine (Amphocil®) : correspond à une bicouche lipidique de forme discoïdale (16).

VI.1.2.6. Posologie et mode d'administration :

L'AmBisome®, se présente sous forme lyophilisée pour perfusion lente en 30 à 60 minutes. Ainsi le traitement actuel recommandé chez l'immunocompétent (adulte et enfant) : comprend 6 injections de 3 mg/kg/j à J0, J1, J2, J3, J4, et J10 (soit une dose totale de 18 à 24 mg/kg), voire 5 mg/kg de J1 à J4, voire 2 injections de 10 mg/kg, limitant considérablement le coût lié à l'hospitalisation et au suivi sous traitement nécessaires lors d'un traitement par les antimonies. Le nombre d'injections est porté à 10 chez l'immunodéprimé (J1 à J5 puis J10, J17, J24, J31 et J38) (16).

VI.1.3. Miltéfosine :

L'héxadecylphosphocholine ou miltéfosine, (Impavido®) est donnée par voie orale. Évaluée dans le cadre de la LV à *L. donovani*, elle constitue actuellement le traitement de référence en Inde. Les doses journalières sont :

2,5 mg/kg /j chez les enfants de <20 kg

50 mg /j si poids de 20 à 25 kg,

100 mg/j si poids > 25 kg (maximum 150 mg).

La durée du traitement est de 28 jours. L'efficacité est de plus de 90 %. La toxicité est digestive (vomissements, diarrhée), hépatique ou rénale, avec un risque tératogène élevé (3, 68, 71).

VI.2. Molécules de 2ème intention :

L'utilisation de ces molécules ne se conçoit qu'en seconde intention et offre la possibilité de les utiliser dans le cadre d'associations médicamenteuses, afin de potentialiser l'efficacité et de diminuer la durée totale du traitement.

VI.2.1. Pentamidine :

La Pentamidine est une diamine aromatique introduite dans le traitement de la LV en 1939. L'iséthionate de pentamidine commercialisée sous le nom de Pentacarinat® n'est utilisée qu'exceptionnellement dans le traitement de la LV en raison de graves effets indésirables observés. Elle s'utilise uniquement par voie

parentérale (classiquement injecté en IM mais peut aussi être prescrit en IV lente d'une heure), à la dose de 34mg/kg/injection un jour sur deux pour une cure de 10 injections maximum (16, 72).

Les effets secondaires :

Ils concernent plus d'un patient sur deux et associent des troubles gastrointestinaux, neurologiques (liés à des hypoglycémies), cardiovasculaires (pouvant aller jusqu'à l'arythmie, voire l'arrêt cardiaque), rénaux, allergiques ou métaboliques (en particulier hypoglycémies ou diabète) (3, 68)

VI.2. 2. Paromomycine (16, 73-75) :

La Paromomycine est un antibiotique naturel de la famille des aminosides produit par *Streptomyces chrestomyceticus* et ayant une activité anti-bactérienne mais aussi anti-leishmanienne.

La Paromomycine en association aux antimoineés a permis de raccourcir la durée du traitement stibié de 28 à 20 voire 17 jours et semble être l'association la plus efficace, permettant ainsi dans les zones où les échecs de traitement par antimoine sont fréquents, de retrouver une meilleure efficacité thérapeutique. Les posologies efficaces ont été recommandées en traitement de 21 jours, en première intention à Bihar en Inde : la posologie souhaitable consiste à administrer quotidiennement 20 mg/kg/j d'antimoine pentavalent avec 12 à 16 mg/kg/j de Paromomycine pendant 21 jours. Cette association permet 92 à 94 % de guérison alors que l'antimoine seul durant la même étude a une efficacité de 53 %. Les deux médicaments sont injectés séparément en deux endroits différents.

VI.2.3. Sitamaquine (76, 77) :

C'est un analogue structural de la primaquine (qui est un antipaludique). Elle est administrée oralement. Une étude de 2005 confirme une excellente activité antileishmanienne à la posologie de 2 mg/kg/jour durant 28 jours.

VI.3. Autres moyens thérapeutiques :

VI.3.1. L'allopurinol (Zyloric®) : analogue des purines

L'allopurinol est un analogue structural de l'hypoxanthine couramment utilisé dans le traitement de l'hyperuricémie. Il intervient dans le métabolisme des purines en s'incorporant à l'ARN parasite pour lequel il a un effet létal. Dans des essais randomisés, l'association allopurinol/antimoniés n'est pas plus efficace que l'antimonié seul. Aucun protocole précis n'a été défini, et c'est principalement en association avec le Glucantime, le kétoconazole, le fluconazole ou l'itraconazole que les résultats sont les meilleurs (16).

VI.3.2. L'immunothérapie :

Il est aujourd'hui admis que cette thérapeutique n'a aucun intérêt en monothérapie : associé aux dérivés stibiés (antimonié de méglumine aux doses usuelles) l'IFN- γ en injection IM de 100 mg/m²/j durant 30 à 60 jours majore l'efficacité anti-leishmanienne de ces derniers. L'efficacité de cette association semble plus intéressante au cours des LV résistantes aux Sb5 de l'immunocompétent que dans la LV du sujet immunodéprimé par le VIH, chez qui la restauration d'une immunité fonctionnelle requiert probablement plus que la seule supplémentation en IFN- γ (16).

VI.3.3. Le métronidazole

Le métronidazole (Flagyl) a pu être utilisé pour traiter des patients multirésistants, mais il donne des résultats discordants.

VI.3.4. Imidazolés :

Le kétoconazole (Nizoral®), l'itraconazole®, Sporanox®) et le fuconazole (Diflucan®) sont crédités d'une activité antileishmanienne mais pas toujours définitivement établie. Les essais cliniques étaient axés sur la leishmaniose cutanée (69, 70).

VI.4. Traitement adjuvant :

- -Antipyrétiques
- -Antibiotiques
- -Transfusion de culots globulaires
- -Hydratation et alimentation protéino-calorique adaptées au patient.

Tableau 4 : Posologies recommandées et indication (16)

Molécule	Posologies recommandées	Indications
Antimoniés (Glucantime®)	20 mg Sb/Kg/j pendant 28 jours	LV chez immunocompétent
Amphotéricine B désoxycholate (Fungizone®)	1 mg/Kg/j pendant 30 jours	LV Résistant aux DPA
AmB liposomale (AmBisome®)	3 mg/Kg de J1 à J5 + J10 (6 injections) ou 5 mg/Kg de J1 à J4 (voire 10 mg/Kg à J1 et J2 chez l'enfant)	LV Résistant aux DPA
		LV en 1ère intention chez immunocompétent
		LV en 1ère intention chez immunodéprimé
Miltéfosine (Impavido®)	50 à 100 mg/j selon le poids 28 jours (soit 2,5 mg/Kg/j)	LV en 2ème intention
Paromomycine	12 à 16 mg/j pendant 21 jours (+DPA : 20 mg Sb/kg/j)	LV en 2ème intention (1re intention en Inde)
Pentamidine (Pentacarinat®)	3 à 4 mg/kg/injection 1j/2 (cure de 10 injections maximum)	Non recommandée

DPA : Dérivés pentavalents de l'antimoine.

LV : Leishmaniose viscérale



Partie pratique



I. MATERIEL ET METHODES DE L'ETUDE :

I.1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective s'étendant sur une période de 4 ans depuis 2013 jusqu'au 2016 inclus.

Cette étude s'est déroulée à l'hôpital Saniat Rmel (Figure 28) de Tétouan (Figure 29) au sein du service de pédiatrie.

I.2. Matériels :

Les données ont été récupérées à partir des fiches d'exploitation figurant parmi les archives de la délégation du service de l'infrastructure des actions ambulatoires provinciales (SIAAP), ministère de la santé, royaume du Maroc.

I.3. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Sont inclus tous les patients dont les données confirment le diagnostic de la leishmaniose viscérale.

Sont exclus tous les patients qui présentent autre pathologie que la leishmaniose viscérale.



Fig.28 : Hôpital provincial de Tétouan

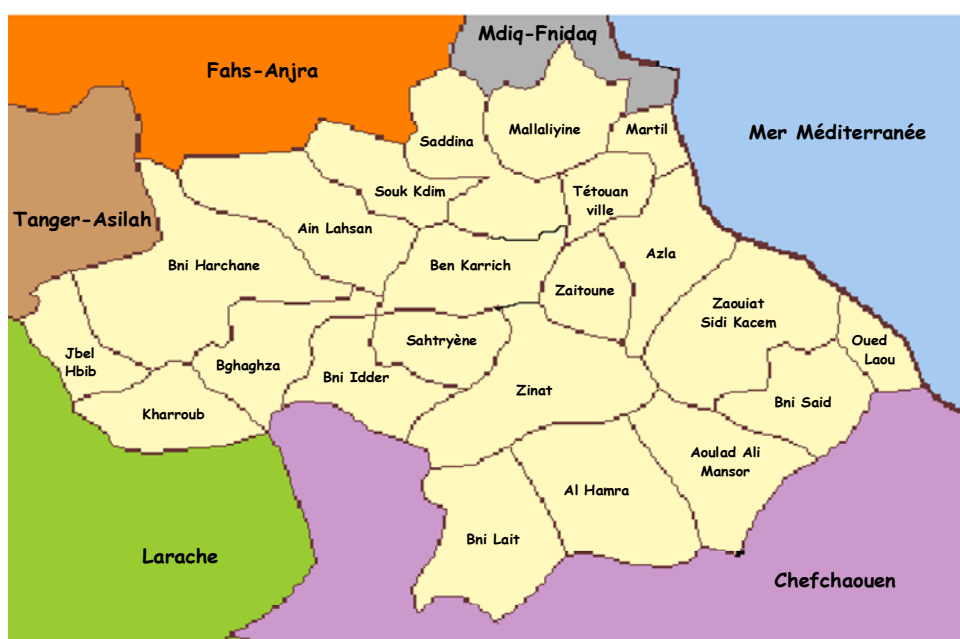


Fig .29 : Carte géographique de la région de Tétouan

I.4. Les données récupérées sont :

I.4.1. Identification du malade :

- Age
- Sexe
- Origine
- Profession
- Nombre d'habitants
- Période d'habitat

I.4.2. Renseignements sur la maladie :

- Type de dépistage
- Début de la maladie
- Date d'hospitalisation
- Catégorie de l'atteinte
- Déplacement antérieur

I.4.3. Renseignements cliniques :

- Fièvre
- Pâleur
- Amaigrissement
- Splénomégalie
- Adénopathie
- Hépatomégalie

I.4.4. Renseignements de laboratoire :

- Sérologie
- Frottis de moelle
- NFS

I.4.5. Origine de l'infection :

- Autochtone
- Rechute
- Importée

I.4.6. Traitement :

Glucantime

I.4.7. Evolution de la maladie :

- Guérison
- Rechute
- Transfer
- Décès

I.4.8. Enquête : Entourage du malade

- Cas de leishmaniose viscérale connus

I.4.9. Réservoir :

- Chien
- Terriers de rongeurs

I.4.10. Vecteur :

- Phlébotome

I.4.11. Prophylaxie :

- Individuelle : Moustiquaires
- Collective : Aspersions

I.5. L'exploitation des données :

Les données récupérées sont saisies sur Excel et seront traités par logiciel SPSS (statistical package for the social sciences) en tenant compte que les variables quantitatives feront appel au test de Student et que les variables qualitatives feront appel au test de Chi 2.

I.6. Organisation des données

I.6.1. Identification des patients :

N° du patient	Age	Sexe	Origine	Profession	Nb d'habitants	Période d'habitat
1	4ans	F	BniZakkar	SANS	10	4ans
2	7mois	M	Bouhmed	SANS	4	7mois
3	2ans	M	Assifane	SANS	5	2ans
4	15mois	M	Tassift	SANS	6	15mois
5	18mois	M	Khazzan Laou	SANS	5	18mois
6	1an	F	Khazzan Laou	SANS	4	1an
7	1an	M	Bni Rzine	SANS	10	-
8	13mois	M	Bab Berred	SANS	3	-
9	2ans	M	Martil	SANS	8	2ans
10	2ans	M	Bouhmed	SANS	9	2ans
11	4ans	M	Targuist	SANS	9	4ans
12	8ans	M	Boukourra	SANS	8	-
13	5ans	M	Assifane	SANS	7	-
14	6ans	M	Amsa	SANS	15	-
15	18mois	M	Amzefroune	Agriculteur	8	-
16	3ans	M	Bab Berred	Agriculteur	7	-
17	9ans	M	Amsa	Ouvrier	4	-
18	27mois	M	Sidi Redouan	Agriculteur	6	-
19	13ans	M	Assifane	Agriculteur	11	-
20	10mois	M	Stehat	Agriculteur	12	-
21	6ans	M	Brikcha	Agriculteur	6	-
22	27mois	M	Bab Taza	SANS	8	-
23	2ans	M	Kaa Asras	SANS	7	-
24	2ans	F	Dardara	SANS	3	-
25	9ans	M	Stehat	Agriculteur	10	-
26	1an	M	Zoumi	Agriculteur	6	-
27	2ans	F	Bni Hmed	Agriculteur	3	-
28	1an	F	Jebha	Agriculteur	17	-
29	2ans	F	Tamorot	Agriculteur	5	-
30	14mois	F	Jebha	Agriculteur	6	-
31	2ans	F	Bni Rzine	Agriculteur	6	-
32	14mois	F	Tanakob	Agriculteur	7	-
33	5ans	M	Bab Taza	Ouvrier	6	-
34	1an	M	Kaa Asras	Agriculteur	10	-
35	3ans	F	Larbaa	Ouvrier	8	-

