



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2016

Thèse N° 152

La leishmaniose viscérale infantile

THESE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/06/2016

PAR

M^{me}. Maryem ABOUDOURIB

Née le 17 Décembre 1988 à Settat

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

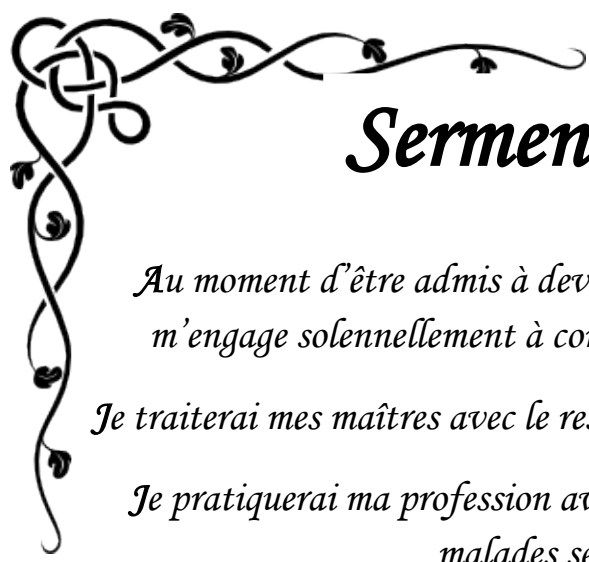
Leishmaniose – Enfant – N Méthyl glucamine – Résistance – Rechute.

JURY

M.	M. SBIHI Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT
M^{me}.	A. BOURREHOUAT Professeur agrégé de Pédiatrie	RAPPORTEUR
M.	R. MOUTAJ Professeur de Parasitologie et Mycologie	} JUGES
M^{me}.	G. DRAISS Professeur agrégé de Pédiatrie	
M^{me}.	J. EL HOUDZI Professeur agrégé de Pédiatrie	

رَبِّ أَوْزَرَ عَنِّي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ

النمل 19



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.

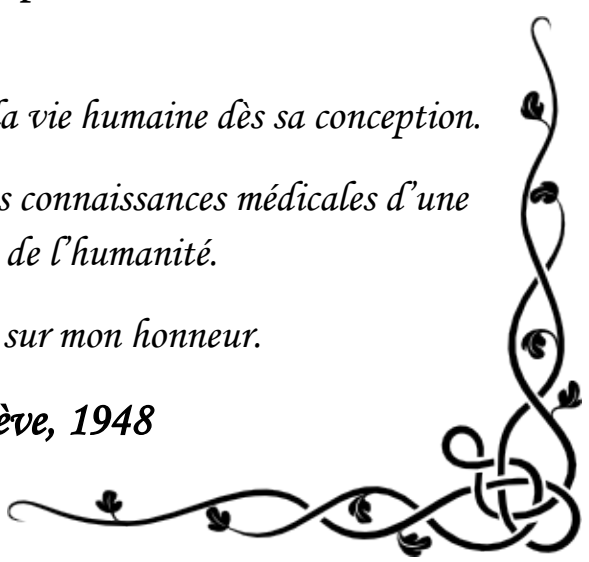
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



LISTE DES

PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr BadieAzzaman MEHADJI
: Pr Abdalheq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr.Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogique

: Pr.EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale

: MrAzzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirumaxillofaciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie-chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique

CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirmaxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KOULALI IDRISI Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie

ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophthalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie A
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgieréparatrice et plastique	MAOULAININE FadlMrabihrabou	Pédiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENJILALI Laila	Médecine interne	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUFID Kamal	Urologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	NARJISS Youssef	Chirurgiegénérale
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Aziz	Chirurgiethoracique	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgiegénérale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique

EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologiecytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Miriame	Rhumatologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro-entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo-phtisiologie

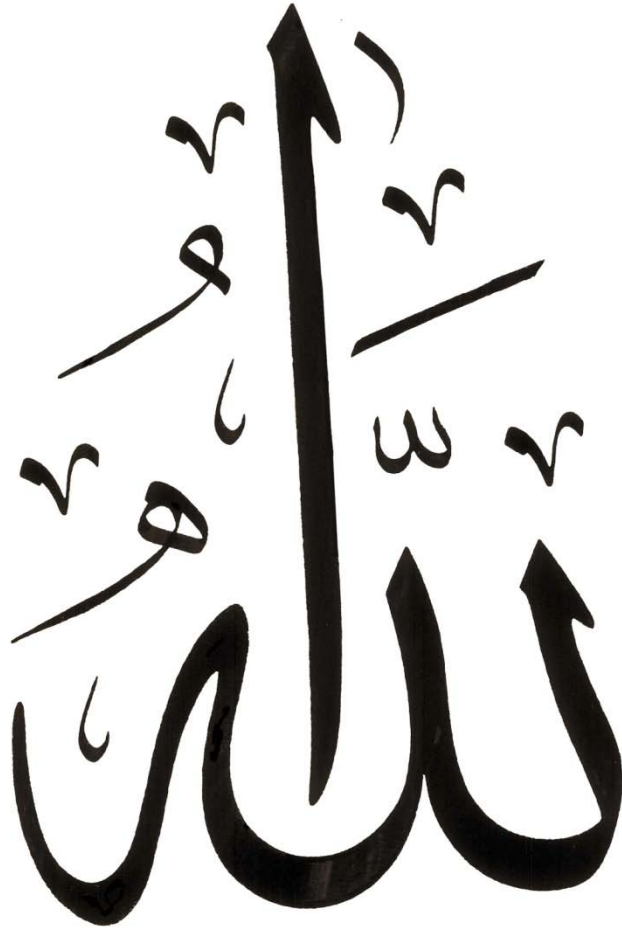
EL AMRANI MoulayDriss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo-phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	MicrobiologieVirologi e	TOURABI Khalid	Chirurgieréparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed	Chirurgiegénérale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	ZIDANE MoulayAbdelfettah	ChirurgieThoracique

DÉDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...
Tous les mots ne sauraient exprimer, la gratitude,
l'amour, le respect et la reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que...*



Je dédie cette thèse



A Allah

*Le Tout Puissant
Qui m'a inspiré
Et m'a guidée dans le bon chemin
Je Lui dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour Sa clémence et Sa miséricorde.*

A mes chers Parents



A ma chère mère Saïda Rafik

Affable, honorable, aimable : 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, à l'âge adulte et même après mon mariage.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon

chemin dans leur vie et leurs études.

Tu as usé de ta santé par tant de sacrifices... j'en suis reconnaissante.

Les mots me manquent pour décrire la formidable mère que tu es.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout

puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Puisse Dieu tout puissant, t'accorder longévité et bonne santé, pour que tu puisses me voir accomplir tous tes rêves.

A mon cher père Hamíd

Mon abri ... mon refuge ... mon école
Tu as fait de moi ce que je suis et je te dois tout.
Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi bien physiques et
moraux à mon égard.
Vous n'avez jamais cessé de m'encourager et de prier pour
moi.
C'est grâce à vos percepts que j'ai appris à compter sur
Moi même.
Ce travail est une occasion pour t'exprimer mon profond
amour et ma grande gratitude.
Mon formidable Père, tu es un excellent laboureur,
et j'espère être une récolte honorable.
Que dieu te garde et te donne longue vie pour que je puisse te combler à
mon tour.

A Mon Cher Mari Brahím

Je ne peux exprimer en quelques mots tout ce que je ressens pour toi. Tu
as toujours été présent à mes côtés, tu m'as encouragé, conseillé et consolé,
tu m'as donné de ton amour, de ta tendresse sans limites. Puisse ce
travail représenter le témoignage de ma reconnaissance, de mon amour
éternel et de ma considération.
Merci au bon Dieu qui a croisé nos chemins. Merci pour ton amour, ta
tendresse, ton soutien, ta présence, ta bonté...Tu es ma source, puisse Dieu
ne jamais la tarir.

A la mémoire de mon cher frère Zakaría

Cher frère, Cela fait un bon moment que tu n'es plus parmi nous, mais en
aucun instant je t'ai oublié. J'espère qu'à travers cette thèse je pourrai
honorer ta mémoire. Que ton âme repose en paix. Que Dieu tout puissant
t'accorde sa clémence et sa miséricorde

A mes chers frères Abderrahman et abdellah

Mes petits frères, si vous saviez a quel point je suis fière de vous. Vous voir est toujours un vrai bonheur... Vous m'êtes indispensables.

A ma chère adorable sœur Imane

Avec toute mon affection, je TE souhaite tout le bonheur du monde et beaucoup de réussite. Trouves dans ce travail, mon estime, et grand mon amour. Que Dieu te procure bonheur, santé et grand succès.

A la mémoire de mon grand père Brík, et ma grand-mère Tamou

*Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon cœur,
je vous dédie aujourd'hui ma réussite.
Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.*

A mon grand père Lehzen, et ma grand-mère Fadma

*Vos prières et vos encouragements ont été pour moi
un grand soutien moral.
Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

A mes tantes et oncles, cousins et cousines

Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et de longue vie. Que dieu vous garde et vous préserve.

A ma belle mère khaltí Lekbíra

Vous avez fait de votre fils un époux parfait et exemplaire. Je suis en paix grâce à l'éducation qu'il a reçue de vous. Je prie Dieu le tout puissant de vous accorder santé, bonheur et longue vie ...

A toute la famille ABOUDOURIB, RAFIK ET MADIQ

Avec mes sincères sentiments d'estime et de respect.

A mes très chères Amies

Je ne peux vous citer toutes, car les pages ne le permettraient pas, et je ne peux vous mettre en ordre, car vous m'êtes toutes chères... Avec toute mon affection, je vous souhaite tout le bonheur et toute la réussite dans la vie. Trouvez dans ce travail, mon estime, mon respect et mon amour.

A mes amies et collègues

Votre amitié m'est très précieuse

A tous mes enseignants du primaire, secondaire et de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech.

A toute l'équipe Médicale et paramédicale du Service de Pédiatrie A, Pédiatrie B et de Dermatologie

A tous les médecins dignes de ce nom.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est guère celui du cœur.