(-) : pas de renseignement

I.6.2. Renseignements de la maladie

N° du patient	Type de dépistage	Début de la maladie	Date d'hospitalisation	Première atteinte	Déplacement antérieur
1	Passif	10/2012	31/01/2013	OUI	-
2	Passif	07/2012	05/02/2013	OUI	-
3	Passif	02/2013	19/03/2013	OUI	-
4	Passif	03/2013	02/04/2013	OUI	-
5	Passif	01/2013	03/04/2013	OUI	-
6	Passif	04/2013	07/05/2013	OUI	-
7	Passif	01/2013	08/07/2013	-	-
8	Passif	05/2013	06/08/2013	-	-
9	Passif	07/2013	19/08/2013	OUI	OUI (Bouhmed)
10	Passif	05/2013	29/08/2013	OUI	-
11	Passif	2012	02/09/2013	OUI	-
12	Passif	07/2013	12/03/2014	-	-
13	Passif	03/2015	03/2015	-	-
14	Passif	05/2015	06/2015	-	-
15	Passif	07/2015	19/10/2015	-	-
16	Passif	09/2015	21/11/2015	-	OUI
17	Passif	2013	30/11/2015	-	OUI
18	Passif	09/2015	04/03/2016	-	-
19	Passif	12/2015	23/03/2016	-	OUI
20	Passif	02/2016	14/04/2016	-	OUI (Azaghar)
21	Passif	01/2016	20/04/2016	-	OUI (Elgharra)
22	Passif	03/2016	21/04/2016	-	OUI (Ametras)
23	Passif	03/2016	20/05/2016	-	OUI
24	Passif	03/2016	24/05/2016	-	OUI (Grinssif)
25	Passif	04/2016	25/05/2016	-	-
26	Passif	04/2016	25/05/2016	-	-
27	Passif	03/2016	27/05/2016	-	-
28	Passif	04/2016	30/05/2016	-	-
29	Passif	04/2016	24/06/2016	-	-
30	Passif	05/2016	11/07/2016	-	-
31	Passif	06/2016	16/08/2016	-	-
32	Passif	05/2016	02/09/2016	-	-
33	Passif	08/2016	10/10/2016	-	-
34	Passif	04/2016	06/10/2016	-	-
35	Passif	06/2016	2/12/2016	-	-

(-) : aucun renseignement

I.6.3. Renseignements cliniques :

N° du patient	Fièvre	Pâleur	AMG	SMG	ADP	HMG
1	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+		
3	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+		
5	+	+		+		
6	+	+	+			
7	+	+	+	+		
8	+	+	+			
9	+	+	+	+		
10	+	+	+			
11	+	+	+	+		
12	+	+	+	+	+	
13	+	+	+			
14	+	+	+	+		+
15	+	+	+			+
16	+	+	+	+		
17	+	+	+			
18	+	+	+	+		
19	+	+	+	+	+	+
20	+	+	+	+	+	+
21	+	+	+	+	+	+
22	+	+	+	+	+	+
23	+	+	+	+	+	+
24	+	+	+	+	+	+
25	+	+	+	+		
26	+	+	+	+		
27	+	+	+	+		
28	+	+	+	+		
29	+	+	+			
30	+	+	+			
31	+	+	+	+		
32	+	+	+			
33	+	+	+	+		
34	+	+	+	+		
35	+	+	+	+		

(+) : existe

ADP : adénopathie

AMG : amaigrissement

SMG : splénomégalie

I.6.4. Renseignements du laboratoire :

N° du patient	Sérologie	Frottis de moelle	NFS
1	Positif (++)		Anémie sévère
2	Positif (+++)		Anémie sévère
3	Positif (++++)		Anémie sévère
4	Positif (++++)		Anémie sévère
5	Positif (++++)		Anémie sévère
6	Positif (++++)		Anémie
7	Positif (+++)		Anémie
8	Positif (++++)		Anémie
9		Positif (+)	Anémie
10		Positif (+)	Anémie
11		Positif (+)	Anémie
12	Positif (+++)		Anémie
13	Positif (+++++)		Anémie
14	Positif (+++)		Anémie
15	Positif (+++)		Anémie
16	Positif (+++++)		Anémie
17	Positif (+)		Anémie
18	Positif (+++)		Anémie sévère
19	Positif (+++++)		Anémie
20	Positif (+++++)		Anémie
21	Positif (+++++)		Anémie sévère
22	Positif (+++++)		Anémie
23	Positif (+++++)		Anémie
24	Positif (+++++)		Anémie
25	Positif (+++)		Anémie
26	Positif (+++)		Anémie
27	Positif (+++)		Anémie sévère
28	Positif (+++)		Anémie sévère
29	Positif (+++)		Anémie
30	Positif (+++)		Anémie
31	Positif (++++)		Anémie
32	Positif (+++)		Anémie sévère
33	Positif (++++)		Anémie
34	Positif (++++)		Anémie
35	Positif (++++)		Anémie

(-) : aucun renseignement

(++) : lame moyenne

(+) : lame difficile

(+++): lame facile riche en leishmanies

I.6.5. Origine d'infection :

N° du patient	Autochtone	Rechute	Importé
1			X
2			X
3			X
4			X
5	X		
6	X		
7			X
8			X
9			-
10	-		-
11	-		-
12	-		X
13	X		
14	X		
15	X		
16	X		
17	X		
18	X		
19	X		
20	X		
21	X		
22	X		
23	X		
24	X		
25	X		
26	X		
27	X		
28	X		
29	X		
30	X		
31	X		
32	X		
33	X		
34			
35	X		

(-) : aucun renseignement

(X) : oui

I.6.6. Traitement :

N° du patient	Glucantime	Dose
1	Infiltration	-
2	Injectable	20 injections
3	Injectable	-
4	Injectable	1,5g
5	Injectable	1,5g
6	Injectable	1,5g
7	Injectable	-
8	Injectable	-
9	Injectable	15 injections
10	Injectable	30 injections
11	Injectable	20 injections
12	Injectable	-
13	Injectable	-
14	Injectable	-
15	Injectable	-
16	Injectable	-
17	Injectable	-
18	Injectable	-
19	Injectable	-
20	Injectable	-
21	Injectable	1,5g (25 injections)
22	Injectable	-
23	Injectable	-
24	Injectable	-
25	Injectable	-
26	Injectable	-
27	Injectable	-
28	Injectable	-
29	Injectable	-
30	Injectable	15 injections
31	Injectable	-
32	Injectable	-
33	Injectable	-
34	Injectable	-
35	Injectable	-

(-) : aucun renseignement

I.6.7. Evolution de la maladie :

Guéri	Rechute	Transféré	Décédé
Aucun patient n'a été suivi			

1.6.8. Enquête sur l'entourage du malade :

N° du patient	Cas de leishmaniose viscérale connu
1	-
2	-
3	-
4	-
5	-
6	-
7	NON
8	NON
9	-
10	-
11	-
12	NON
13	-
14	NON
15	NON
16	NON
17	NON
18	NON
19	NON
20	NON
21	OUI
22	OUI
23	OUI
24	OUI
25	NON
26	NON
27	NON
28	NON
29	NON
30	NON
31	-
32	NON
33	-
34	-
35	-

(-) : aucun renseignement

I.6.9. Réservoir :

N° du patient	Chien	Terriers de rongeurs
1	OUI	-
2	OUI	-
3	OUI	-
4	OUI	-
5	OUI	-
6	OUI	-
7	OUI	-
8	OUI	-
9	OUI	-
10	OUI	-
11	OUI	-
12	OUI	-
13	OUI	-
14	OUI	-
15	OUI	-
16	OUI	-
17	OUI	-
18	OUI	-
19	OUI	-
20	OUI	-
21	OUI	-
22	OUI	-
23	OUI	-
24	OUI	-
25	OUI	-
26	OUI	-
27	OUI	-
28	OUI	-
29	OUI	-
30	OUI	-
31	OUI	-
32	OUI	-
33	OUI	-
34	OUI	-
35	OUI	-

(-) : pas de renseignement

I.6.10. Vecteur : Phlébotome

Aucun renseignement n'a été obtenu à propos de la capture et l'analyse du vecteur.

I.6.11. Prophylaxie :

Individuelle (Moustiquaire)	Collective (Aspersion)
Aucune réponse n'a été obtenue	

I.7. Fiche d'exploitation :

ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE SUR UN CAS DE LEISHMANIOSE

LOCALISATION ET IDENTIFICATION DU MALADE

Nom du malade : Nom du chef de foyer :
 Age (en années) : /___/ Sexe : /___/ Profession :
 Province/Préfecture de : Circonscription Sanitaire de :
 Secteur : Localité : N° maison :
 Nombre d'habitants : dans la maison :, dans la localité du malade :
 Depuis quand le malade habite-t-il cet endroit :
 Adresse antérieure s'il ya lieu :
 Localité de résidence secondaire :

RENSEIGNEMENTS DE LABORATOIRE

Type de prélèvement	N° de Prélèvement	date de Prélèvement	date d'examen	Résultat
Sérologie				
Frottis de moelle				
Frottis cutané				
Biopsie				
NFS				

RENSEIGNEMENT SUR LA MALADIE

Type de dépistage : Actif : /___/ Passif : /___/ Autre : /___/ préciser :
 Date probable de début de la maladie : /___/___/___/
 Hospitalisation : lieu : n° d'hospitalisation :
 date d'entrée /___/___/___/ date de sortie /___/___/___/
 Est ce la première atteinte; oui /___/ non /___/ - si non, dates et renseignements sur les
 atteintes précédentes :
 Déplacement antérieurs du malade s'il y a lieu : dates et endroits :

Renseignements cliniques :

- Leishmaniose viscérale :

Fièvre : /___/ durée en jours : /___/ - Pâleur : /___/ - Splénomégalie : /___/

- Amaigrissement : /___/ Adénopathies : /___/ - Hépatomégalie : /___/

- Autres signes cliniques (à préciser) :

- Leishmaniose cutanée

Aspect de la ou de (s) lésion (s)	Localisation	Nombre

CHIMIOThERAPIE

Date de début du traitement : /_/_/_/ Date de fin : /_/_/_/

Médicament utilisé : dose administrée :

ENTOURAGE DU MALADE

Cas de leishmaniose connus (L.V.-L.C) : dans la maison : dans l'entourage :

Cas de leishmaniose suspects (L.V.-L.C) : dans la maison : dans l'entourage :

Prélèvements effectués : dans la maison : dans l'entourage :

RESERVOIR

Existence de chiens dans la maison : oui /_/_/ non /_/_/ - si oui nombre

Chiens dans la localité ou son entourage : moyenne approximative par maison :

Existence de terriers actifs de rongeurs dans la localité ou son entourage : oui /_/_/ non /_/_/

- si oui : - Espèce(s) capturée(s) : Nombre :

- Espèce(s) parasitée(s) : Nombre :

VECTEUR

Capture de phlébotome : méthode utilisée : Lieu de capture :

Espèce identifiées : Nbre par espèce :

Espèce parasitées : Nbre par espèce :

ASPERSIONS

La maison et la localité dans lesquelles habite le malade ont-elles été aspergées par pulvérisation : * maison : oui : /_/_/ non * localité : oui : /_/_/ - non : /_/_/

- dates des dernières aspersions :

ORIGINE DE L'INFECTION

Autochtone : /_/_/ - Rechute /_/_/ - Introduit : /_/_/ - Paradoxal : /_/_/ - Non classé : /_/_/

Importé : /_/_/ lieu d'importation :

MESURES ENTREPRISES ET COMMENTAIRE

.....
.....
.....
.....
.....

Enquête effectuée par : non et fonction : Date :

II. RÉSULTATS :

Sur une période de 4 ans nous avons colligé 35 cas de leishmanioses viscérales.

II.1. Description de la population :

II.1.1. Description des variables

	Variable quantitative	Variable qualitative
Age	X	
Sexe		X
Origine		X
Profession		X
Nombre d'habitants	X	
Période d'habitat	X	
Type de dépistage		X
Début de la maladie		X
Date d'hospitalisation		X
Première atteinte		X
Déplacement antérieur		X
Fièvre		X
Pâleur		X
Amaigrissement		X
Splénomégalie		X
Adénopathie		X
Hépatomégalie		X
Sérologie		X
Frottis de moelle		X
NFS		X
Autochtone		X
Rechute		X
Importé		X
Glucantime		X
Guérison		X
Rechute		X
Transfer		X
Décès		X
Cas de LV connu		X
Chien		X
Terriers rongeurs		X
Vecteur		X
Moustiquaires		X
Aspersions		X
		X
		X

II.1.2. Description de la population :

II.1.2.1. Données épidémiologiques :

A/ La fréquence de la leishmaniose viscérale infantile :

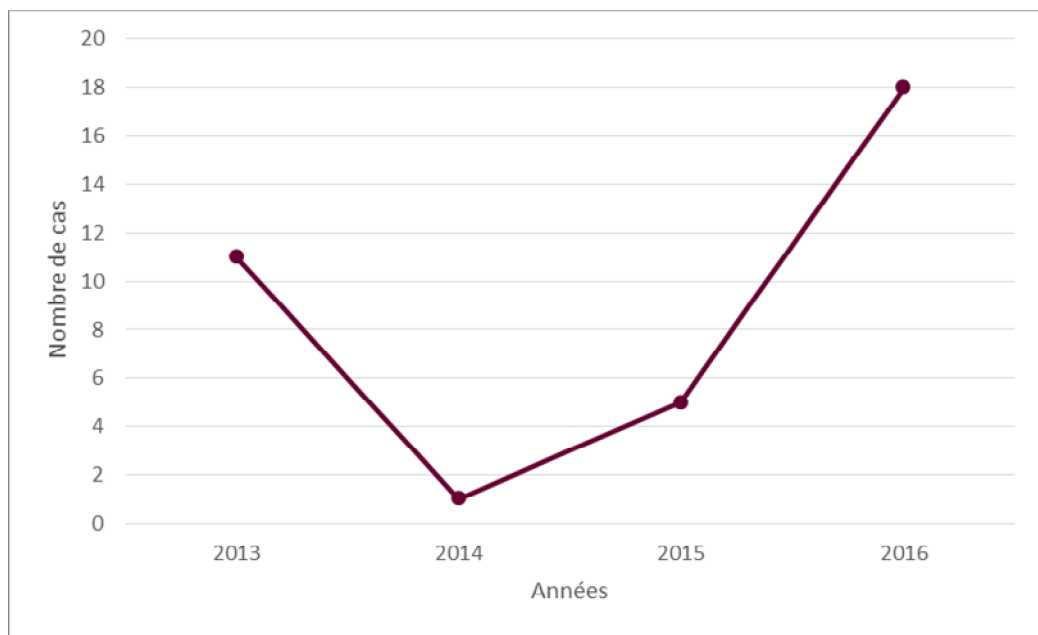
a) Fréquence selon les années :

Notre étude rapporte 35 cas colligés entre janvier 2013 et décembre 2016. Ce chiffre représente une incidence de 0,27% du total des hospitalisations au sein du service de pédiatrie pendant la période de notre travail.

Le tableau suivant ainsi que son diagramme illustrent la répartition des cas selon les années d'étude.

Tableau 5 : Le nombre de cas de leishmaniose viscérale par année d'étude

Année	Nombre d'hospitalisation	Nombre de cas	% par rapport au nombre total des hospitalisations
2013	2631	11	0,41%
2014	3153	1	0,03%
2015	3511	5	0,14%
2016	3579	18	0,5%
Total	12874	35	0,27%



Graphique 1 : Nombre de cas exploités par année

Les 35 cas de leishmaniose viscérale diagnostiqués au CHP Tétouan se répartissaient de façon non homogène durant la période d'étude

La fréquence des cas en 2016 était la plus élevée (18 cas) suivie de 11 cas en 2013, 5 cas en 2015 et 1 cas en 2014, avec une moyenne de 9 patients par an.

b) Fréquence selon les mois :

La leishmaniose viscérale est endémique dans la région de Tétouan avec des cas hospitalisés tous les mois.

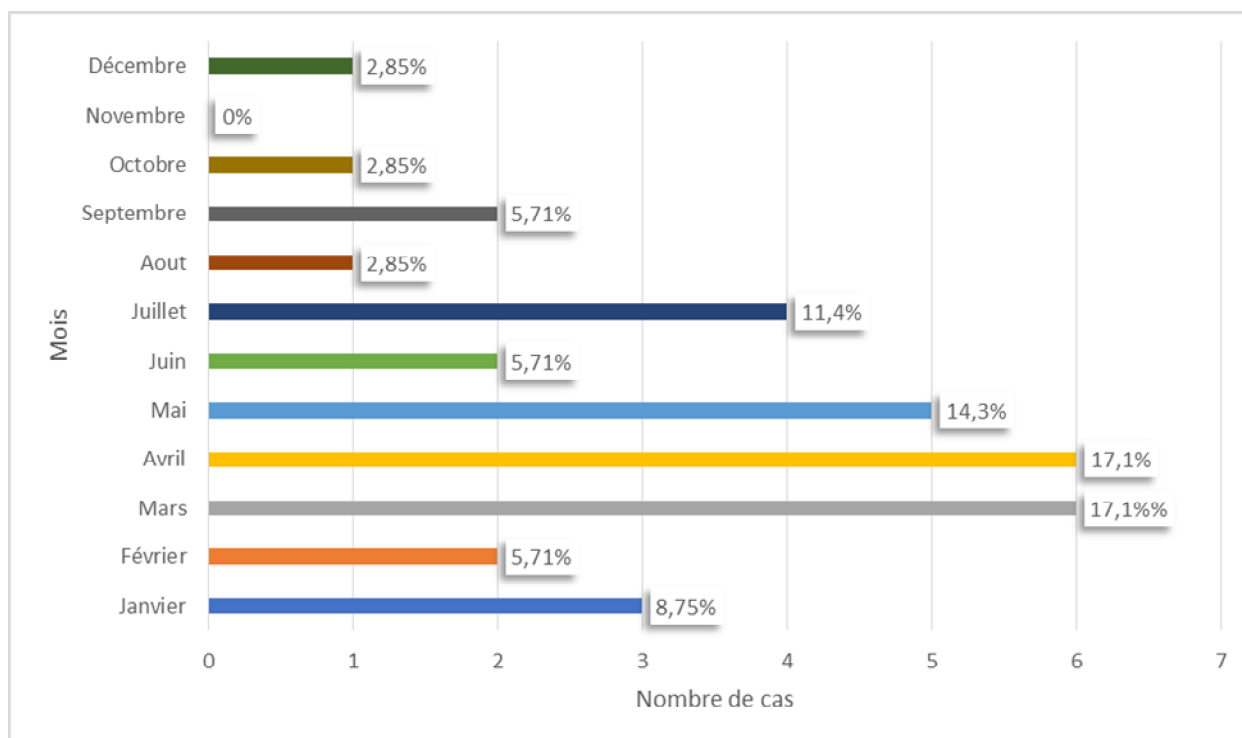
La répartition des nouveaux cas selon les mois de l'année montre que le maximum des cas a été enregistré en Mars et Avril avec un taux de 17.1 %.

En Aout, Octobre et Décembre, le nombre des hospitalisations pour leishmaniose viscérale n'a pas dépassé 2.85%.

Par contre au cours du mois de Novembre aucun cas été n'a enregistré.

Tableau 6 : Répartition des cas enregistrés selon les mois entre 2013 et 2016

Ann	Janv.	Févr.	Mars	Avr.	Mai	Juin	Juill.	Aout	Sept	Oct.	Nov.	Déc.
2013	2	1	1	1	2	-	2	-	-	1	-	-
2014	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
2015	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-
2016	1	1	4	5	2	2	-	1	1	-	-	1
Total	3	2	6	6	5	2	4	1	2	1	-	1
%	8,57	5,71	17,1	17,1	14,3	5,71	11,4	2,85	5,71	2,85	-	2,85



Graphique 2 : Répartition mensuelle des cas

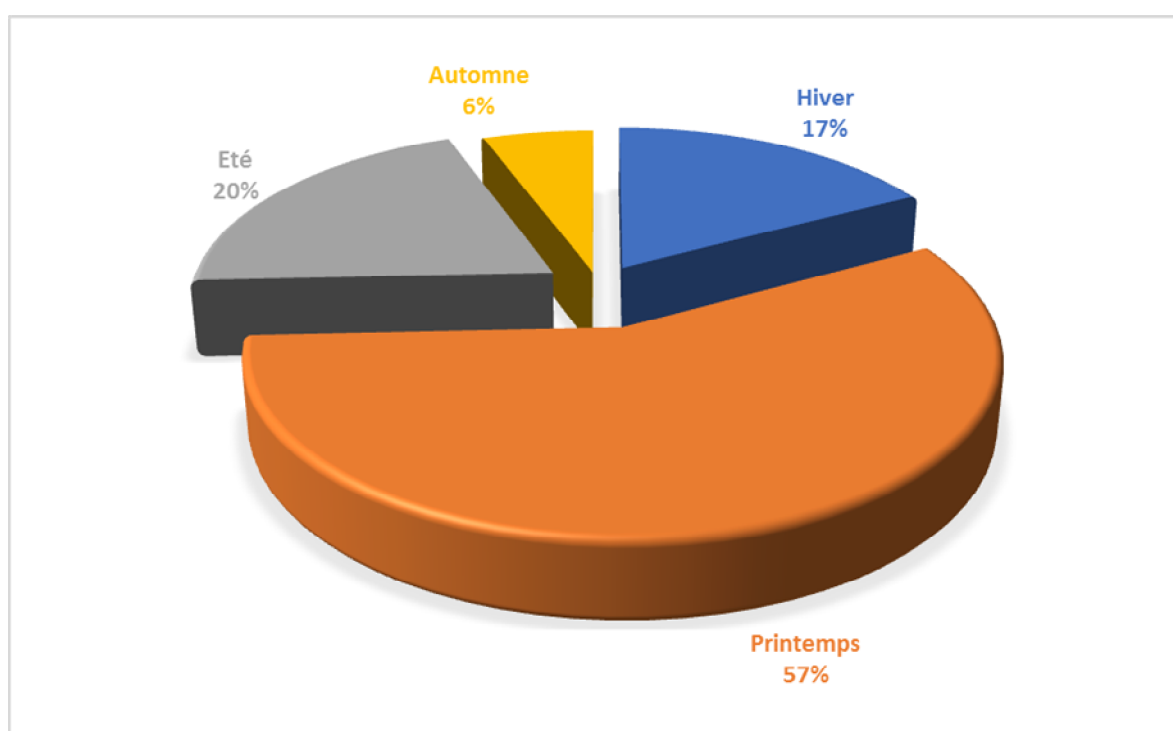
c) Fréquence selon les saisons :

Les cas recensés se répartissent tout au long des 4 saisons avec 6 cas soit 17 % en Hiver, 20 cas soit 57 % au Printemps, 7 cas soit 20% en Eté et 2 cas soit 6 % en Automne.

Le maximum de cas étant observé au Printemps avec 57 %.

Tableau 7 : Répartition des cas de la leishmaniose viscérale en fonction des saisons

Saison	Cas	Pourcentage
Hiver	6	17 %
Printemps	20	57 %
Eté	7	20 %
Automne	2	6 %
Total	35	100 %



Graphique 3 : Répartition des cas selon les saisons

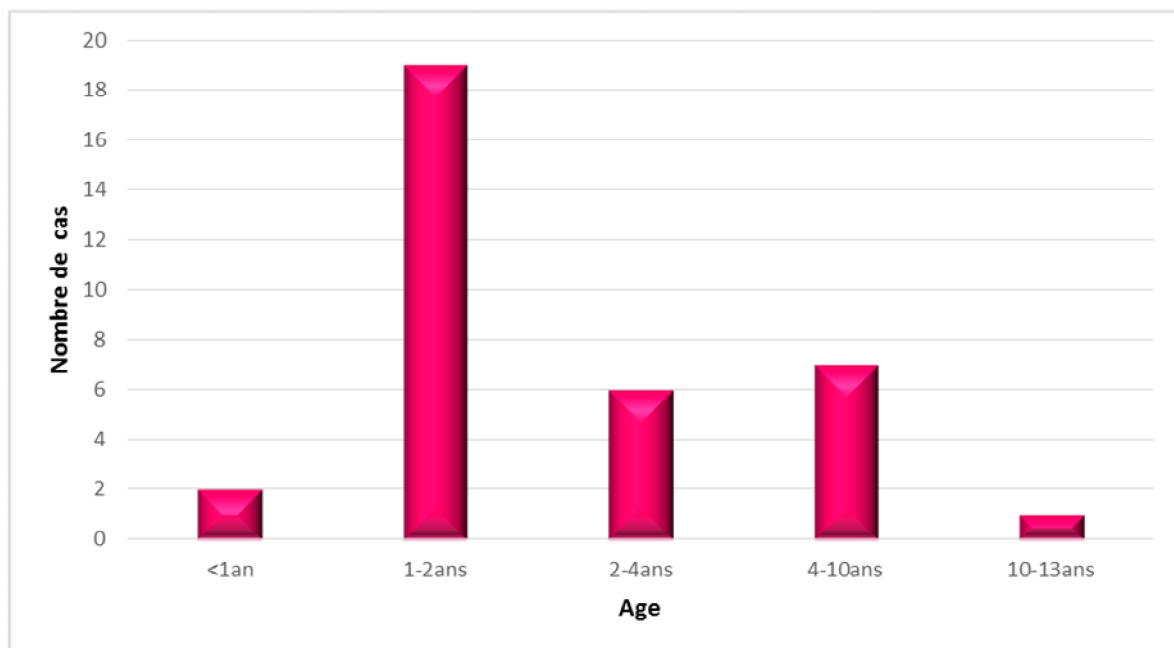
B/ Age :

Le nourrisson et le petit enfant sont les plus concernés par la maladie.

En effet la tranche d'âge allant de 1an à 2ans est la plus touchée. Elle constitue 54,3 % de la population étudiée. Celle allant de 1mois à 11mois ne représente que 5,7 % des cas.

Les tranches d'âge allant de 2ans à 4ans, 4 à 10ans et 10 à 13ans totalisent respectivement 17,1 %, 20 % et 2,9 % des cas.

L'âge moyen des enfants hospitalisés pour leishmaniose viscérale est de 37 mois (3,1ans) avec des cas extrêmes de 7mois et de 13 ans.



Graphique 4 : Répartition des malades selon les tranches d'âge

C/ Sexe :

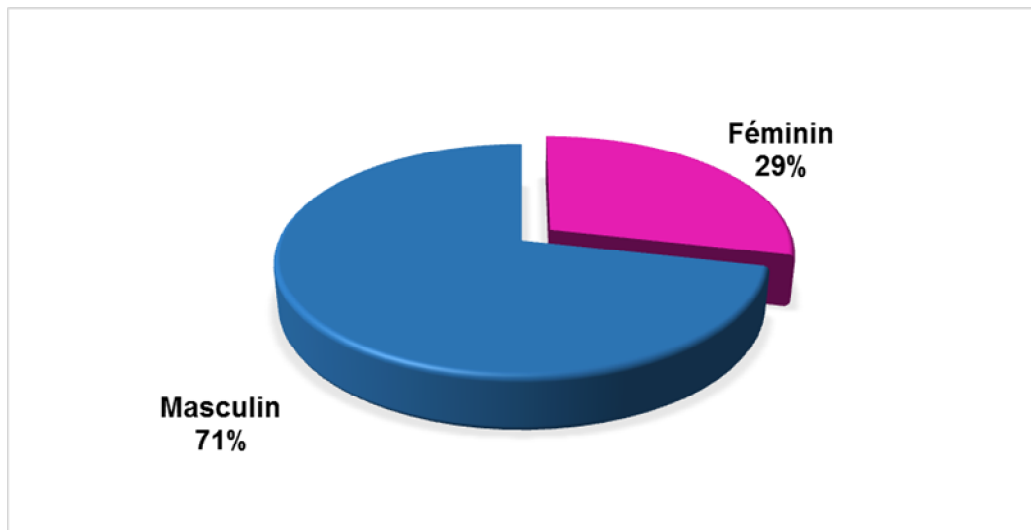
Tableau 8 : Répartition selon le sexe

Sexe	Nombre de cas
Masculin	25
Féminin	10
Total	35

Dans notre série, la leishmaniose viscérale touchait les deux sexes avec une nette prédominance masculine.