REMERCIEMENTS

*A notre Maître et président de Jury Monsieur le Professeur
Mohamed SBIHI Professeur de pédiatrie CHU Mohammed VI*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant la
présidence du jury de notre thèse.*

*C'est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde reconnaissance
pour vos qualités professionnelles et humaines.*

*Vous nous avez montré la signification morale de notre profession.
Veuillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et mon profond
respect.*

*A notre Maître et rapporteur de thèse Mme Professeur Aïcha
BOURREHOUE, Professeur agrégé de Pédiatrie CHU
Mohammed VI*

*Je vous remercie, cher Maître, de la bienveillance que vous m'avez
réservé en m'accordant ce travail. Vous n'avez jamais hésité à me
réserver une large part de votre temps précieux pour me diriger et me
conseiller dans l'élaboration de ce travail.*

*Ma reconnaissance n'a d'égal que mon admiration pour vos qualités
intellectuelles et humaines. Je vous prie, cher maître, de recevoir mes
remerciements renouvelés ainsi que l'assurance de ma très haute et mon
profond respect.*

*A notre Maître et juge de thèse, Professeur Rîdouane
MOUTAJ, Professeur de Parasitologie Mycologie à l'hôpital
Militaire Avicenne , Marrakech.*

*Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous lui avez porté.
Veuillez trouvé dans cet ouvrage le témoignage de notre profonde
reconnaissance et respect.*

*A notre Maître et juge de thèse, Professeur Ghîzlan Draïss,
Professeur agrégé de Pédiatrie CHU Mohammed VI*

*Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand
honneur. Par votre modestie, votre gentillesse, votre disponibilité pour
tout conseil ou avis,*

*Vous m'avez montré au cours de mon passage au service de Pédiatrie A
en tant qu'interne, la signification morale de notre profession.*

*Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail
le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde
reconnaissance.*

*A notre Maître et juge de thèse, Professeur Jamîla El
HOUDZI, Professeur Agrégé de Pédiatrie CHU Mohammed VI*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Cet
honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre
profonde reconnaissance.*

*Nous vous exprimons notre grande admiration pour vos hautes
qualités morales, humaines et professionnelles.*

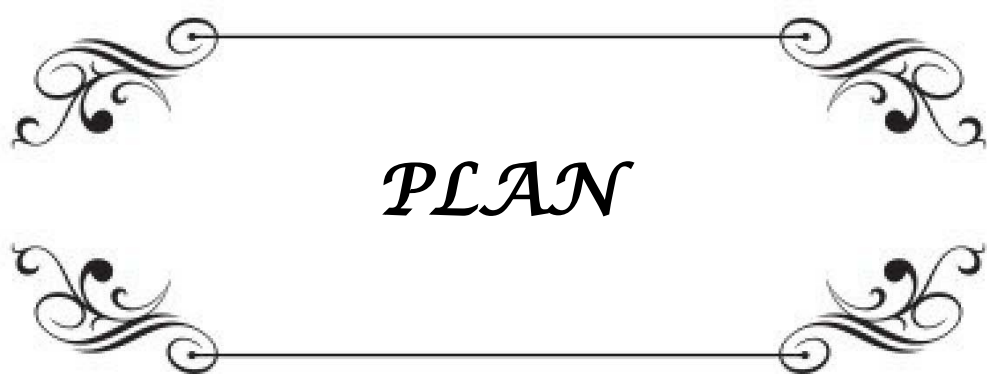
*Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime
et notre profond respect.*

ABBREVIATIONS

Liste des Abréviations

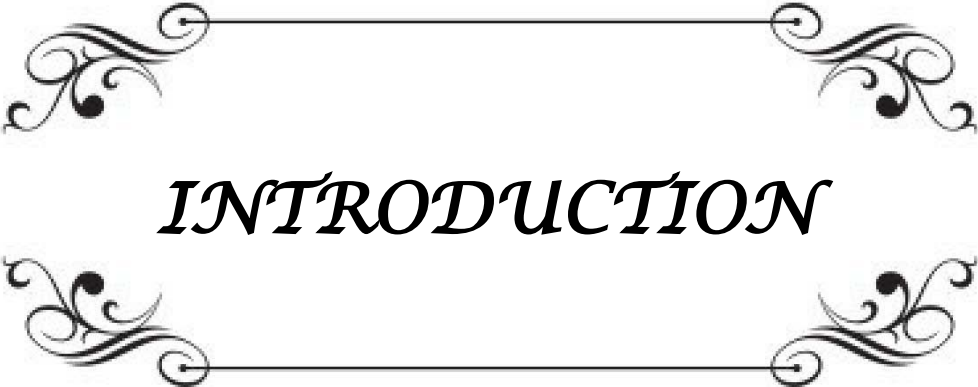
ADP	: Adénopathie
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AEG	:Altération de l'état général
AMG	: Amaigrissement
AmB	: L'amphotéricine B
AMM	: Autorisation de mise au marché
ATB	: Antibiotique
ATP	: Adénosine triphosphate
CG	: Culot globulaire
CHU	: Centre Hospitalier universitaire
CRP	: Protéine C réactive
DPA	: Dérivés pentavalents de l'antimoine
ECG	: Électrocardiogramme
EMC	: Encyclopédie Médicochirurgicale
DAT	: Direct Agglutination Test
HPM	: Hépatomégalie
HAI	: Héma Agglutination indirecte
Ig	: Immunoglobuline
IM	: Intramusculaire
IV	: Intraveineuse
LVI	: Leishmaniose viscérale infantile
LVA	: Leishmaniose viscérale anthroponotique
LVZ	: Leishmaniose viscérale zoonotique
NFS	: Numération Formule sanguine
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PCR	: Polymérase Chaîne Reaction
Pq	: Plaquettes

SAM	: Syndrome d'activation macrophagique
Sbv	: Antimoine Pentavalent
SPM	: Splénomégalie
VIH	: Virus d'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	4
I. Patients :	5
II. Méthodes	5
III. Critères d'inclusion	5
IV. Analyse statistique des données	5
V. Considérations éthiques :	6
RÉSULTATS	7
I. Les données Épidémiologiques :	8
1. La Fréquence :	8
2. L'Age :	10
3. Sexe :	11
4. Origine géographique :	11
5. Niveau socioéconomique :	14
II. Les Données Cliniques :	14
1. Les antécédents :	14
2. Le délai de consultation :	14
3. Motif de consultation :	15
4. L'Etude Clinique :	15
III. Les données biologiques :	16
1. L'Hémogramme :	16
2. Les marqueurs de l'inflammation :	21
3. Le Myélogramme :	22
4. Les sérologies :	22
5. Le bilan Hépatique et le taux de prothrombine :	23
6. La fonction rénale :	23
IV. Le Bilan Radiologique :	23
1. La radiographie de thorax :	23
2. L'Echographie abdominale :	24
V. Les formes cliniques :	24
VI. Prise en charge thérapeutique :	25
1. La durée d'hospitalisation :	25
2. Traitement Spécifique :	25
3. Le traitement adjuvant :	26
4. La surveillance :	27
VII. L'évolution :	28
DISCUSSION	30
I. Généralités	31
II. Epidémiologie :	31
1. La Fréquence de la Leishmaniose viscérale :	31
2. L'Age :	35

3. Le sexe :	36
4. Origine géographique :	37
5. La saison :	39
III. Diagnostic clinique :	39
1. Le délai de consultation :	39
2. Tableau clinique :	40
IV. Diagnostic Paraclinique :	43
1. Bilan d'orientation :	43
2. Bilan de certitude :	47
3. Le reste du bilan :	54
V. Les formes cliniques :	55
1. Les formes asymptomatiques :	55
2. Les formes selon le terrain :	56
3. Les formes viscérales atypiques :	57
4. Les formes compliquées :	59
5. Les formes associées :	62
6. Autres :	62
VI. Prise en charge thérapeutique :	63
1. Le traitement spécifique :	63
2. Le traitement adjuvant :	77
VII. La prophylaxie :	78
1. Prophylaxie individuelle :	79
2. Prophylaxie collective :	79
3. La Vaccination :	80
VIII. L'EVOLUTION :	80
1. Evolution favorable :	81
2. Les rechutes :	81
3. Les complications :	82
4. Mortalité :	82
IX. Programme de lutte contre les leishmanioses :	83
1. Objectifs du Programme :	83
2. Population cible :	84
3. Stratégie et activités développées par le programme :	84
4. Principaux indicateurs :	84
CONCLUSION :	85
ANNEXES :	87
RÉSUMÉ :	102
BIBLIOGRAPHIE :	106



INTRODUCTION

La Leishmaniose Viscérale appelée également Kala Azar, est une affection parasitaire due à la multiplication dans le système réticulo-histiocytaire d'un protozoaire du genre *Leishmania*. Elle est transmise par la piqûre de phlébotome, et son réservoir est le chien. Elle touche préférentiellement le jeune enfant. C'est une forme grave car mortelle en l'absence de traitement.

La leishmaniose viscérale connaît une large distribution géographique, avec apparition de nouveaux foyers même dans les pays initialement connus indemnes. Elle touche particulièrement le bassin méditerranéen et le Maghreb, et son incidence est croissante : Selon l'Organisation mondiale de la santé, il est estimé que près de 500 000 nouveaux cas de leishmaniose viscérale sont observés par an dans le monde [1].

Au Maroc, La Leishmaniose viscérale infantile constitue un problème de santé public. Elle est classée, depuis 1995, parmi les maladies à déclaration obligatoire. A fin d'éradiquer cette pathologie, un programme de lutte a été établi.

Dans sa forme typique, la leishmaniose viscérale infantile est de diagnostic facile devant la triade classique : anémie, fièvre anarchoïque et splénomégalie, mais les formes atypiques ont actuellement tendance à l'augmentation et sont de diagnostic difficile. Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de corps de leishmanies sur le myélogramme, ou la recherche de traces immunologiques par les sérologies.

Les antimoniés pentavalents restent les médicaments de première ligne de la leishmaniose viscérale. Néanmoins, les formes résistantes sont actuellement de plus en plus fréquentes dans notre contexte, posant un vrai problème de prise en charge.