En effet, 71 % des cas enregistrés sont de sexe masculin, alors que le sexe féminin ne représente que 29 % du nombre total des cas.

Le sexe ratio est de 2,5.



Graphique 5 : Répartition selon le sexe

D/ Origine géographique :

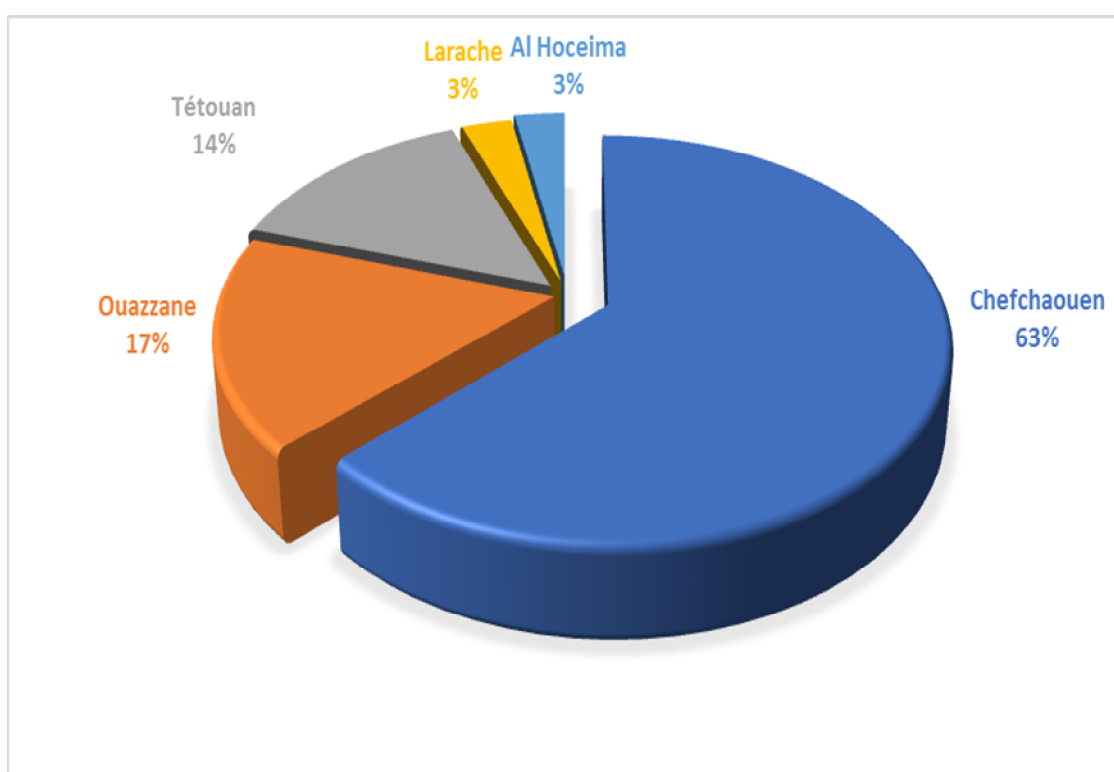
97,1 % de nos patients provenaient d'un milieu rural (34 cas).

Le tableau et le graphique ci-dessous mettent la lumière sur la répartition géographique des cas.

Tableau 9 : Répartition des cas selon l'origine géographique.

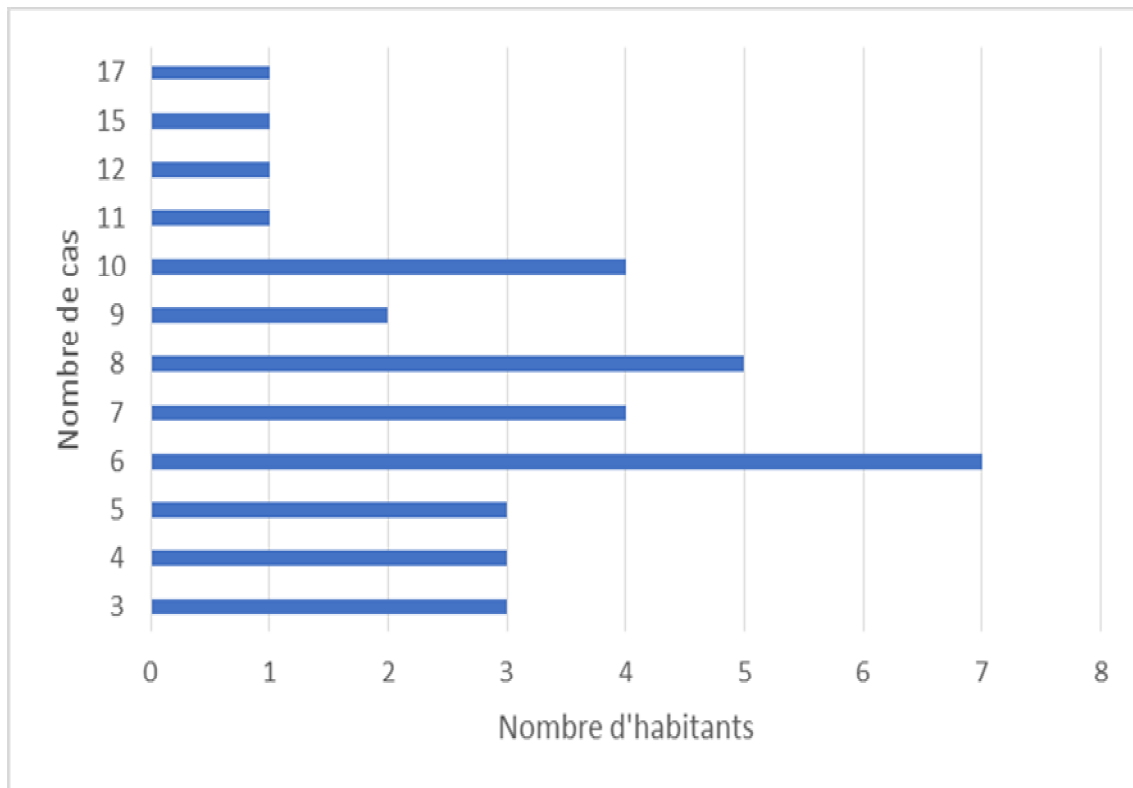
Province	Commune	Nb de cas	%
Chefchaouen	Bouhmed	2	62,8%
	Assifane	3	
	Tassift	1	
	Bni Rzine	2	
	Bab Berred	2	
	Stehat	2	
	Bab Taza	2	
	Kaa Asras	2	
	Dardara	1	
	Bni Hmed	1	
	Jebha	2	
	Tamorot	1	
	Tanakob	1	
Ouazzane	Boukoura	1	17,1%
	Amzefroune	1	
	Sidi Redouane	1	
	Brikcha	1	
	Zoumi	1	
	Larbaa	1	
Tétouan	Khazzan Laou	2	14,3%
	Martil	1	
	Amsa	2	
Larache	Bni Zekkar	1	2,85%
Al Hoceima	Targuist	1	2,85%

La région de Chefchaouen est la plus touchée durant ces 4 années d'étude avec 22 cas soit 62,8% suivie de Ouazzane avec 6 cas soit 17,1%, Tétouan avec 5 cas soit 14,3%, Larache et Al Hoceima avec 1 cas soit 2,85%.



Graphique 6 : Répartition des cas selon l'origine géographique

E. Nombre d'habitants :



Graphique 7 : Répartition des cas selon le nombre d'habitants

Le nombre d'habitants est variable, avec un maximum de 17 personnes et un minimum de 3 personnes.

F. Période d'habitat :

Pour 26% des cas la période d'habitat est entre 7mois et 4ans.

G. Niveau socio-économique :

La majorité de nos malades sont de niveau socio-économique bas.

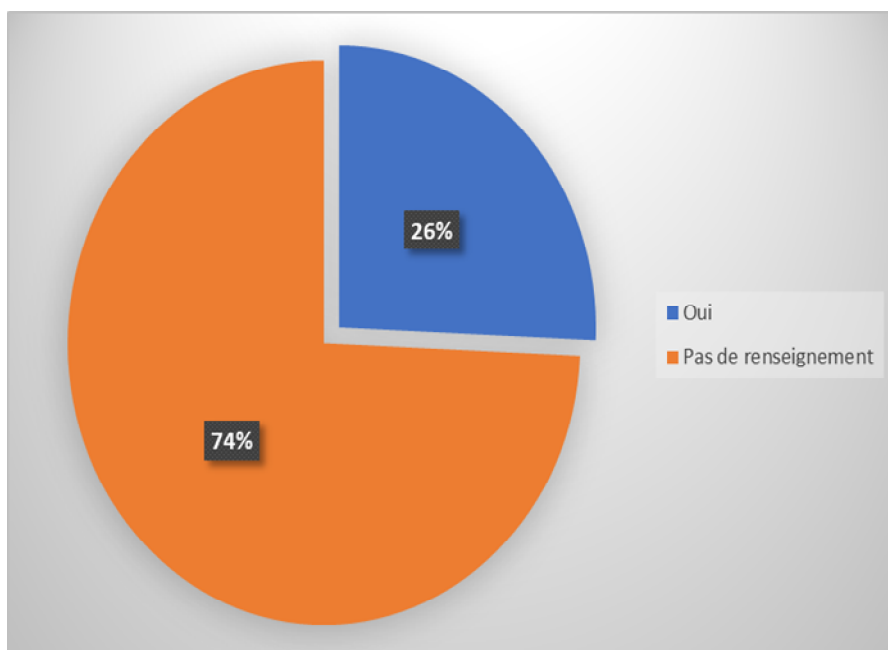
H. Type de dépistage :

Les 35 cas ont été dépistés passivement.

I. Catégorie de l'atteinte :

Selon les statistiques, 26 % des patients présentent la maladie pour la première fois, pour les autres patients (74%) aucun renseignement n'a été rapporté.

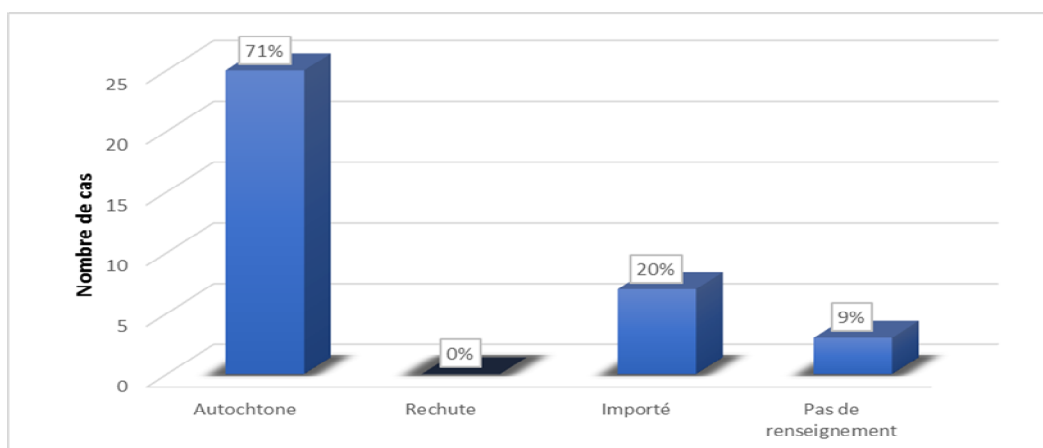
J. Déplacement antérieur :



Graphique 8 : Répartition des cas selon le déplacement antérieur

Ce déplacement a été noté pour 26% des cas.

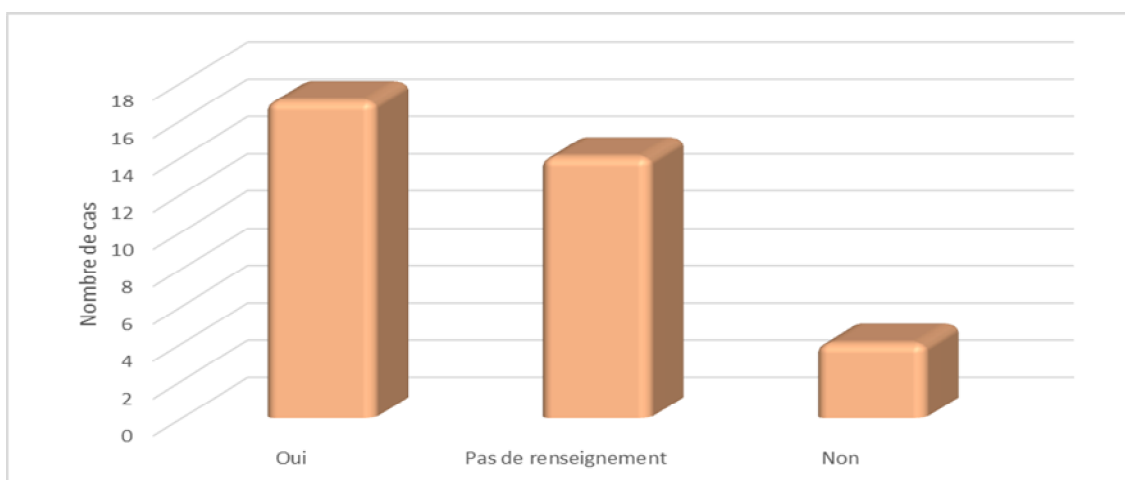
K. Origine de l'infection :



Graphique 9 : Répartition des cas selon l'origine de l'infection

L'origine de l'infection pour la majorité des cas est autochtone (71%).

L. Cas de leishmaniose dans l'entourage :



Graphique 10 : Répartition des cas selon la présence de leishmaniose viscérale dans l'entourage

17 Patients soit 49 % présentent un cas de leishmaniose viscérale dans l'entourage.

M. Réservoir :

Le chien existe dans l'entourage de tous les patients (35ans).

Pour les rongeurs on n'a pas de renseignement.

N. Vecteur : Phlébotome

Comme dit précédemment aucun renseignement n'a été obtenu à propos de la capture et de l'analyse du vecteur.

O. Influence de l'âge sur le sexe :

Tableau 10 : Influence de l'âge sur le sexe :

Sexe	Nombre de cas	Moyenne d'âge	<i>P</i>
Féminin	10	2	0,02
Masculin	25	3,6	

Nous avons comparé l'âge et le sexe de nos patients et nous avons remarqué que la différence d'âge est significative avec un *P* value de 0,02.

II.1.2.2. Les données cliniques :

A/ Délai de consultation :

Le délai de consultation après l'apparition des premiers signes de la maladie varie entre 15 jours et 2ans avec une moyenne d'environ 117 jours soit 3,9 mois.

B/ Durée d'hospitalisation :

La moyenne de durée d'hospitalisation étant de 20 jours avec des extrêmes de 1 et 25 jours.

C/ Motif de consultation :

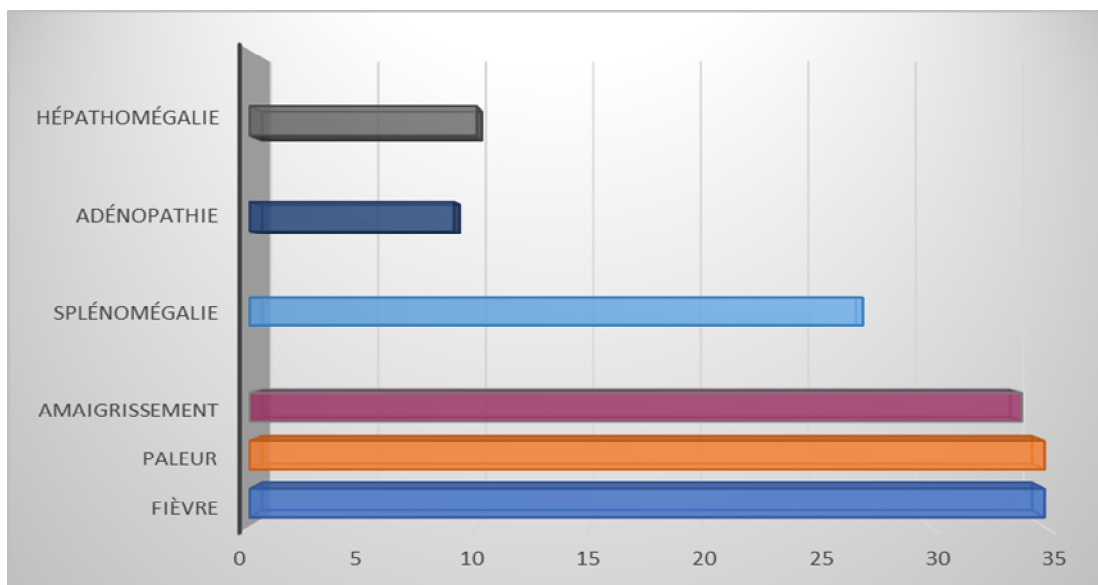
Des signes généraux ont été rapportés chez la plupart des patients, en particulier la fièvre. Elle représentait le motif de consultation le plus fréquent, suivi par la distension abdominale et de la pâleur cutanéomuqueuse.

D/ Les signes cliniques :

Les signes cliniques à l'admission sont représentés par :

- **Fièvre** : de caractère anarchique, retrouvée chez tous les patients.
- **Pâleur cutanéomuqueuse** : témoignant de l'anémie. Elle est constatée chez 35 patients.

- **Amaigrissement** : 34 malades soit 97,1 % des cas présentaient un déficit pondéral du fait de la chronicité de la maladie mais aussi de la malnutrition, puisque la majorité de nos malades sont de niveau socio-économique bas.
- **Splénomégalie** : Elle était présente chez 27 cas/35 soit 77,1 % des patients.
- **Hépatomégalie** : Elle a été retrouvée chez 10 patients soit 20 % des cas.
- **Adénopathie** : Elles étaient cliniquement palpables chez 9 patients soit 25,7 % des cas.



Graphique 11 : Répartition des signes cliniques mis en évidence à l'admission

II.1.2.3. Les données biologiques :

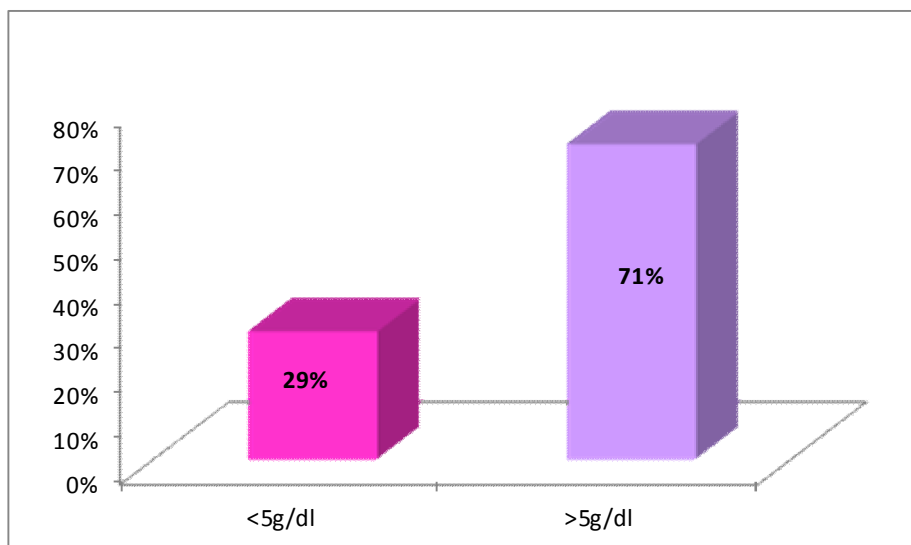
A. Elément d'orientation :

❖ Hémogramme :

La numération formule sanguine a été pratiquée systématiquement chez tous les patients.

- L'anémie est présente chez tous les patients de notre série, Parmi ces 35 malades dix enfants ont présenté une anémie profonde avec un taux d'Hb inférieur à 5 g/dl.

- On n'a pas de renseignements sur les autres lignées.



Graphique 12 : Répartition des cas selon types d'anémies présentés dans notre série

B. Diagnostic de certitude :

a) Frottis de la moelle :

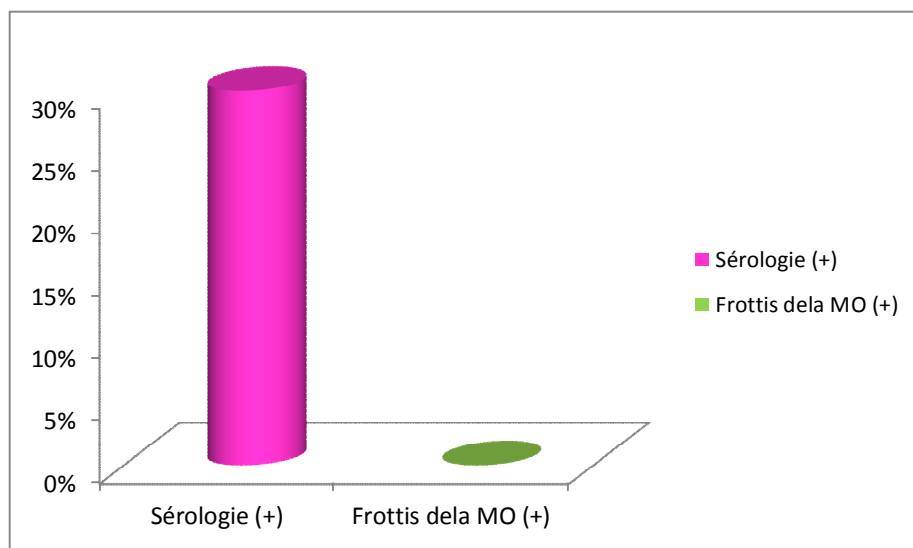
Pratiqué chez 3 patients, il était positif.

Tableau 11 : Résultats du Frottis de la moelle osseuse en nombre de cas

Frottis de la MO	Résultats positifs	Résultats négatifs
Nombre de cas	3	0

b) Sérologie :

Faites chez 32 patients, elle était positive chez 100% des cas.



Graphique 13 : Répartition des cas selon le diagnostic de certitude

II.1.2.4. Traitement :

Tous les malades ont bénéficié d'un traitement symptomatique, avec transfusion chez un tiers des cas et aussi un antibiotique (Ceftriaxone, Amoxicilline protégé) en cas de surinfection, et d'un traitement spécifique à base de N-Méthyl-Glucamine (Glucantime^o) à raison d'une seule injection IM profonde à la dose moyenne de 80mg/kg/j.

Pour les 35 malades, ce médicament a été reçu.

- En cure : unique
- La dose : le Glucantime^o a été administré en doses progressives étudiées sur 4 jours avec $\frac{1}{4}$ de la dose le 1^{er} jour, $\frac{1}{2}$ de la dose le 2^{ème} jour, les $\frac{3}{4}$ de la dose le 3^{ème} jour et la dose pleine le 4^{ème} jour et les jours suivants.
- La durée des cures varie entre 15 et 30 jours.
- La stibio intolérance : Aucun cas d'intolérance n'a été trouvé.

Une surveillance des malades a été imposée pour évaluer la régression des signes de la maladie mais aussi pour évaluer la tolérance du traitement cliniquement (examen clinique quotidien) biologiquement (contrôle de : NFS, VS, CRP, l'ionogramme, bilan hépatique et rénal) et par surveillance de l'ECG.

II.1.2.5. Prophylaxie :

La prévention de la leishmaniose viscérale est double : individuelle par l'utilisation de moustiquaire et collective par la pulvérisation d'insecticides.

Dans notre étude aucun renseignement n'a été rapporté sur les fiches d'exploitation.

II.2. Comparaison entre les variables de la leishmaniose viscérale et de la leishmaniose cutanée :

II.2.1. Age :

Tableau 12 : Influence de l'âge sur la forme de la leishmaniose

Leishmaniose	Nombre de cas	Moyenne d'âge	<i>P</i>
LV	35	3,13	<0,05
LC	76	19,9	

Nous avons remarqué qu'il y a une différence d'âge entre la leishmaniose viscérale et la leishmaniose cutanée, la leishmaniose viscérale ne touche que les enfants avec une moyenne d'âge de 3,13, par contre la leishmaniose cutanée affecte tous les âges sans exception avec une moyenne d'âge de 19,9.

L'analyse qualitative par le test de Student nous a permis d'obtenir un $P < 0,005$.

On peut conclure que l'âge influe de manière significative sur la forme de la leishmaniose.

II.2.2. Sexe :

Tableau 13 : Influence de sexe sur la forme de la leishmaniose

Sexe	Leishmaniose		<i>P</i>
	LV	LC	
Féminin	10	46	0,02
Masculin	25	30	

On remarque que pour la leishmaniose viscérale le sexe masculin est le touché, par contre la leishmaniose cutanée touche préférentiellement le sexe féminin.

Selon le test de Chi 2, le sexe a une influence sur la forme de la leishmaniose avec un *P* value de 0,02.

II.2.3. Saison :

Tableau 14 : Influence de la saison sur la forme de la leishmaniose

Saisons	Leishmaniose		<i>P</i>
	LV	LC	
Printemps	20	14	0,001
Eté	7	36	
Automne	2	10	
Hiver	6	16	

On remarque que la leishmaniose viscérale prédomine durant le printemps et la leishmaniose cutanée en été.

Il existe une influence significative entre l'éclosion de maladie et la saison.

II.2.4. Origine géographique :

Tableau 15 : Influence de l'origine géographique sur la forme de la leishmaniose

Province	Leishmaniose		<i>P</i>
	LV	LC	
Chefchaouen	22	11	<0,05
Al Hoceima	1	2	
Larache	1	0	
Ouazzane	6	3	
Tanger	0	2	
Taounate	0	1	
Tétouan	5	57	

Les données recueillies tendent à démontrer que la leishmaniose viscérale prédomine dans la région de Chefchaouen, et que la leishmaniose cutanée prédomine dans la région de Tétouan.

Ceci est confirmé par le test du Chi 2 qui nous a permis d'obtenir un $P < 0,05$.

III. DISCUSSION :

Les leishmanioses sont des maladies à transmission vectorielle liées à l'infection par un protozoaire flagellé appartenant au genre *Leishmania* (3) qui sont transmis par la piqûre d'un insecte diptère vecteur hématophage : le phlébotome femelle (60). On distingue trois entités cliniques : cutanéomuqueuse, cutanée et la leishmaniose viscérale (78).

L'incidence annuelle de la leishmaniose viscérale selon l'OMS (Organisation mondiale de la santé) est estimée entre 1,5 et 2 millions, dont 500 000 de leishmaniose viscérale et 1 à 1,5 M de leishmaniose cutanée (16). En France, l'incidence nationale reste probablement inférieure à 30 cas par an. Au Maroc, son incidence a augmenté de 30 cas par an au début des années 90, à environ 100 à 150 cas par an, constitués majoritairement d'enfants, avec un maximum de cas recensés en 2006 (170 cas) (79).

Cette augmentation est due d'une part à la présence des facteurs de risque qui favorisent l'augmentation de la densité des réservoirs animaux (principalement le chien) et des vecteurs responsables de la maladie en particulier les mauvaises conditions d'hygiène et d'autre part à la proximité et la disponibilité des moyens de diagnostic et de prise en charge et la sensibilisation de la population (79).

Notre étude porte sur 35 cas colligés sur une période de 4 ans (2013-2016) dans le service de pédiatrie du CHP Tétouan, les cas se répartissaient de façon non homogène durant cette période, dont le pic est remarqué en 2016, ceci peut être expliqué en partie par la sensibilisation des médecins mais aussi par le développement des centres de santé dans les provinces, et probablement par l'évolution cyclique de la parasitose.