L'évolution spontanée est fatale, alors qu'avec un traitement précoce et bien mené, habituellement, la guérison est obtenue en quelques jours.

La tendance actuelle à l'augmentation de la fréquence de la maladie, la constatation des formes de plus en plus atypiques et graves, la résistance au traitement par les dérivés de l'antimoine, et la fréquence des cas de rechutes, font de la leishmaniose viscérale infantile, un sujet d'actualité, méritant une attention toute particulière, qu'il convient de rappeler.

Les objectifs de ce travail sont :

- Faire ressortir les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives, des cas de leishmaniose viscérale infantile.
- Mise au point sur les formes résistantes au traitement de première intention, et les cas de rechutes, ainsi que les difficultés de leur prise en charge.

*PATIENTS
ET
MÉTODES*

I. Patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive intéressant les dossiers des enfants hospitalisés pour une leishmaniose viscérale, au sein du service de Pédiatrie B au CHU Mohamed VI de Marrakech, durant la période allant de Janvier 2009 au Décembre 2014.

II. Méthodes :

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des patients, à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe 1), analysant les éléments épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

III. Critères d'inclusion :

Tout patient hospitalisé au service de Pédiatrie B pour un tableau clinique évocateur de Leishmaniose viscérale, ayant des corps de leishmanies au myélogramme et /ou une sérologie positive de leishmaniose.

IV. Analyse statistique des données

Les données ont été saisies et analysées par le logiciel Excel 2010 pour Windows.

V. Considérations éthiques :

Le recueil des données a été effectué avec le respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.



RÉSULTATS

I. Les données Épidémiologiques :

1. La Fréquence :

Notre étude a colligé 62 cas, durant une période de 6 ans allant du mois Janvier 2009 au mois Décembre 2014.

Ce chiffre représente une fréquence de 0,86 % des hospitalisations au sein du service de pédiatrie B durant la période de notre travail.

Le tableau suivant illustre la répartition des cas selon les années d'étude. Le nombre de cas dans notre série varie entre 5 cas par an (enregistrés en 2009 et 2011), et 15 cas par an (enregistrés en 2013 et en 2014).

Tableau I : Répartition des cas de Leishmaniose viscérale infantile enregistrés entre 2009 et 2014

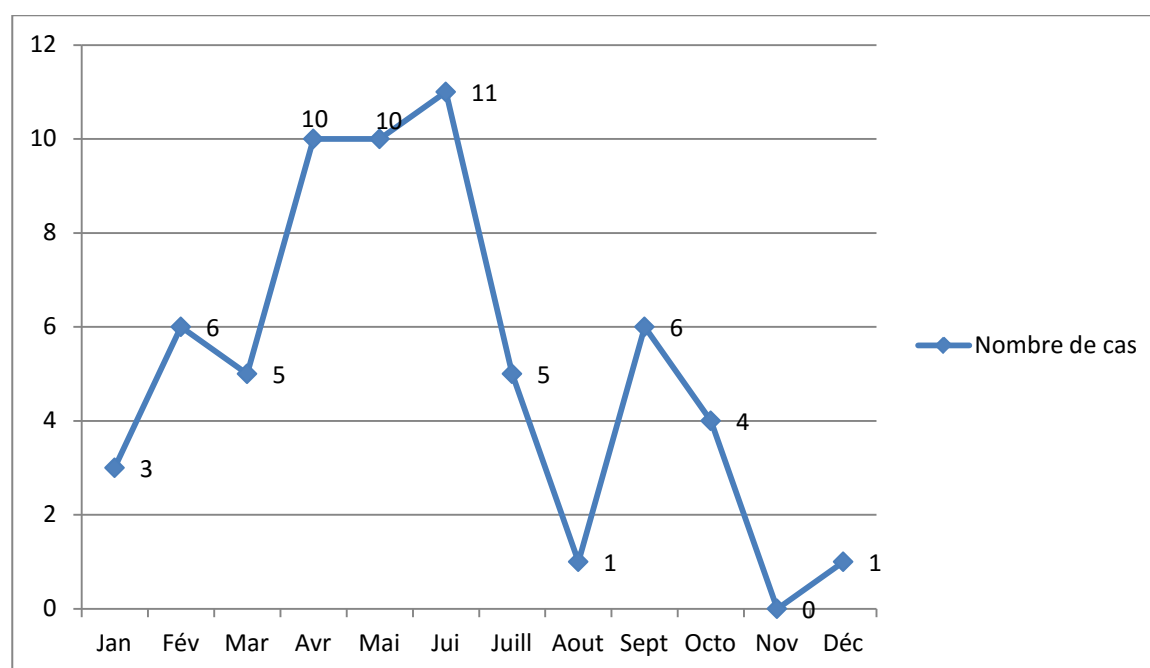
Année	Recrutement annuel au service (cas/an)	Nombre de cas De LVI hospitalisé (cas/an)	Pourcentage par rapport au nombre total d'hospitalisations (%)	Pourcentage par rapport au nombre de cas de LVI recensés dans l'étude (%)
2009	1126	5	0,44	8,06
2010	1107	10	0,90	16,12
2011	1362	5	0,36	8,06
2012	1119	12	1,07	19,35
2013	1340	15	1,11	24,19
2014	1093	15	1,37	24,19
	7147	62	0,86	100

Concernant la répartition des cas selon les mois de l'année : le maximum des cas a été enregistré au mois d'Avril, Mai et juin. (Tableau II et Graphique 1)

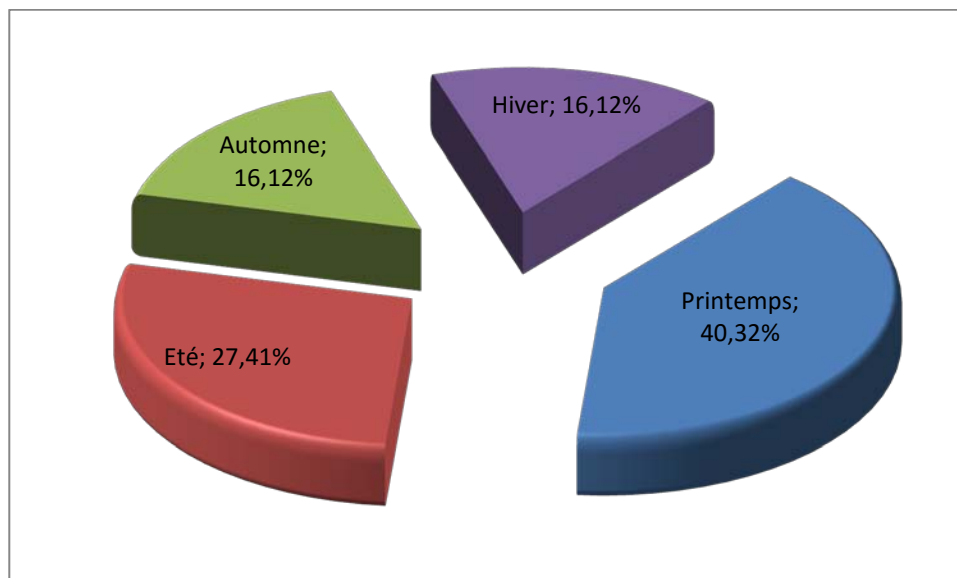
40,32% des cas sont survenus au printemps. (Graphique 2)

Tableau II : Répartition des cas enregistrés selon les mois entre 2009 et 2014

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2009	0	2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
2010	0	0	1	1	3	1	1	0	2	1	0	0
2011	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0
2012	1	0	1	2	2	3	0	1	1	0	0	1
2013	1	2	1	3	4	2	1	0	1	0	0	0
2014	0	2	2	2	0	3	2	0	1	3	0	0
Total	3	6	5	10	10	11	5	1	6	4	0	1
Pourcentage (%)	4,83	9,67	8,06	16,12	16,12	17,74	8,06	1,61	9,67	6,45	0	1,61



Graphique 1 : Répartition des cas selon les mois, entre 2009 et 2014

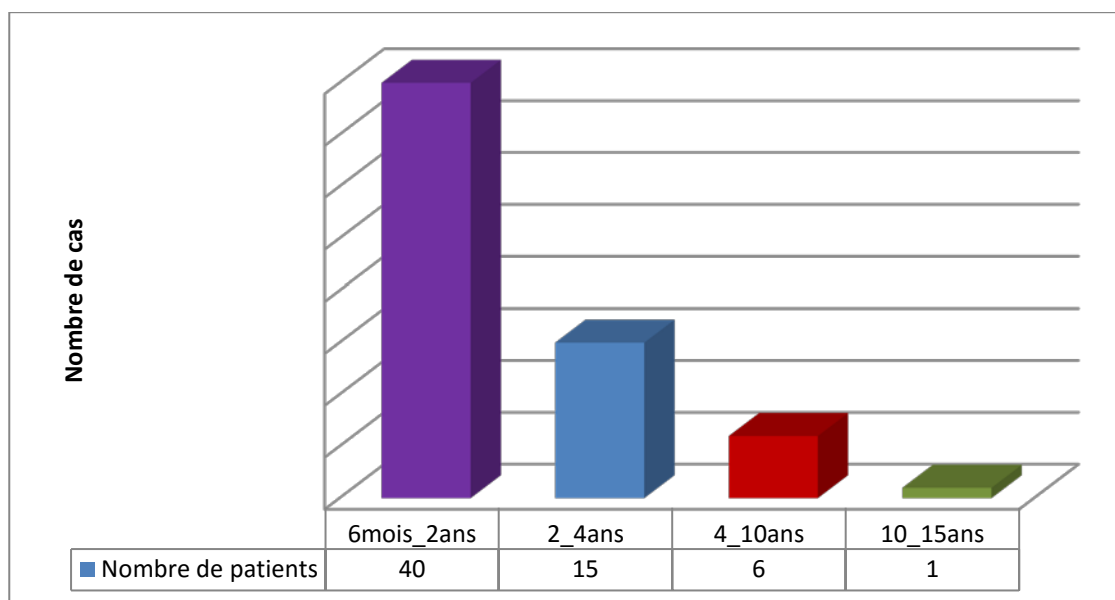


Graphique 2 : Répartition des cas selon les saisons

2. L'Age :

La moyenne d'âge de nos patients était de 2,5ans, avec des extrêmes de 6 mois à 15ans.