Un seul cas a été enregistré en 2014, ceci pourrait être expliqué par le fait qu'un nombre non négligeable de cas ne sont pas diagnostiqués car la maladie se transmet chez des personnes issues d'un bas niveau socio-économique et habitants dans les régions rurales reculées les plus pauvres où ils sont confrontés à des problèmes financiers, à l'éloignement des centres thérapeutiques et à l'absence de moyens de transport, ce qui fait obstacle à l'accès aux structures de soin.

A travers les différentes études réalisées et l'exploitation des dossiers des malades atteints de leishmaniose viscérale, cette affection se localise principalement dans les régions du Rif et du pré-Rif (Nador, Al Hoceima, Tétouan, Taza et Taounate) sans pour autant exclure d'autres régions du pays (80).

Les patients de notre série vivent principalement dans les régions considérées comme zone d'endémie au Maroc, dont la majorité des cas provenaient de la région de Chefchaouen avec 62,8% (soit 22 cas), suivi de Ouazzane avec 17,1% (soit 6 cas), Tétouan avec 14,3% (soit 5 cas), Larache et Al Hoceima avec 2,85% (soit 1 cas pour chaque ville). Ces résultats sont en concordance avec l'étude de **Balamhitou** qui rapporte un pourcentage de 66,6% d'appartenance des patients à la région de Chefchaouen, 28,6% de Tétouan, et 5% de Ouazzane.

Cette concentration des cas de leishmaniose viscérale dans ces régions s'expliquerait par la détérioration des conditions socio-économiques à la périphérie des villes, une activité d'agriculture plus importante avec un climat aride ou semi-aride favorable au développement des phlébotomes, mais surtout à l'existence de foyers actifs de leishmaniose canine.

Ceci a été prouvé par plusieurs enquêtes séro-épidémiologiques réalisées dans la chaîne montagneuse du Rif pour l'évaluation de la situation de la leishmaniose canine au Maroc. Parmi ces enquêtes celle de **Guessous-Idrissi et al** (81) réalisée dans la région de Taounate et celle réalisée par **Nejjar et al** (82) dans cinq provinces du Nord du Maroc mais n'incluant pas la province de Nador. Les résultats de ces enquêtes ont montré une séroprévalence moyenne assez élevée chez le chien respectivement de 16,3 % et 8,6 % (56).

Les fiches d'exploitations révèlent que 26% des patients avaient effectué des déplacements dans les foyers connus comme endémique pour la leishmaniose viscérale par contre la majorité de nos patients avait, semble-t-il, contracté la maladie au sein de leurs résidences habituelles. Ce résultat ne coïncide pas avec ceux retrouvés par **Zait** (83) et qui a montré que 57.5% de ses cas diagnostiqués ont séjourné dans des zones endémiques (84).

La leishmaniose viscérale se manifeste surtout en saison chaude (printemps, été), en relation probablement avec l'activité des phlébotomes qui est maximale durant ces saisons. Dans notre étude le maximum de cas étant observé au printemps (57%).

La leishmaniose viscérale est presque exclusivement infantile, son incidence parmi les adultes reste exceptionnelle.

Dans notre série la leishmaniose viscérale touche des enfants de 7mois à 13ans avec une prédominance d'atteinte chez les enfants très jeunes de moins de 4ans avec 27cas/35 (soit 77,1%) et un pic de fréquence dans la tranche d'âge de 1 à 2ans (19cas soit 54,3%).

Ces résultats sont presque identiques à ceux rapportés par **Balamhitou (23)**, **Minodier (85)**, **Besbes (86)**, **Hamdaoui (87)**, **Lemssahli (88)** et **Aoun (89)**.

Si la maladie survient la plupart du temps avant 4ans, l'atteinte à un âge plus avancé est possible. En effet, on a noté 1 cas dans notre série âgé de 13ans et 3 cas dans la série de **Mikou** de Rabat (90) où l'âge était supérieur à 11ans. D'autres séries rapportent des cas où l'âge est supérieur à 10ans (91).

Il s'agit là d'une caractéristique classique de la leishmaniose viscérale du bassin méditerranéen, qualifié d'ailleurs d'infantile (90, 92). Au Maroc ; 93,9% des cas colligés en 2003 sont des enfants de moins de 10 ans, dont 71% sont âgés de 2 à 4 ans (93). En Algérie, 83% des cas recensés sur une période de 11 ans (1998-2009), avaient moins de 5 ans dont 56,3% appartenaient à la tranche d'âge de 1 à 2 ans (89, 94). Enfin en Tunisie ; 82,6% des cas enregistrés sur une période de 10ans (1996-2006), avaient moins de 5 ans dont 53% étaient âgés entre 1 et 3 ans (56, 70, 90).

Cette atteinte élevée au cours de la 1^{er} enfance s'explique par une affinité plus marquée du phlébotome pour l'enfant, un contact plus étroit entre les enfants et l'animal domestique qui est le chien et une immaturité de moyens de défense immunitaires chez l'enfant.

Dans notre série, les 35 cas rapportés se répartissent en 25 garçons et 10 filles. On constate qu'il y a une nette prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,5 ce qui est similaire à la série de **Balamhitou (23)** (sex-ratio de 2,81 en faveur des garçons).

Cette prédominance masculine rejoint les données de la littérature et peut être expliquée par le fait que les garçons portent souvent des habits très peu couvrant et qu'ils aient une activité intense extérieure, les exposants d'avantage à la pique du phlébotome vecteur.

Plusieurs études ont montré la prédominance masculine : **Zougaghi (91)** (HER Maroc) 64,5% ; **Zait (83)** (CHU Mustapha, Algérie) 60,5% ; **Mikou (90)**(CHU Rabat) 60% ; **Idrissi (95)** (CHU Hassan-II de Fès) 58,8% ; **Balamhitou (23)** (CHP Tétouan) 73,8% ; **Besbes (86)**(Tunisie) 65% ; **Rouani (96)**(Hôpital ibn baja de Taza) 100%.

Dans d'autres séries, les garçons sont autant touchés que les filles avec des sex-ratios de 1,08 chez **Tamimy (97)**(Fès) ; 1,01 chez **Aoun (89)**(Tunisie) et 1 chez **Lemsalhi (98)**(Fès).

Par contre, la prédominance féminine a été rapporté par : **Minodier (85)(CHU Marseille) 57% ; Kamri (99)(CHU Casa) 66,7%.**

On constate alors, que le sexe n'est pas un paramètre influençant dans la leishmaniose viscérale.

Une comparaison a été réalisée entre notre étude et une autre de 76 cas de la leishmaniose cutanée à Tétouan et analysée par le test de Chi 2.

Les résultats obtenus ont montré que l'âge, le sexe, la saison et l'origine géographique influent de façon significative sur la forme viscérale ou cutanée avec un $P < 0,05$.

Les motifs de consultation, dans notre étude, sont prédominés par la fièvre, suivies par la distension abdominale et la pâleur cutanéomuqueuse. Ceci rejoint les résultats des autres études (83, 91, 100, 101).

La progression de la maladie se fait sur plusieurs phases :

L'incubation : Totalement silencieuse, elle est en moyenne de trois à six mois. Des périodes d'incubation allant de un à trois ans sont également rapportés (102, 103).

La phase de début : Correspond à l'invasion. Le début de la maladie peut être progressif avec des symptômes très discrets, ou au contraire soudains et brutaux, avec des pics fébriles élevés.

La phase d'état : Les signes de la triade caractéristique apparaissent. Ils ont été rapportés dans la quasi-totalité des cas dans la littérature (103) :

Une fièvre irrégulière parfois qualifiée de « fièvre folle » résistante aux antibiotiques, une pâleur cireuse témoignant de l'anémie et une splénomégalie. À ces signes s'associe le plus souvent une altération de l'état général et éventuellement une hépatomégalie présente en général dans un cas sur deux, témoignant le plus souvent d'une forme évoluée. Des adénopathies sont plus rarement retrouvées. Ce tableau classique est le plus souvent évolutif sur une période allant de quelques semaines à plusieurs mois (104-106).

Dans l'étude de **Zougaghi** (91), la triade pâleur–splénomégalie–fièvre est retrouvée dans 76,3 % des cas ; sa découverte est très évocatrice du diagnostic de leishmaniose viscérale infantile. L'hépatomégalie est inconstante et constatée dans moins d'une fois sur deux (49,4 %).

Dans notre étude cette triade est présente chez 27 patients soit 77,1% des cas :

La fièvre est présente chez tous les patients. Contrairement à une étude menée par **Khaldi** en Tunisie qui montre que la notion de fièvre n'est pas constante, elle n'a pas été retrouvée dans 6,5 % de cas de même **Besbes** a noté une apyrexie chez 9 % des malades (96).

La pâleur cutanéomuqueuse qui traduit l'anémie est toujours présente, elle est retrouvée chez 100% de nos malades ce qui est similaire à la série de **Singh** (107) et **Lito** (108). Les données des autres études sont variables avec des valeurs

inférieures dans les séries consultées : **Zait** (83) avec 43,6% ; **Idrissi** (95) avec 50% ; **Tamimy** (109) avec 74,3% et **Mikou** (90) avec 89,5%.

La splénomégalie : ce signe est retrouvé chez 77,1% de nos patients (soit 27 cas). On constate dans les autres séries d'étude une variation des pourcentages qui reste dans l'intervalle allant de 90 à 100% des cas (**Balamhitou** avec 92,8% et **Thimou** avec 100%). D'ailleurs une splénomégalie fébrile dans une zone d'endémie est une leishmaniose viscérale jusqu'à preuve du contraire.

L'hépatomégalie : est un signe inconstant. Elle est rencontrée chez 10 malades de notre série soit 20% des cas, ce qui concorde avec les résultats publiés dans l'étude **El Ouardi** (101) avec 25.8% des cas. Les autres études réalisées au Maroc donnent des résultats qui dépassent nos chiffres avec 38% pour **Balamhitou** (23) à Tétouan ; 49,4 % pour **Idrissi** (95) à Fès ; 56.71% pour **Moufarreh** (110) à Chefchaouen et 60% pour **Thimou** (111) à Rabat. Ces dernières données concordent avec les résultats publiés dans l'étude de **Minodier** (85) en France (63%).

Les adénopathies : La littérature rapporte dans la plupart des cas de faibles pourcentages d'adénopathies. En effet, sur le plan national on note 9% pour **Idrissi** (95) ; 7,6% pour **El Ouardi** (101) ; 12% pour **Thimou** (111) et 14,28% pour **Balamhitou** (23). Par ailleurs, **Besbes** (86) rapporte 16% et **Minodier** (85) 36% . Dans nos dossiers on a trouvé 25,7% des enfants qui ont manifesté des adénopathies.

Le tableau biologique de la leishmaniose viscérale 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 (112). La leucopénie est régulièrement observée (70), avec souvent moins de 2000 leucocytes/mm³, et une neutropénie parfois importante, 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.

Dans notre étude, l'hémogramme a été pratiqué de façon systématique pour tous les malades. On constate que tous les enfants ont présenté une anémie de sévérité variable dont 10 cas souffraient d'une anémie profonde avec une hémoglobine inférieure à 5 g/dl.

Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres séries : **Balamhitou** (23) avec 100% ; **Idrissi** (95) avec 100% ; **Minodier** (85) avec 100%, **El Ouardi** (101) avec 98,4% et **Zougaghi** (91) avec 97,8%.

La confirmation du diagnostic repose sur la mise en évidence du parasite, ou de son ADN, et sur la recherche des traces immunologiques de l'infection, anticorps circulants ou hypersensibilité retardée (70).

Dans notre étude, le diagnostic de certitude a été établi par la sérologie dans 91,4% des cas avec une positivité de 100%.

La réaction d'immunofluorescence indirecte est celle utilisée pour ces patients.

Balamhitou (23), Idrissi (95), Zougaghi (91), Minodier (85), Zait (83) et Besbes (86) ont publié des résultats presque semblables avec une positivité respectivement de 93,54 % ; 91.3% ; 84.6% ; 84% ; 76 % et 96%.

Le médullogramme a été pratiqué chez 3 enfants, il a permis de confirmer le diagnostic chez 8,6% des cas.

La thérapeutique de la leishmaniose viscérale est dominée depuis le début du 20^{ème} siècle par les dérivés stibiés (antimonié pentavalents, amphotéricine B), en cure de 28 j à la dose de 20 mg Sb/kg/j, qui demeurent encore de nos jours les médicaments de première intention. Toutefois, au cours de la co-infection leishmania-VIH ou dans le cas de résistance fréquente aux antimoniés (antimoniate de méglumine : GLUCANTIME®, stibogluconate de sodium : PENTOSTAM®) ; l'amphotéricine B tend à s'imposer en première intention. Une seule cure ne conduit pas toujours à la guérison et demande à être répétée après un temps de repos (70).

Dans notre étude, le protocole thérapeutique décrit dans la littérature a été respecté, tous les malades ont reçu un traitement à base de GLUCANTIME®, à raison d'une seule injection IM profonde à la dose moyenne de 80mg/kg/j. Cette dose a été atteinte de façon progressive. La durée totale du traitement a été de 2 à 4 semaines en une seule cure.

Besbes (86) a utilisé le même protocole thérapeutique que le notre pour 91,4% de leur patient.

La prévention est un élément clé de la leishmaniose viscérale. En luttant plus efficacement contre la maladie, on réduit à la fois la morbidité et la mortalité. Cette prévention est double, individuelle par l'utilisation de moustiquaire, et collective basée sur le dépistage et le traitement des sujets et chiens malades ainsi que la lutte contre les moustiques par la destruction des foyers humides et la pulvérisation d'insecticides (DDT, HCH ou organophosphorés) (16, 59).

Dans notre étude aucun renseignement n'a été rapporté à propos de la prophylaxie.



Conclusion



IV. CONCLUSION :

La leishmaniose viscérale est une zoonose connue depuis 1913 au Maroc et constitue un réel problème de santé publique de part sa présence et gravité. Elle sévit sous forme endémique dans la région du Nord, constituant un foyer actif de la maladie. Cela est relié à la richesse en insectes vecteurs et en réservoir canin (le chien) avec l'absence d'un vaccin.

La déclaration de cette affection est obligatoire dans le but d'obtenir une cartographie de la répartition de l'endémie, de surveiller de façon documentée les foyers habituels et d'alerter en cas de foyer émergent.

Cette étude rétrospective sur la leishmaniose viscérale infantile effectuée à l'hôpital Saniat Rmel de Tétouan a concerné 35 cas confirmés durant une période de 4 ans, entre 2013 et 2016 inclus, montre que l'incidence de la leishmaniose viscérale infantile dans la province est de 0,27% avec une fréquence moyenne de 9 cas /an.

L'analyse a permis de déduire les constatations suivantes :

- La leishmaniose viscérale prédomine durant le printemps période où le phlébotome est actif.
- Cette affection touche électivement les enfants en bas âge, de sexe masculin et provenant de milieux défavorisés.
- La splénomégalie, la fièvre et la pâleur constitue la triade classique des atteints de la LVI dans 77,1 % des cas.

- Une splénomégalie fébrile dans une région endémique est une leishmaniose viscérale, jusqu'à preuve du contraire.
- L'hépatomégalie et les adénopathies sont rarement retrouvées.
- L'anémie est présente chez tous les malades.
- La confirmation diagnostique est apportée par la positivité de la sérologie leishmanienne et/ou par la présence de corps de leishmanie dans le prélèvement de la moelle osseuse obtenu par ponction de la crête iliaque et colorés au MGG.
- Les antimoniés pentavalents (GLUCANTIME®) restent le traitement de première intention dans le bassin méditerranéen. Tous les malades ont été traités par la Glucantime en cure unique avec une dose pleine de 80 mg/Kg/Jour pendant 2 à 4 semaines.



Résumé



Résumé

Titre : La leishmaniose viscérale infantile au centre hospitalier provincial de Tétouan à propos de 35 cas

Auteur : Nihad TAKHRIFA

Rapporteur : Pr Sakina El HAMZAOUI

Mots-clés : *Leishmania infantum*, Phlébotome, Enfant, Endémie locale, Glucantime

La leishmaniose viscérale infantile est une parasitose due à un protozoaire flagellé du genre *leishmania infantum*. Elle est transmise par la piqûre d'un insecte : phlébotome et touche essentiellement les petits enfants issus de milieux défavorisés.

Le but de ce travail est d'analyser les différents aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de la leishmaniose viscérale à travers une série de 35 cas colligés au niveau du service de pédiatrie de l'hôpital Saniat Rmel de Tétouan sur une période de 4ans depuis 2013 jusqu'au 2016.

L'incidence de cette affection dans notre étude est de 0,27% avec une prédominance d'atteinte au printemps.

L'âge moyen des patients est de 3,1 avec un sex ratio de 2,5 en faveur du sexe masculin. La majorité des malades provient des régions de Chefchaouen, Ouazzane et Tétouan, avec un niveau socio-économique bas.

Sur le plan clinique, le diagnostic est facile devant une splénomégalie fébrile et une pâleur cutanéo muqueuse.

Sur le plan hématologique, une anémie est retrouvée chez tous nos patients, dont 10 cas souffraient d'une anémie profonde.

La certitude diagnostique est fournie par la sérologie chez 91,4% des cas, ou par le médullogramme chez 8,6% des cas.

Tous les malades ont reçu un traitement à base de Glucantime® à raison d'une injection en IM profonde à la dose de 80 mg/Kg/jour.

Nous avons prouvé statistiquement que l'âge, le sexe, la saison et l'origine géographique influent de façon significative sur la forme de la leishmaniose.

La gravité et l'impact social et économique de cette affection exigent un renforcement des mesures préventives et de sensibilisation de la population en milieu rural.

Summary

Title : Infantile visceral leishmaniasis at the provincial hospital of Tetouan on 35 cases

Author : Nihad TAKHRIFA

Reporter : Pr. Sakina El HAMZAOU

Key words : *Leishmania infantum*, Phlébotome, Child, Local endemic, Glucantime

Infantile visceral leishmaniasis is a parasitic disease caused by flagellate protozoan of *leishmania infantum*, which is transmitted by the bite of a sand flies of the genus *phlebotomy* and affect toddlers from poor backgrounds.

The purpose of this work is to analyze the different epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of visceral leishmaniasis through a series of 35 cases collected at the pediatric department of Saniat Rmel, the provincial hospital of Tetouan over a period of four years, from 2013 through 2016 included.

The incidence of this disease in our study is 0.27% with a predominance of damage in spring.

The average age of patients was 3,1 with a sex ratio of 2.5 in favour of males. Most patients come from the regions of Chefchaouen, Ouazzane and Tetouan, from families with low to very low socioeconomic level.

The clinical diagnosis is feasible with these symptoms: splenomegaly, fever and paleness.

As for the hematological diagnosis, anaemia was found in all the patients, ten of them suffered from severe anaemia.

The diagnostic certainty is provided by the Leishmanian serology in 91.4% of the cases, or by the medullogram in 8.6% of the cases.

All patients received a treatment based on N-methylglucamine (Glucantime) due to a single injection in deep muscle, at a dose of 80 mg / Kg /day.

We have statistically proven that age, gender, season, and geographic origin significantly affect the form of leishmaniasis

The severity and the social and economic impact of this parasitosis requires a strengthening of preventive measures and a raising of public awareness.

الملخص

العنوان: داء الليشمانيات الحشوية عند الطفل بالمستشفى الإقليمي بتطوان بصدد خمسة و ثلاثون حالة

من طرف: نهاد التخريفة

المشرف: الأستاذة سكيمة الحمزاوي

الكلمات الأساسية: ليشمانيا انفانطوم، ذبابة الرمل، الطفل، توطن محلي، كليكونتيم

الليشمانيات الحشوية عند الطفل هو مرض طفيلي، تتسبب فيه طفيليات من نوع ليشمانيا، و ينتقل هذا المرض عن طريق لسعة حشرة تسمى ذبابة الرمل و يصيب في غالب الحالات الأطفال في سن مبكرة و المنحدرين من بيئة فقيرة.

الغرض من هذا العمل هو تحليل مختلف الحالات الوبائية، تشخيصها و كذا علاجها من خلال جمع سلسلة من 35 حالة في مصلحة طب الأطفال بمستشفى سانية الرمل بتطوان على مدى أربع سنوات إعتبارا من 2013 إلى 2016.

أوضحت هذه الدراسة أن نسبة الإصابة بهذا المرض هي 0,27% ؛ كما تبين أن معظم الحالات تسجل خلال فصل الربيع.

متوسط عمر المرضى هو 3,1 سنة مع نسبة جنسية تعادل 2,5 لصالح الذكور، و معظم المرضى يأتون من منطقة شفشاون، وزان و تطوان، و من عائلات ذوي مستوى إجتماعي و إقتصادي متدني.

التشخيص السريري يكون سهلا أمام الأعراض المتمثلة في تضخم الطحال، الحمى و الشحوب.

على المستوى البيولوجي وجد فقر الدم عند جميع الحالات بدون إستثناء، من بين هذه الحالات عشرة أطفال عانو من فقر الدم الحاد.

بالنسبة للتشخيص، فقد تم تأكيده إما بتحليل المصل عند أغلب الحالات (91,4%)، أو بالفحص المجهرى للنخاع العظمي.

و يستند العلاج بشكل رئيسي على كليكونتيم عن طريق الحقن العضلي بمقدار 80 مغ/كغ في اليوم.

لقد أثبتنا إحصائيا أن العمر، الجنس، الموسم و الأصل الجغرافي يأترون بطريقة واضحة على شكل الليشمانيات.

إن الخطورة و الوقع الإجتماعي و الإقتصادي لمرض الليشمانيات الحشوية يفرض تكثيف الوسائل الوقائية و التحسيسية عند الساكنة خاصة في الوسط القروي □

*Référence
bibliographique*

1. NEJMA S. La leishmaniose viscerale (Epidemiologie et actualite therapeutique 2008.
2. Higel L, Froehlich C, Pages M-P, Dupont D, Collardeau-Frachon S, Dijoud F, et al. Syndrome d'activation macrophagique et auto-immunité cortico-sensible révélateurs d'une leishmaniose viscérale. Archives de Pédiatrie. 2015;22(4):397-400.
3. Faucher B, Piarroux R. [Visceral leishmaniasis: an update]. Rev Med Interne. 2011;32(9):544-51.
4. Desjeux P. Leishmaniasis: current situation and new perspectives. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2004;27(5):305-18.
5. MOUMNI H. Epidémiologie et diagnostic du laboratoire des leishmanioses au CHU de Tlemcen 2014.
6. RHAMIRICH O. Les leishmanioses: actualités thérapeutiques: Faculté de médecine et de pharmacie Rabat; 2012.
7. Iguermia S, Harmouche T, Mikou O, Amarti A, Mernissi F. Leishmaniose cutanéomuqueuse au Maroc, témoin d'un changement dans l'écologie du parasite? Médecine et maladies infectieuses. 2011;41(1):47-8.
8. Marty P. Epidemiologie et diagnostic des leishmanioses viscérales. Médecine et maladies infectieuses. 2005;35:S72-S3.

9. Aguir NE, Toumi A, Loussaïf C, Gorcii M, M'rad S, Brahim HB, et al. La leishmaniose viscérale de l'adulte immunocompétent. A propos de six cas. *Pathologie Biologie*. 2013;61(2):54-8.
10. MAZELET LISSE. La leishmaniose canine dans le bassin méditerranéen Français 2003-2004.
11. BOUSSA S. Epidémiologie des leishmanioses dans la région de Marrakech, Maroc : effet de l'urbanisation sur la répartition spatio-temporelle des Phlébotomes et caractérisation moléculaire de leurs populations: Université Louis Pasteur Strasbourg I 2008.
12. AROUI S. Profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale dans la région du Gharb- Chrarda-Beni hssen: Faculté de médecine et de pharmacie Rabat; 2006.
13. Agoumi A, Rouichi M, Lahrechi T. Mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale humaine au Maroc (1957-1989). *Maroc Médical*. 1991;1(10):5-10.
14. [Available from: <http://www.anat-jg.com/PeritoineIntra/SusMesocolique/Rate/Rate.pdf>.
15. Dedet J, Pratlong F. [Taxonomy of Leishmania and geographical distribution of leishmaniasis]. *Ann Dermatol Venereol*. 2000;127(4):421-4.
16. Carre MC P-N, Horellou M, Gangneux JP. Visceral leishmaniasis : Epidemiology,diagnosis,treatment and prophylaxis. *J Pharm clin*. 2010;29(3):121-48.

17. OMS. série de rapports techniques n°949 (2011). La lutte contre les leishmanioses. Rapport de la réunion du comité OMS d'experts de la lutte contre les leishmaniose ,22-26 mars 2010, Genève (Suisse). Genève : éditions de l'OMS.
18. CVBD. Canine vector-borne diseases. www.cvbd.org.
19. Tamimy H. La leishmaniose viscérale infantile (A propos de 73 cas): Thèse de Doctorat en Médecine. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Fès, Maroc. 142p; 2011.
20. Killick-Kendrick R. The life-cycle of Leishmania in the sandfly with special reference to the form infective to the vertebrate host. Ann Parasitol Hum Comp. 1990;65 Suppl 1:37-42.
21. Euzeby J. Leishmanioses : histoire naturelle. Médecine et armées. 1994;22(1): 11-4.
22. Dedet. JP. Les leishmanioses. Editions AUPELF-UREFF, Ellipses, Paris. 1999:249 p
23. BALAMHITOU A. La leishmaniose viscérale infantile à l'hôpital provincial de Tétouan, à propos de 42 cas 2013.
24. MARIE. G. Etude de la perception du vaccin contre la leishmaniose par les vétérinaires et les propriétaires de chiens en zone d'enzootie sur le territoire de France métropolitaine: Université Paul-Sabatier de Toulouse; 2013.

25. Paltrinieri S, Solano-Gallego L, Fondati A, Lubas G, Gradoni L, Castagnaro M, et al. Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2010;236(11):1184-91.
26. Ilhem S. Contribution à l'étude de la biodiversité des Phlébotomes (Diptera: Psychodidae) dans la région de Constantine.
27. MORENO.E. Les insectes et acariens hématophages : Les phlébotomes (Genre *Phlebotomus*).
28. RGUIOUI I. Epidémiologie de la leishmaniose cutanée dans la province de Séfrou 2016.
29. GARNOTEL.E. Epidémiologie et prophylaxie des Leishmanioses (clinique, diagnostic, traitement).
30. COLANGE H. Contribution à l'étude du repas sanguin du phlébotomus perniciosus 2011.
31. Kafetzis DA, Maltezou HC. Visceral leishmaniasis in paediatrics. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15(3):289-94.
32. Khalil EA, Zijlstra EE, Kager PA, El Hassan AM. Epidemiology and clinical manifestations of *Leishmania donovani* infection in two villages in an endemic area in eastern Sudan. *Trop Med Int Health*. 2002;7(1):35-44.
33. OMS. Les leishmanioses et les co-infections leishmania/VIH. Aide mémoire OMS N°116. 2000.