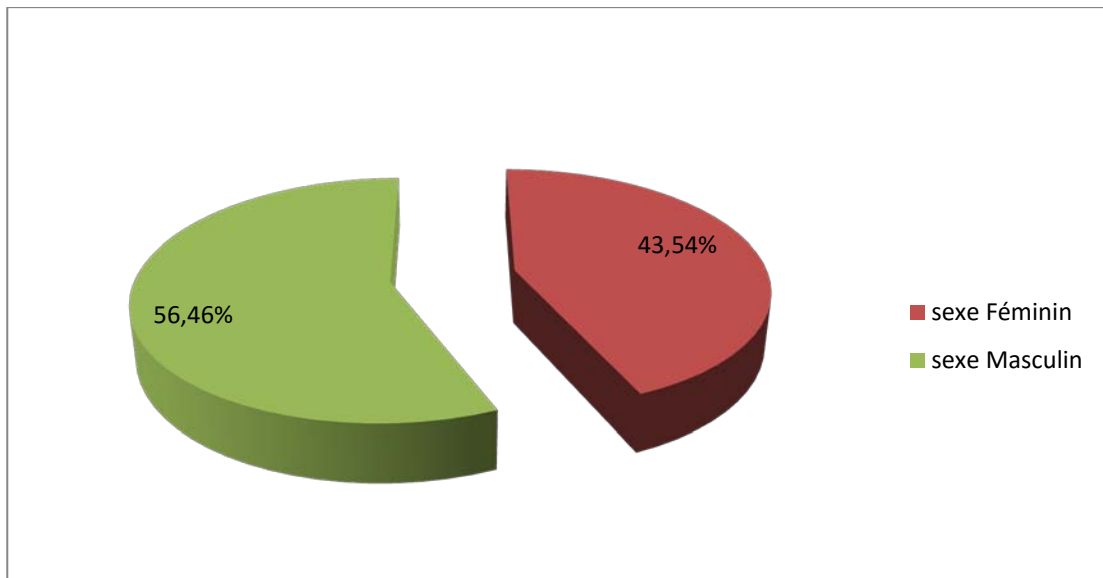
La tranche d'âge la plus touchée était celle de moins de 2ans (graphique 3).



Graphique 3 : Répartition des malades selon les tranches d'âge.

3. Sexe :

Sur l'ensemble des patients on avait noté une prédominance masculine, avec 35 garçons (56,46%) contre 27 filles (43,54%), soit un sex-ratio de 1.29 (graphique 4).



Graphique 4 : Répartition des cas selon le sexe

4. Origine géographique :

- 45,17% du total des patients de notre série était de la région de Marrakech Safi. 37,10% des cas provenaient de la région de Draa Tafilalt : Zagoura (22,58%) et Ouarzazat (14,51%). Alors que 11,29% étaient de la région de Béni Mellal Khénifra, et 6,44% de la région de Souss massa (Figure 1 et Tableau III).

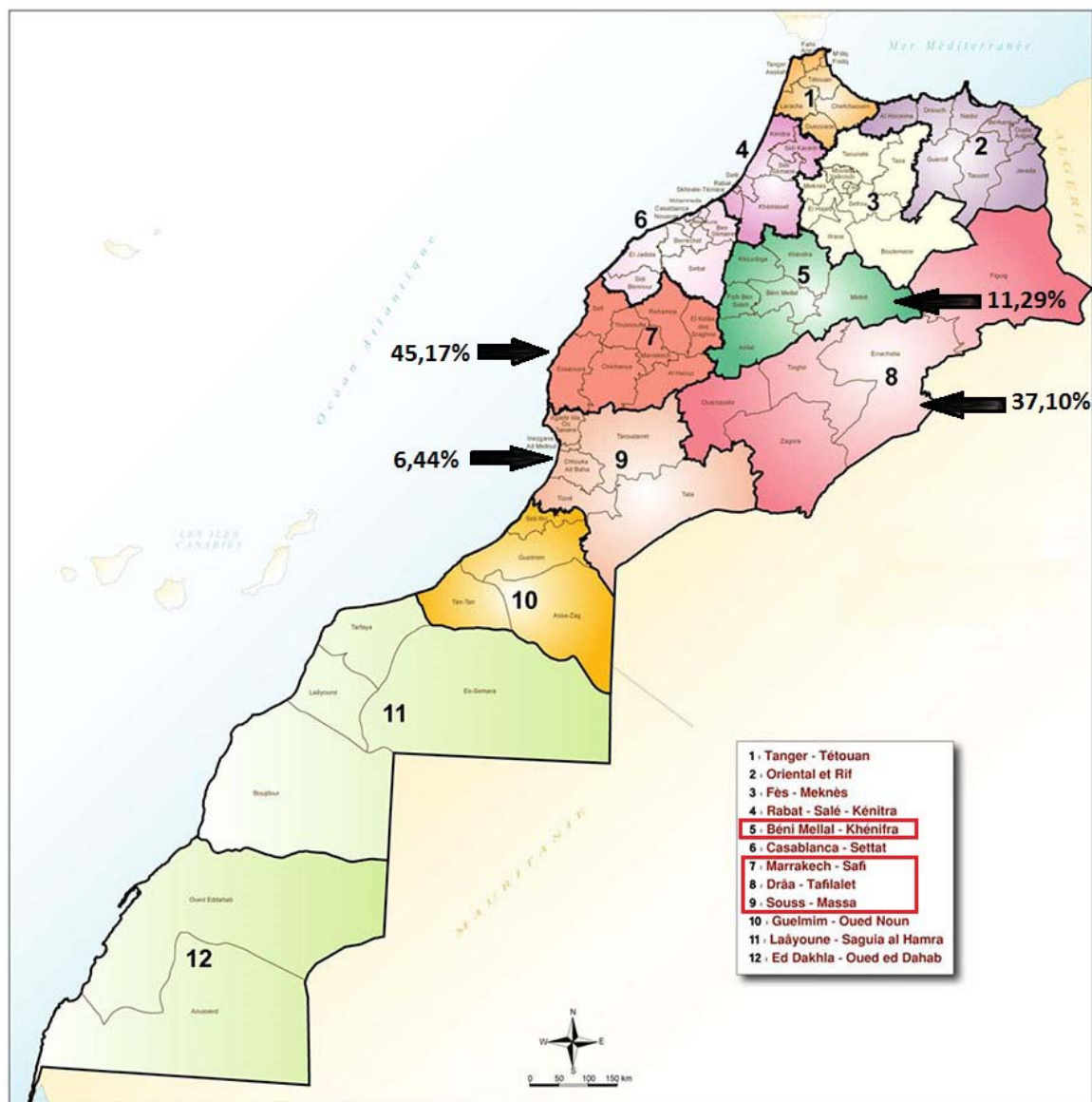


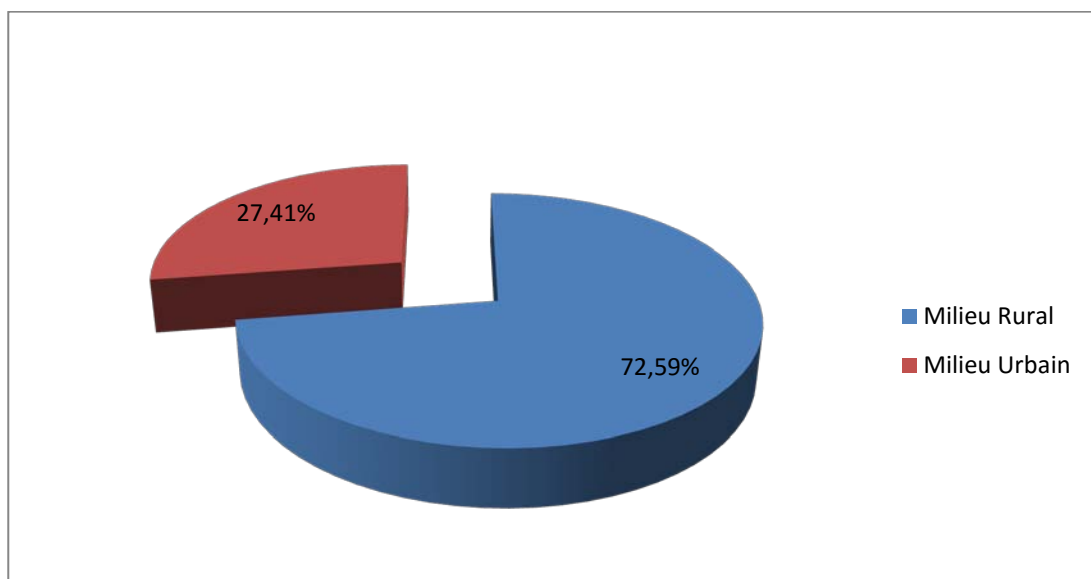
Figure 1 : Répartition des cas de LVI en pourcentage selon les régions de provenance.

Le tableau suivant illustre les régions, la province ou la préfecture de provenance de nos patients.

**Tableau III: Répartitions des cas de LVI selon les régions,
la province ou préfecture de provenance de nos patients.**

Région	Province /Préfecture	Nombre de cas	Pourcentage des cas	
Marrakech Safi	Marrakech	13	20,96%	45,17%
	Safi	3	4,83%	
	Essaouira	4	6,45%	
	Yousseoufia	1	1,61%	
	Chichawa	2	3,22%	
	El Kelaa	5	8,06%	
Draa Tafilalt	Zagora	14	22,58%	37,10%
	Ouarzazat	9	14,51%	
Beni Mellal Khénifra	Béni Mellal	3	4,83%	11,29%
	Azilal	2	3,22%	
	Demnat	2	3,22%	
Souss Massa	Agadir	4	6,44%	6,44%

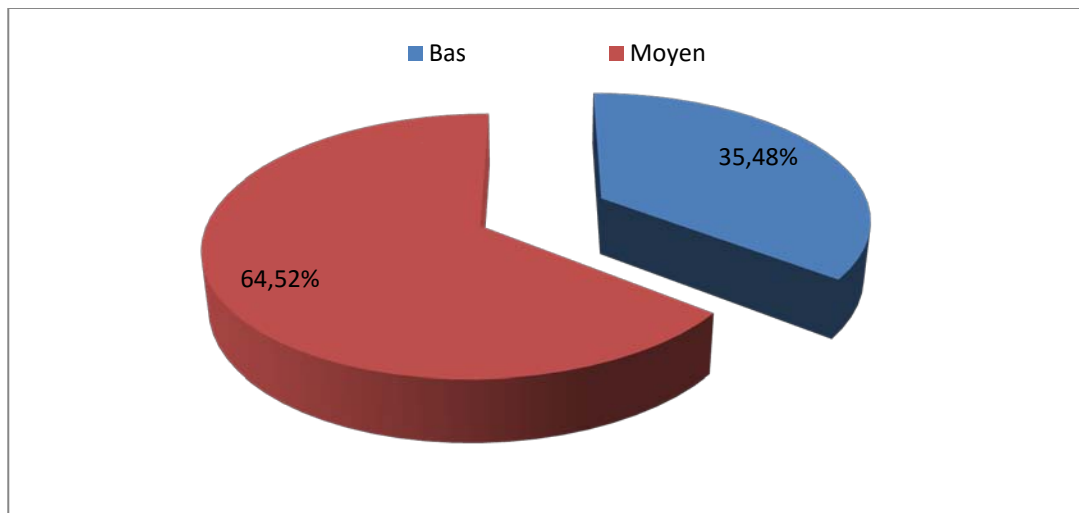
- 72,59% de nos patients étaient d'origine rurale. (Graphique 5)



Graphique 5 : Répartition des cas selon le milieu d'origine.

5. Niveau socioéconomique :

La majorité des nos patients était de bas Niveau Socio-économique avec une fréquence de 64,52% (graphique 6).



Graphique 6 : Répartition des patients selon le niveau socioéconomique

II. Les Données Cliniques :

1. Les antécédents :

Dans notre série on a noté :

- Un cas survenant chez un patient trisomique 21.
- On avait noté chez un patient, un décès dans la fratrie dans un tableau clinique de fièvre prolongée et distension abdominale.

2. Le délai de consultation :

Le délai de consultation après l'apparition des premiers signes de la maladie varie entre 2 semaines et 1 an avec une moyenne de 2,7 mois.

3. Motif de consultation :

Les motifs de consultation étaient représentés essentiellement par la fièvre (59cas), la pâleur (58cas) et la distension abdominale (36 cas).

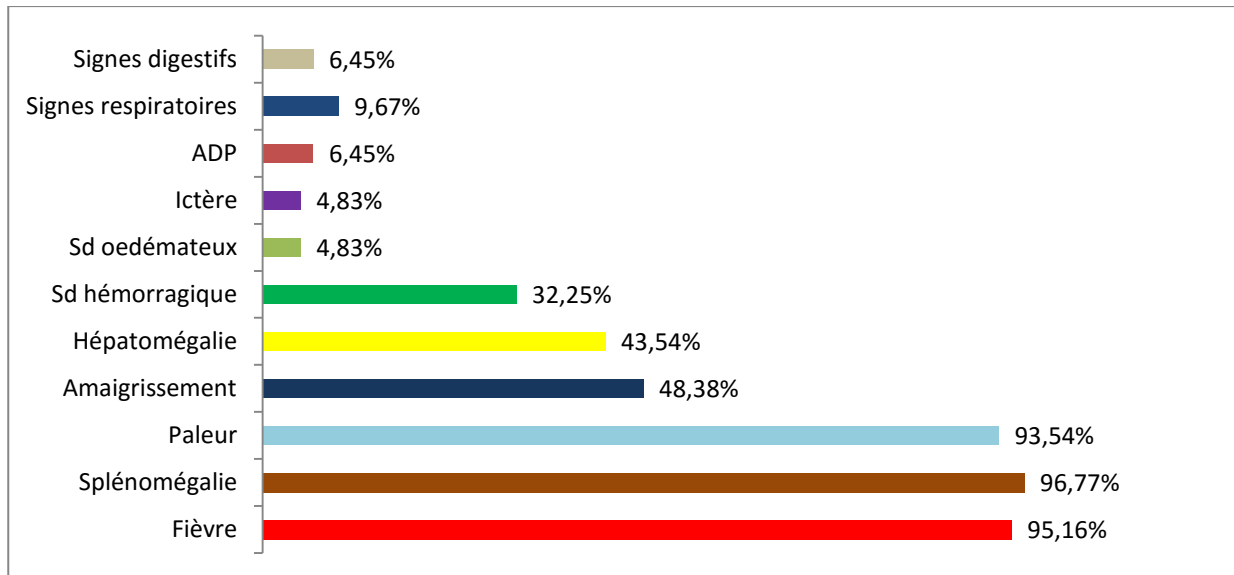
4. Examen Clinique à l'admission :

Les signes cliniques à l'admission sont représentés par :

- La fièvre : de caractère anarchique, a été objectivée à l'admission chez 59 patients (95,16 %).
- La pâleur cutanéomuqueuse d'intensité variable a été constatée chez 58 cas, soit chez 93,54%.
- L'ictère a été objectivé chez 3 enfants de l'étude.
- Un amaigrissement a été noté chez 30 cas. En effet, 48,38% des enfants de l'étude avaient un poids inférieur à moins 2 Déviations standards.
- La splénomégalie : présente chez 60 malades (96,77%), et dépassant l'ombilic dans 53% des malades.
- L'hépatomégalie retrouvée chez 27 cas, soit chez 43,54%, généralement lisse ferme et indolore.
- Les Adénopathies étaient observées chez 4 cas soit 6,45% ne dépassaient pas 1,5cm et étaient de localisation variable, cervicales, sous maxillaires et inguinales.
- Un syndrome hémorragique était noté chez 20 enfants, soit 32,25% des cas, prédominé par l'épistaxis chez 12 cas et le purpura chez 8 enfants. L'hémorragie digestive était présente chez 5 cas, et les gingivorragies chez 1 patient.
- Un syndrome œdémateux était retrouvé chez 3 cas.
- Des signes respiratoires ont été présents chez 6 malades soit 9,67% des cas.
- Des signes digestifs à type de douleurs abdominales étaient notés chez 4 cas soit 6,45%.

La triade classique faite de fièvre, pâleur et splénomégalie est retrouvée chez 57 patients, soit 91,93% des cas.

Le graphique 7 résume les différents signes cliniques à l'admission.



Graphique 7 : Signes cliniques et leurs pourcentages.

III. Les données biologiques :

1. L'Hémogramme :

La numération formule sanguine était pratiquée chez tous nos patients.

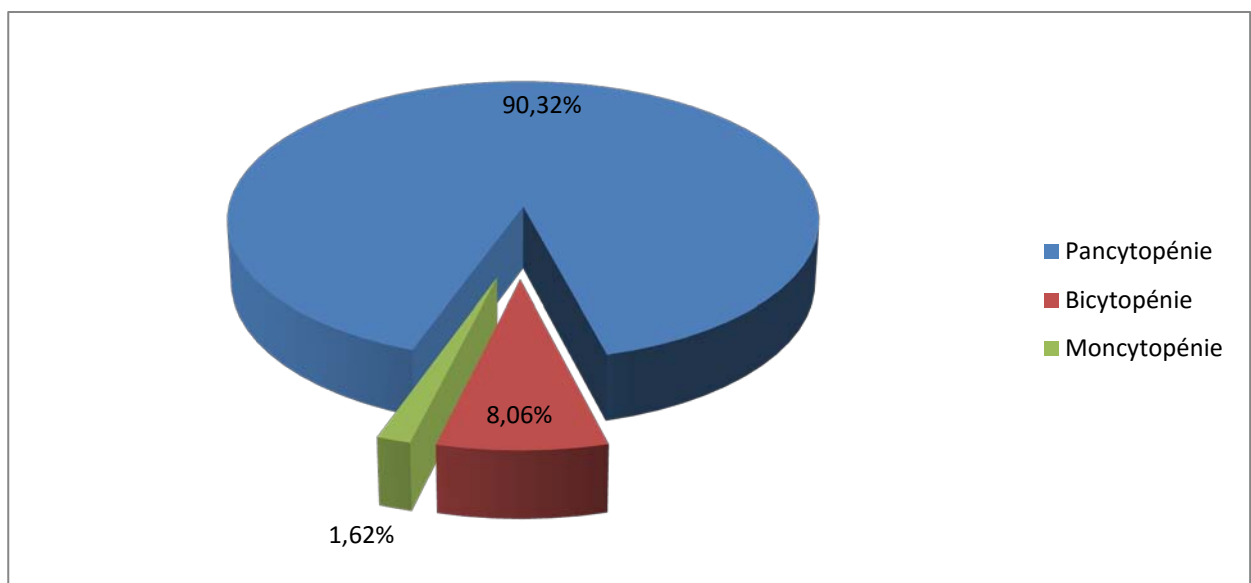
Les résultats sont figurés dans le tableau suivant :

Tableau IV : Les Anomalies de l'Hémogramme

NFS	Nombre de cas	Pourcentage
Anémie	62	100%
Thrombopénie	60	96,77%
Leucopénie	43	69,35%
Neutropénie	56	90,32%

- ✓ 56 cas ont présenté une pancytopénie, soit 90,32% des enfants de l'étude.
- ✓ Une bicytopénie a été constatée chez 5 cas soit 8,06% des cas :
 - Une anémie associée à une thrombopénie chez 4 cas
 - Une anémie et une leucopénie chez 1 seul cas
- ✓ 1 cas a présenté seulement une anémie.
- ✓ Aucun hémogramme normal n'a été trouvé.

Ces différentes anomalies sont représentées dans le graphique 8 :



Graphique 8 : les différentes anomalies de l'hémogramme

1.1. L'Anémie :

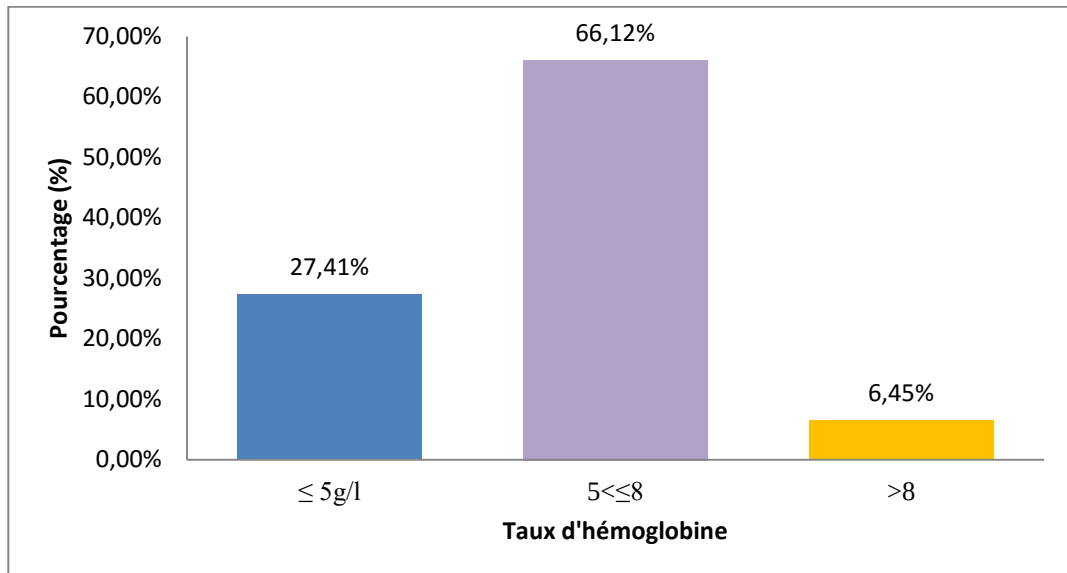
L'anémie était présente chez tous nos malades.

Parmi ces 62 cas :

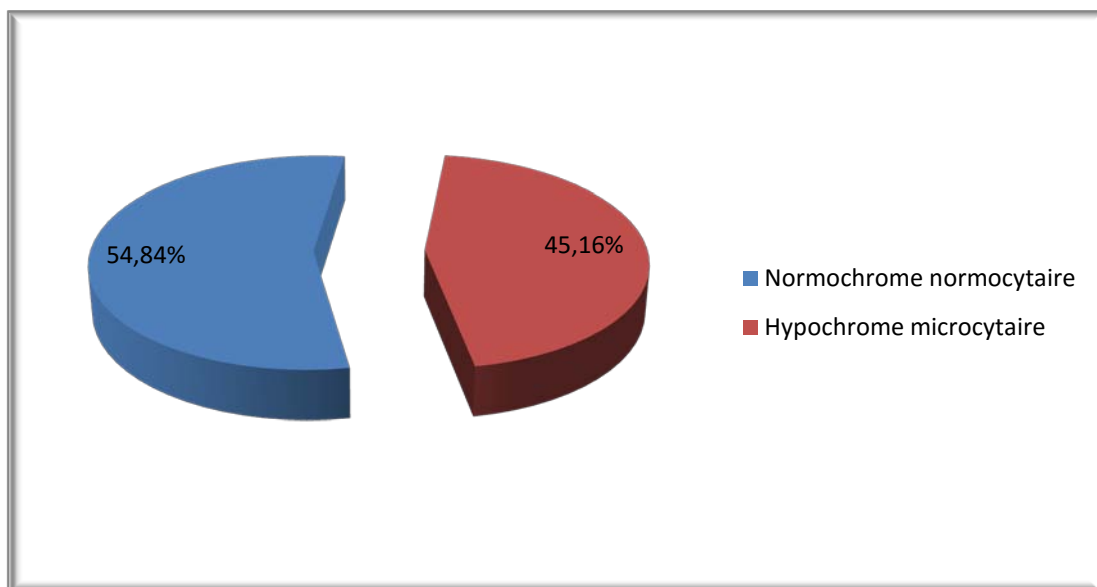
- ✓ 17 enfants ont présenté une anémie profonde avec un taux d'Hémoglobine inférieur à 5 g/dl.
- ✓ 41 patients ont eu un taux d'hémoglobine compris entre 5 et 8g/dl.

- ✓ Seulement 4 malades ont eu un taux d'Hémoglobine supérieur à 8 g/dl mais toujours inférieur à la valeur normale. (Graphique 9)

L'anémie était normochrome normocytaire dans 54,84% des cas, hypochrome microcytaire dans 45,16% des cas. (Graphique 10).



Graphique 9 : Taux d'hémoglobine chez les patients de la série.



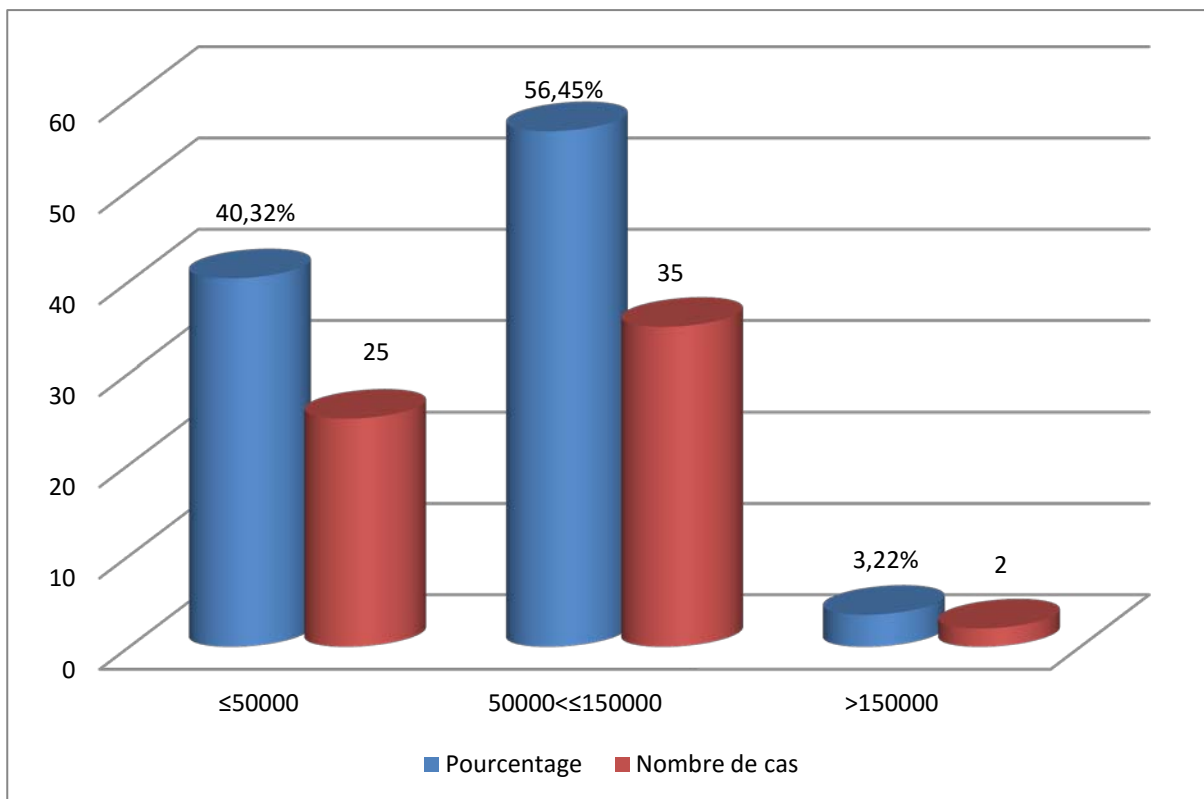
Graphique 10 : Les types d'anémie chez les cas de l'étude.

1.2. La thrombopénie :

60 cas de nos malades ont présenté une thrombopénie :

25 cas de thrombopénie sévère avec un taux de plaquettes inférieur à 50000 Eléments/mm³, soit 40,32%.

35 cas de thrombopénie avec un taux de plaquettes compris entre 50000 et 150000/mm³. (Graphique 11)



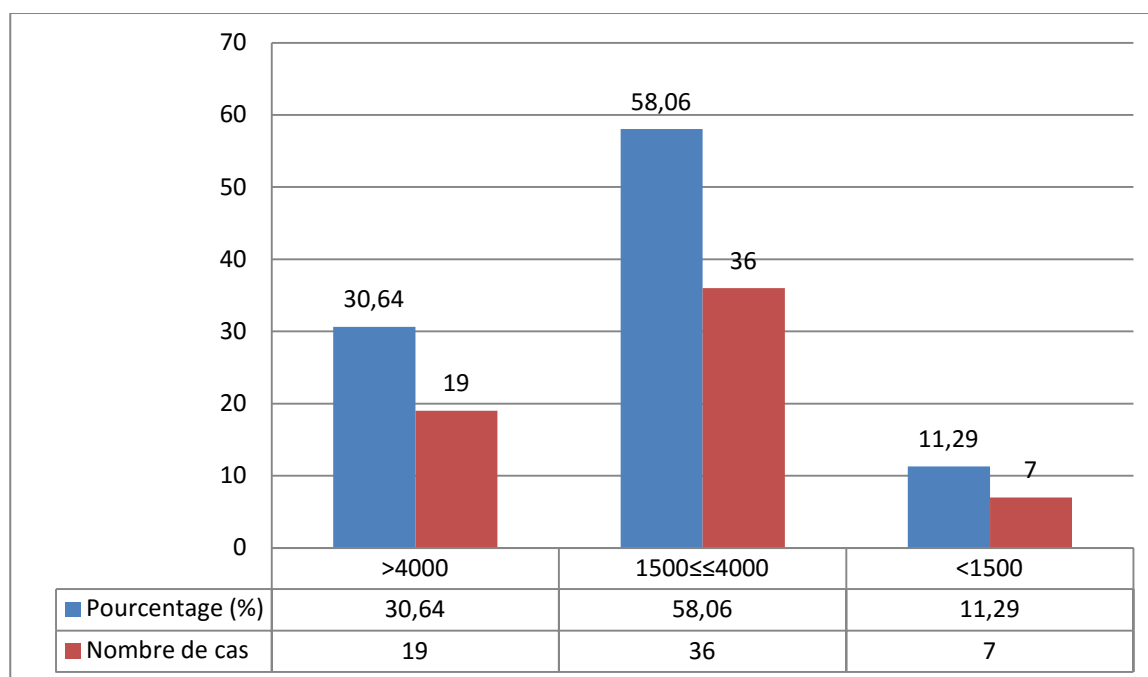
Graphique 11 : Répartition des cas selon le taux de plaquettes

1.3. La Leucopénie :

Dans notre série :

- Une Leucopénie modérée avec un taux de GB compris entre 1500 et 4000/mm³ est notée chez 36 cas, soit 58,06%.
- Une Leucopénie sévère avec des GB inférieurs à 1500 /mm³ est retrouvée chez 7 malades, soit 11,29% des cas.

La répartition selon le taux de globules blancs est représentée dans le graphique suivant :



Graphique 12 : Répartition des cas selon le taux de globules blancs.

La neutropénie était notée chez 56 patients (90,32%) :

- Une Neutropénie modérée (PNN entre 1000 et 1500 éléments/mm³) était notée chez 34 cas (60,71%)
- Une Neutropénie sévère (PNN ≤ 500 éléments/mm³) était présente chez 22 cas (39,28%).

La lymphopénie était trouvée chez 4 malades (6,45%)

2. Les marqueurs de l'inflammation :

2.1. La Protéine C réactive :

La CRP était réalisée chez 56 cas soit 90,32%.

Elle était positive chez 47 cas, soit 83,92% des patients chez qui le bilan a été réalisé (tableau V).

Tableau V : Les résultats de la CRP chez les cas de notre série.

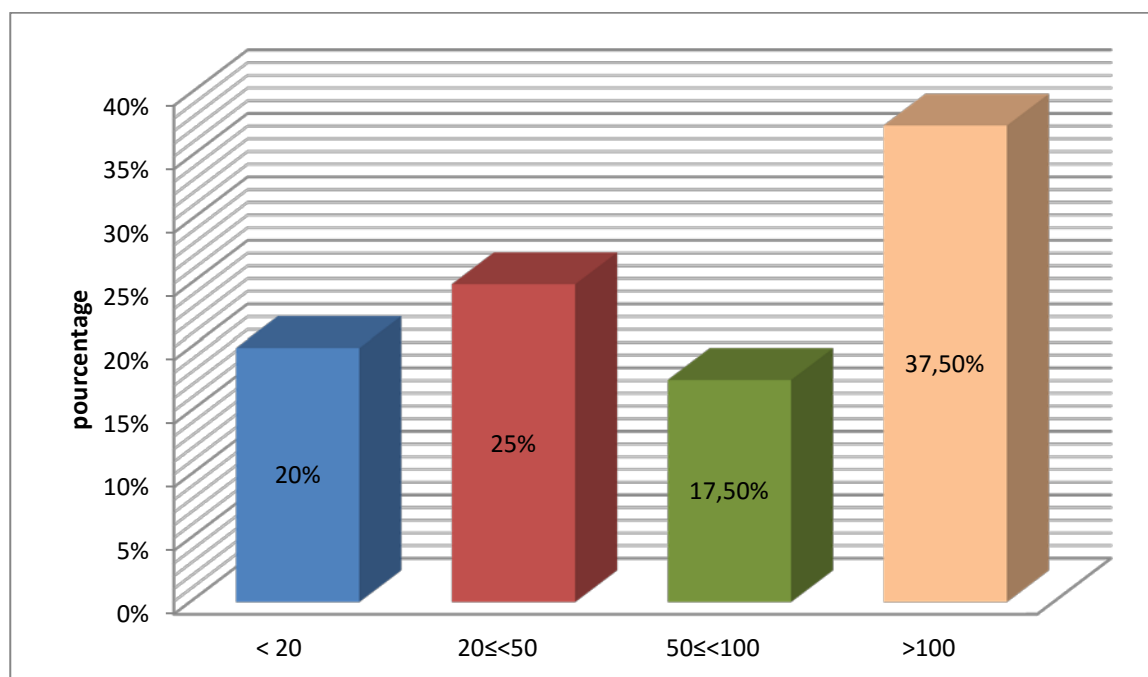
CRP	Total des cas	Pourcentage (%)
Positive	47	83,92
Négative	9	16,08
Total	56	100

2.2. La vitesse de sédimentation :

Réalisée chez 40 patients dans notre série, soit 64,51% des cas.

37,7% avaient une VS supérieure à 100mm à la 1^{ère} heure.

Les résultats sont représentés dans le diagramme ci-dessous.



Graphique 13: valeur de la VS en mm³ à la première heure

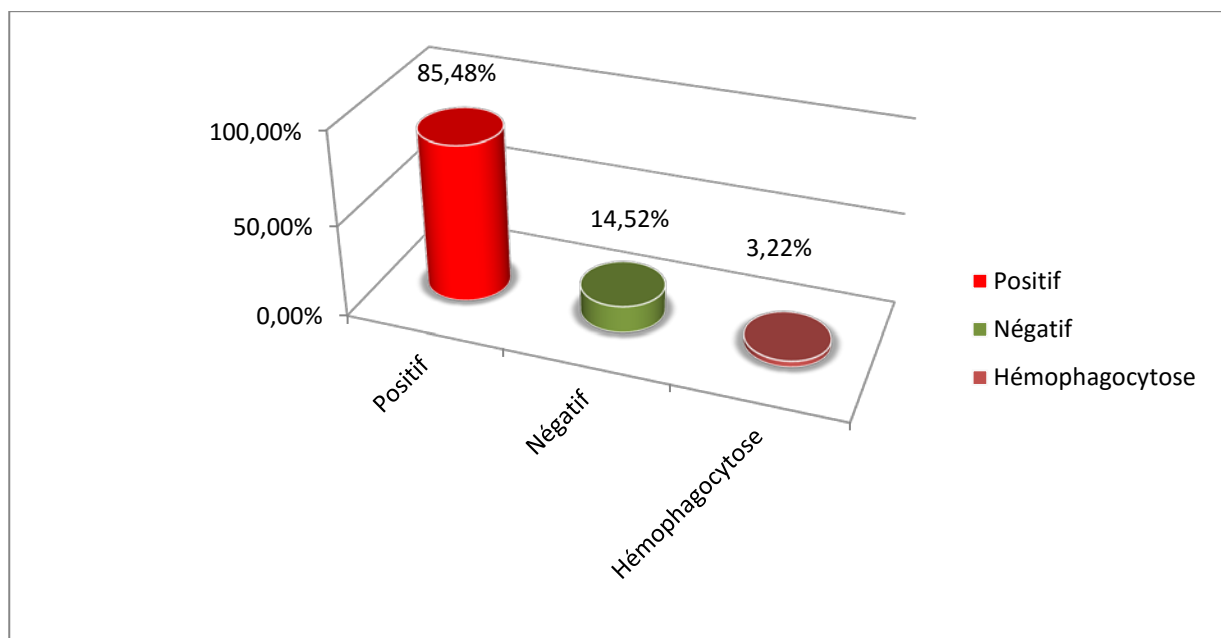
3. Le Myélogramme :

Etait Pratiqué chez tous les patients de notre série.

L'Etude du myélogramme avait révélé des corps de leishmanies dans 53 cas, soit chez 85,48% des patients.

Le myélogramme était normal chez 9 malades qui avaient une sérologie de leishmaniose positive, soit 14,51%.

Cet examen avait mis en évidence, chez 2 cas, des signes d'hémophagocytose, soit 3,22%.(Graphique 14)



Graphique 14 : Résultats du myélogramme

4. La sérologie :

Réalisée chez 9 enfants, chez qui le myélogramme n'avait pas objectivé de corps de leishmanies.

La technique d'immunofluorescence indirecte était utilisée, chez 8 cas. Elle était positive chez les 8 malades.

La confirmation par Western Blot était faite chez 6 cas.

La technique d'immunochromatographie était réalisée chez 1 cas.

5. Le bilan Hépatique et le taux de prothrombine :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique portant sur un dosage des transaminases, un taux de prothrombine.

Un taux de transaminase normal est retrouvé chez 51 cas, soit 82,25%.

Un taux de transaminases supérieur à trois fois la normale est objectivé chez 11 enfants, soit 17,74%.

Un taux de prothrombine inférieur à 70% est retrouvé chez 9 malades.

6. La fonction rénale :

Réalisée chez tous les malades de notre série.

Elle était normale chez tout les cas.

IV. Le Bilan Radiologique :

1. La radiographie de thorax :

Réalisée chez 60 cas.

La radiographie de thorax était sans anomalies chez 56 patients.

Un syndrome interstitiel était retrouvé chez 2 enfants.

Un syndrome alvéolaire a été noté chez 2 cas.

2. L'Echographie abdominale :

Dans notre série, elle était réalisée chez 51 malades.

Le tableau suivant illustre les résultats de l'échographie abdominale.

Tableau VI: Résultats de l'échographie chez les patients de notre étude

Résultats de l'échographie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Normale	0	0
Splénomégalie	51	100
Hépatomégalie	26	50,98
Ascite	3	5,88
ADP profonde	3	5,88
Aspect de pédiculite	1	1,96

V. Les formes cliniques :

Notre série avait mis en évidence quelques formes cliniques atypiques et des formes graves de la LVI :

- Des signes respiratoires ont été notés chez 6 cas (9,67%).
- Des signes digestifs à type de douleurs abdominale, et diarrhées sont notés chez 4 malades (6,45%).
- Un syndrome œdémateux a été observé chez 3 enfants (4,83%), secondaire à la malnutrition.
- Un ictère cholestatique a été noté chez 3 cas (4,83%).
- Le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique a été retenu chez 2 patients (3,22%) sur les données du myélogramme, alors qu'il n'y avait pas de signes cliniques évocateurs du SAM. Le tableau ci-après illustre les données paracliniques et évolutives de ces 2 cas.

Tableau VII : Les données des cas présentant un syndrome d'activation macrophagique.

Cas	Age(An)	Clinique		Biologie				Myélogramme	Sérologies
		Température (°C)	Splénomégalie	Hb g/dl	Pq	GB	TG		
1	1,5	38,5	4cm	7,5	30000	5490	4	Pas de corps de leishmanies Hémophagocytose	Positive
2	5	38,5	6cm	6	60000	3900	1,5	Présence de corps de leishmanie Hémophagocytose	Négative

VI. Prise en charge thérapeutique :

1. La durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation des patients de notre série était de 12 jours, avec des extrêmes de 6 jours à 51 jours.

Pour la majorité des cas, après avoir posé le diagnostic de certitude, et démarré le traitement sans noter d'incidents particuliers, les patients sont adressés aux centres hospitaliers périphériques de leurs régions de provenance, pour compléter la cure du traitement.

2. Traitement spécifique :

Nos malades ont été mis sous traitement à base de N-Méthylglucamine : Glucantime à raison d'une injection en intramusculaire profonde à la dose d'une moyenne de 60mg/Kg/J (20 mg SbV+ /Kg /j) . La durée de traitement varie entre 21 et 28 jours.

Les Macrolides ont été utilisés chez 4 enfants, vu la non amélioration ou l'intolérance au N _Méthylglucamine, leur efficacité sur la leishmaniose cutanée et la non disponibilité d'autres traitements.

- Tous les malades avaient reçu une première cure de N Méthylglucamine.
- 3cas avaient reçu une 2^{ème} cure de Glucantime* devant l'absence d'amélioration après la 1^{ère} cure : 1 malade était guéri puis avait présenté à distance 3rechutes

espacées de 1an, et 2 cas avait reçus un macrolide devant une résistance au Glucantime *(résistance primaire), en l'absence d'autre alternative.

- 1 autre cas était mis aussi sous macrolide devant l'apparition de signes de stibiointolérance et stibiotoxicité (cytolyse hépatique importante), en l'absence d'autre alternative thérapeutique.
- 2 cas avaient reçu une 2^{ème} cure de Glucantime, suivie de guérison, après une rechute survenant après 1ans de la 1^{ère} cure.
- 2 cas avaient reçu une 2^{ème} cure de Glucantime, après une rechute survenant après 2mois. L'évolution était marquée chez 1cas par la guérison, alors que le 2^{ème} malade avait reçu une 3^{ème} cure de Glucantime après une rechute survenant après 2mois, ce malade avait présenté une stibiotoxicité et était mis sous macrolide.

3. Traitement adjuvant :

3.1.Transfusion de culots globulaires :

55 cas ont été transfusés par des culots globulaires, soit 88,70% des cas.

3.2.Transfusion de culots plaquettaire :

13 enfants ont été transfusés par des culots plaquettaires, soit 20,96% des cas.

3.3.Transfusion de plasma frais congelais :

1 enfant a reçu du Plasma frais congelais, devant les signes cliniques et biologiques d'insuffisance hépatocellulaire et la présence d'un syndrome hémorragique.

4.4. La Vitamine K :

1 malade a reçu la vitamine K, devant une cholestase avec un taux de Prothrombine bas.

3.5. La corticothérapie :

2 enfants ont reçu une corticothérapie pour syndrome d'activation macrophagique.

3.6. L'Antibiothérapie :

33 cas soit 53,22% , étaient mis sous antibiothérapie pour neutropénie sévère fébrile,

3.7. Le Paracétamol :

58 cas ont reçu un traitement antipyrétique, soit 93,54% des malades.

4. La surveillance:

Tous les malades ont été surveillés de façon rigoureuse, pour évaluer l'amélioration clinique et la tolérance au traitement.

- La surveillance clinique s'est basée sur : la prise de température, du poids, l'examen cutanéomuqueux, l'examen général , le calque de la splénomégalie.
- La surveillance paracliniques s'est basée sur les contrôles de : la NFS, la vitesse de sédimentation , la CRP, l'ionogramme, le bilan hépatique, et le bilan rénal.

a. La stibiointolérance :

Un cas d'éruption cutanée a été noté, 2 jours après le début du traitement par le N méthyl glucamine.

b. La stibiotoxicité :

2 cas de cytolysé hépatique sévère ont été noté. Le traitement était remplacé par un macrolide.

3 cas ont présenté une cytolysé hépatique modérée.

VII. L'Evolution :

- La guérison était obtenue après première cure de N méthyl Glucamine, chez 49 patients (80,32%), avec une apyrexie obtenue dans une durée moyenne de 7 jours et une régression des perturbations biologiques et de la splénomégalie dans respectivement 20 jours et 1 à 2 mois en moyenne.
- Nous avons trouvé 5 cas de décès (8,06%) dans notre série. Le tableau suivant résume les données des patients décédés.

Tableau VIII : Les données des patients décédés.

Le cas	Age	sexe	Durée de traitement avant décès	Cause
1	8mois	Masculin	7jours	Insuffisance hépatocellulaire
2	2ans	Masculin	4jours	Choc septique (Péculite)
3	7ans	Masculin	27jours	Encéphalopathie hépatique
4	4ans	Féminin	7jours	Insuffisance hépatocellulaire
5	13mois	Masculin	6jours	Choc hémorragique+troubles neurologiques

- Nous avons noté chez un enfant âgé de 10mois, une thrombopénie persistante sous traitement, compliquée d'un Hématome sous dural aigu et d'hydrocéphalie.
- Nous avons signalé chez une patiente , la survenue d'un abcès sous périoste associé à des lésions ostéolytiques après 10 jours de traitement de LVI, avec une bonne évolution après évacuation chirurgicale et antibiothérapie.
- 5 cas de rechutes ont été notés dans notre série :
 - ✓ 2 cas de rechutes après 2 mois de la fin du traitement, ayant nécessité une deuxième cure de Glucantime*. La guérison définitive était obtenue chez 1 malade, alors que l'autre avait présenté une 2^{ème} rechute après 2mois et avait reçu une 3^{ème} cure de Glucantime*, l'évolution était marquée par

l'apparition de signes de stibiotoxicité (cytolyse hépatique importante), nécessitant le recours aux macrolides en l'absence d'autre alternative.

- ✓ 2 cas de rechute après 1 an de la première cure, guéris après une cure de Glucantime®.
- ✓ 1 malade avait présenté 3 rechutes répondant à la cure de Glucantime®.

Le diagramme, ci-dessous, illustre les différents aspects thérapeutiques évolutifs des cas colligés de notre série.

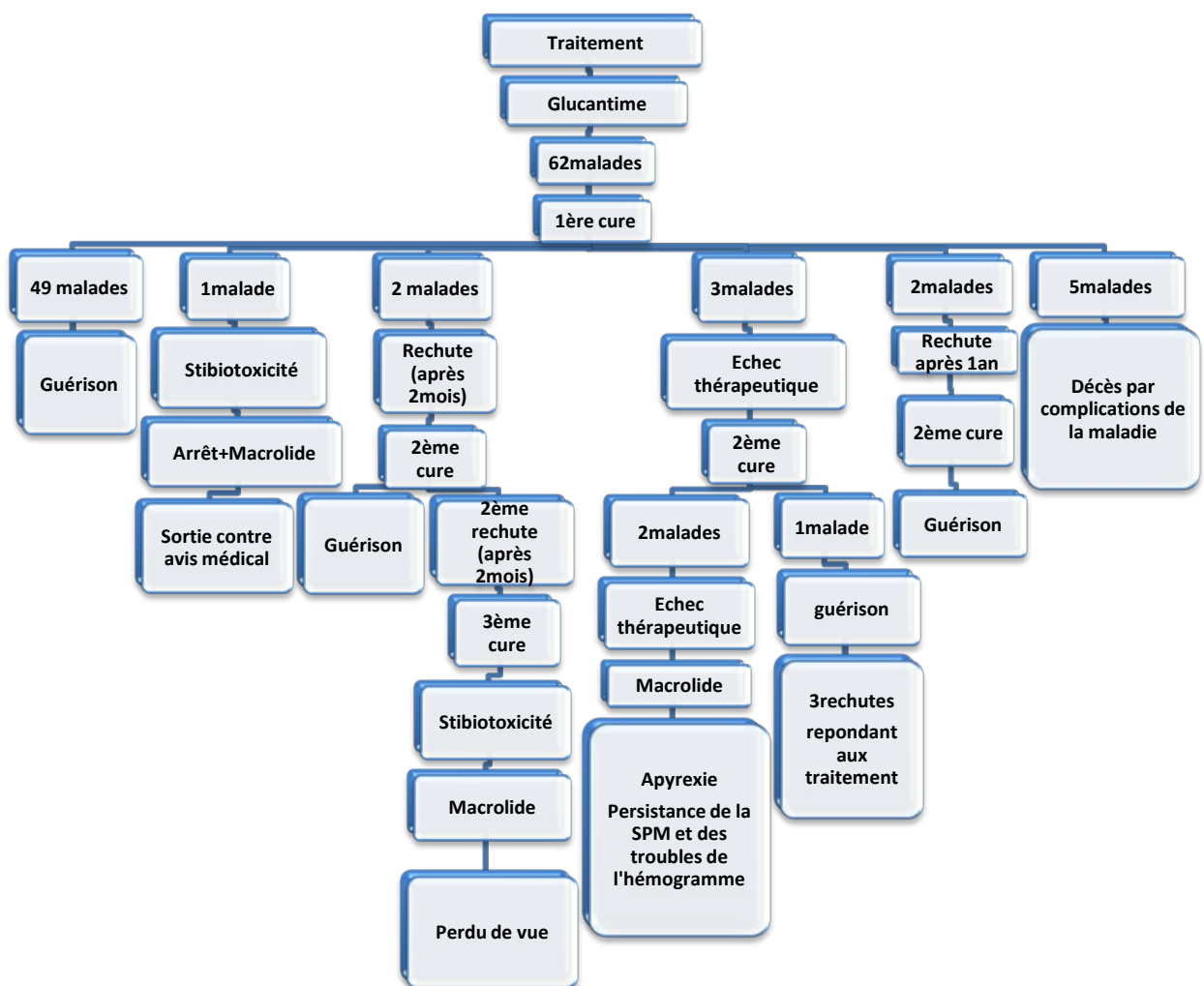