34. Dedet JP. Les leishmanioses. EMC Maladies infectieuses. 2001;8094(10):8.
35. BOUAZAOU N. Leishmaniose viscérale ou KALA-AZAR, maladies infectieuses du nouveau né, du nourrisson et de l'enfant. P.
36. MAHJOUR.J, LAAMRANI IDRISSE, LYAGOUBI.M. Ministère de la santé, lutte contre les Leishmanioses, guide des activités 1997:31-43
37. Dedet JP. [Leishmaniasis: update]. Presse Med. 2000;29(18):1019-26.
38. <https://fr.slideshare.net/riadhhammedi9/leishmanioses> [
39. DEDET J. Répartition géographique des leishmanioses. . Encycl Méd Maladies infectieuses 2001;31(2): 178-83.
40. den Boer M, Argaw D, Jannin J, Alvar J. Leishmaniasis impact and treatment access. Clin Microbiol Infect. 2011;17(10):1471-7.
41. MARTY P. Epidémiologie et diagnostic des leishmanioses viscérales. Médecine et maladies infectieuses 2005;35:72-3.
42. Essabbah Aguir N TA, Loussaïf C, Gorcii M, M'rad S, Ben Brahim H et al. La leishmaniose viscérale de l'adulte immunocompétent : à propos de six cas. Pathologie Biologie. 2013;61(2):54-8

43. Aoun K KC, Bouratbine A, Ben Romdhane N, Kaaroud H, Ben Maïz H et al. Aspects épidémiologiques et cliniques de la leishmaniose viscérale de l'adulte en Tunisie. *Med Mal Infect.* 2002;32(7):387-92.
44. Abdelmoula MS. MZ, Amri F., Tebib N., Benturkia H. et al. La leishmaniose viscérale chez l'enfant à propos de 232 cas observations. *Maghreb médical.* 2003;365:40-2
45. Dereure J. PF, Lanotte G., Rioux J-A. . la leishmaniose viscérale autochtone au Maroc miridional col int CNRS/INSERM. 1987:37-225
46. Guessous-Idrissi N. RM, Bichichi M. Actualités sur le diagnostic des leishmanioses. *Revue marocaine de médecine et santé.* 1996;18: 49-63
47. Hailu A, Musa AM, Royce C, Wasunna M. Visceral leishmaniasis: new health tools are needed. *PLoS Medicine.* 2005;2(7):e211.
48. JOCHIM RC TC. Leishmania commandeers the host inflammatory response through neutrophils. *Trends Parasitol* ;2009, 25 :145-7.
49. DESJEUX P AL. Leishmania/HIV co-infection: epidemiology in Europe. *Ann Trop Med Parasitol.* 2003;97(suppl.1):S3-15.
50. Dedet JP. Leishmanies, Leishmanioses : biologie, clinique, thérapie. . Paris,maladies infectieuses, 8-506-A-10. 2009.
51. Lagardere B, Chevallier B, Cheriet R. [Kala-azar]. *Ann Pediatr (Paris).* 1992;39(3):350-995.

52. Kallel K, Ammari L, Kaouech E, Belhadj S, Anane S, Kilani B, et al. Portage asymptomatique de *Leishmania infantum* chez des malades tunisiens infectés par le VIH. *Pathologie Biologie*. 2007;55(10):521-4.
53. IDRISSE L, AL. Ministère de la santé, lutte contre les leishmanioses. Guide des activités. 2010.
54. Cabas D , Danis M , Guiguen C , Richard-Lenoble D, Botterel F, M. M, et al. Leishmanioses. *Parasitologie et mycoses des régions tempérées et tropicales*. 2007;78-86
55. Belhadj S, Hicheri-Helali J, Kallel K, Kaouech E, Abaza H, Toumi NEH, et al. Place de la culture dans le diagnostic parasitologique des leishmanioses viscérales et cutanées: expérience tunisienne. *Revue Française des Laboratoires*. 2005;2005(369):41-5.
56. Adnaoui M, Maanouni A, Kerkeb O, Berbich A. Étude de la leishmaniose viscérale de l'adulte (à propos de 3 observations). *Maroc Med*. 1986;9:430-6.
57. Ilhem D-M. ETUDE DES LEISHMANIOSES DIAGNOSTIQUEES AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE Ben Baddis DE CONSTANTINE: Université Claude-Bernard-Lyon1; 2007.
58. Chouihi E., Al. La culture sur milieu NNN dans le diagnostic biologique de leishmaniose. *Pathologie Biologie* 2009;57(41):219-24.

59. Lakhdar Idrissi M, El Ouardi M, Atmani S, Elarqam L, Bouharrou A, M. H. La leishmaniose viscérale infantile : à propos de 209 cas. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2007 20:136–41
60. Hassani MA, Lahlou H, Alami M, Baba AF, el Youssfi G, Ismaili L, et al. 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*. 2011;2011(429):55-60.
61. Legardere B., Chevallie B., R. C. kala-azar. *EMC Pédiatrie* 4-350-b-1995,5p
62. Harrat Z, Al. AKe. La leishmaniose viscérale en Algérie : Recensement des de leishmaniose viscérale (Période 1985-1990). *Bulletin de la société de pathologie exotique*. 1992(85):296-301
63. Sundar S, Rai M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(5):951-8.
64. Colmenares D, Coll. Me. Detection of 72-75KD fractions of leishmania antigen in urine of patients with visceral Leshmaniasis. Short report *Am J Trop Med Hyg*.52:427-8.
65. Islam MZ, Itoh M, Mirza R, Ahmed I, Ekram AR, Sarder AH, et al. Direct agglutination test with urine samples for the diagnosis of visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;70(1):78-82.

66. Attar ZJ, Chance ML, el-Safi S, Carney J, Azazy A, El-Hadi M, et al. Latex agglutination test for the detection of urinary antigens in visceral leishmaniasis. *Acta Trop.* 2001;78(1):11-6.
67. Izri MA, Deniau M, Briere C, Rivollet D, Petithory JC, Houin R, et al. Leishmaniasis in AIDS patients: results of leukocytoconcentration, a fast biological method of diagnosis. *Bull World Health Organ.* 1996;74(1):91-3.
68. Minodier P, Jurquet A-L, Noël G, Uters M, Laporte R, Garnier J-M. Le traitement des leishmanioses. *Archives de pédiatrie.* 2010;17(6):838-9.
69. Minodier P, Faraut-Gambarelli F, Piarroux R, Gire C, Garnier J, Dumon H. Traitement de la leishmaniose viscérale infantile. *Archives de pédiatrie.* 1999;6(1):59-66.
70. Dedet J. Leishmanies, leishmanioses. Biologie, clinique et thérapeutique. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.* 2001;8:506-10.
71. Rosenthal E, Marty P. Actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne. *La Revue de médecine interne.* 2009;30:S24-S8.
72. Gangneux J. Traitement de la leishmaniose viscérale: modalités récentes. *La presse médicale.* 1999;28(37):2057-66.
73. Minodier P, Robert S, Retornaz K, Garnier J. Leishmaniose viscérale infantile: nouvelles thérapeutiques. *Archives de pédiatrie.* 2003;10:s550-s6.

74. Desjeux P. Options thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale. Médecine et maladies infectieuses. 2005;35:S74-S6.
75. Janvier F, Morillon M, Oliaro P. Leishmaniose viscérale: efficacité clinique et résistances aux différentes molécules. Médecine tropicale. 2008;68(1):89-101.
76. HUGNET C, LEMESRE J-L, PAPIEROK G, BOURDOISEAU G. Résultats de la vaccination contre la leishmaniose canine (*Leishmania infantum*) en zone d'enzootie. 2006.
77. MINODIER P JAL, NOEL G, UTERS M, LAPORTE R, GARNIER J M. . Le traitement des leishmanioses. Archives de Pédiatrie. 2010;17:838 -9.
78. MARTY P. Epidemiologie et diagnostic des leishmanioses viscérales. Médecine et maladies infectieuses. 2005;35(S2):72-3.
79. DIRECTION DE L'EPIDEMIOLOGIE ET DE LUTTE CONTRE LES MALADIES DU MINISTERE DE LA SANTE.
80. Guessous-Idrissi N, Riyad M, Chiheb S. Les leishmanioses au Maroc: actualités épidémiologiques et diagnostiques. Bulletin de la Société Marocaine des Sciences Médicales. 1996;7:31-5.
81. Guessous-Idrissi N, Hamdani A, Rhalem A, Riyad M, Sahibi H, Dehbi F, et al. Epidemiology of human visceral leishmaniasis in Taounate, a northern province of Morocco. Parasite. 1997;4(2):181-5.

82. Nejjar R, Lemrani M, Malki A, Ibrahimy S, Amarouch H, Benslimane A. Canine leishmaniasis due to *Leishmania infantum* MON-1 in northern Morocco. *Parasite*. 1998;5(4):325-30.
83. Zait H, Ferhani Y, Achir I, Hamrioui B. Étude de 71 cas de leishmaniose viscérale diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger entre 1998 et 2009. *Médecine et maladies infectieuses*. 2012;42(3):119-25.
84. Faucher B, Piarroux R. Actualités sur les leishmanioses viscérales. *La revue de médecine interne*. 2011;32(9):544-51.
85. Minodier P, Garnier J. La leishmaniose viscérale infantile en Provence. *Archives de pédiatrie*. 2000;7:S572-S7.
86. Besbes A, Pousse H, Said MB, Kharrat H, Ghenimi L. Leishmanioses viscérales infantiles du centre tunisien (221 cas). *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1994;24(5):628-34.
87. Hamdaoui A. La leishmaniose viscérale infantile à l'hôpital El Hassani de Nador (à propos de 25 cas). 1992.
88. Lemssahli I. La Leishmaniose Viscérale Infantile : Exprérience de l'hôpital Ibn Al Khatib de Fès, A propos de 58 cas. Thèse de médecine Rabat N°70/1998
89. AOUN K JF, AMRI F, GHRAB J, BOURATBINE A. Actualité épidémiologiques de la leishmaniose viscérale en Tunisie. *Médecine et Maladies infectieuses*. 2009;39:771-6.

90. Mikou N, Balafrej A, Benhamou B, Mikou S, Baroudi A, editors. Leishmaniose viscérale infantile au Maroc: expérience de l'Hôpital d'Enfants de Rabat à propos de soixante-sept cas (1979-1988). Annales de pédiatrie; 1991: Expansion scientifique publications.
91. Zougaghi L, Moutaj R, Chabaa L, Agoumi A. Leishmaniose viscérale infantile: profil épidémiologique, clinique et biologique. À propos de 93 cas. Archives de pédiatrie. 2009;16(11):1513-8.
92. Dedet J, Addadi K. Epidémiologie des leishmanioses en Algérie. Recensement des cas de leishmaniose viscérale entre 1965-1974. Janvier 1976. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique.70:68-74.
93. Badaro R, Falcoff E, Badaro FS, Carvalho EM, Pedral-Sampaio D, Barral A, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. New England Journal of Medicine. 1990;322(1):16-21.
94. Bioud B, Lakhdari N, Boudouaya F, Benarab Z. P461-Profil de la leishmaniose viscérale infantile à Sétif (Algérie). Archives de pédiatrie. 2010;17(6):165.
95. Idrissi ML, El Ouardi M, Atmani S, Elarqam L, Bouharrou A, Hida M. La leishmaniose viscérale infantile: à propos de 209 cas. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2007;20(3-4):136-41.
96. ROUANI S. La leishmaniose viscerale infantile a taza: etude prospective (à l'hopital Ibn Baja) 2009.

97. Tamimy H. Leishmanioses Viscérale Infantile. A propos de 73. Thèse en Médecine N°89 2011 Fès
98. Lemssahli I. La Leishmaniose Viscérale Infantile : Exprérience de l'hôpital Ibn Al Khatib de Fès, A propos de 58 cas. Thèse de médecine Rabat N°70/1998
99. Kamri F. Leishmanioses Viscérale en pédiatrie 5. A propos de 15 cas. Thèse de Médecine Casa. N°241, 2013
100. Mahjoub M, Jrad T, Handous A, Romdhane S. SFRP-P04—Recherche clinique—Leishmaniose viscérale infantile. Archives de Pédiatrie. 2008;15(5):1036.
101. El Ouardi M. Thèse de Médecine : le profil de la leishmaniose viscérale infantile dans le service de pédiatrie de l'hôpital Ibn Al Khatib de Fès entre 1998-2001.
102. Meyerhoff A. US Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. Clinical Infectious Diseases. 1999;28(1):42-8.
103. DEDET P. Les Leishmanioses. Encycl. Méd. Chir. Maladies infectieuses, 8094 A10, 4, 2001, 8p
104. Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. The Lancet. 2005;366(9496):1561-77.
105. Minodier P, Piarroux R, Garnier J-M, Unal D, Perrimond H, Dumon H. Pediatric visceral leishmaniasis in southern France. The Pediatric infectious disease journal. 1998;17(8):701-4.

106. BL H. Leishmaniasis. Lancet 1999; 354:1191–9. .
107. Singh K, Singh R, Parija S, Faridi M, Bhatta N. Clinical and laboratory study of kala-azar in children in Nepal. Journal of tropical pediatrics. 1999;45(2):95-7.
108. Lito G, Davachi F, Sulcebe G, Bregu H, Basha M. Pediatric visceral leishmaniasis in Albania. International journal of infectious diseases. 2002;6(1):66-8.
109. TAMIMY H. LA LEISHMANIOSE VISCERALE INFANTILE (A propos de 73 cas): FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES; 2011.
110. Mounia M. Profil Clinique et Thérapeutique de La Leishmanioses Viscérale Infantile à Chefchaouen à propos de 47cas. Thèse de médecine. Rabat N° M368 /2006. .
111. Thimou A. HM, Erraimi N., Bernoussi Z., Essalmi M., Mouane N., Bennis Bouchta F., Agoumi A.,. La LVI à propos de 40 cas. Maroc médical 1996 tome 19, N°2. 10-13
112. Izri A, Belazzoug S. Diagnostic de laboratoire des leishmanioses rencontrées en Algérie. Revue francophone des laboratoires. 2007;2007(396):3-10.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

**داء الليشمانيات المشوية عند الطفل
بالمستشفى الإقليمي بتطوان
بصدد 35 حالة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة: نهاد التخريفة

المزودة في: 04 شتنبر 1991 بتطوان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: ليشمانيا انفانطوم - ذبابة الرمل - الطفل - توطن محلي - كليكوتتيم.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد: أحمد كاووزي

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء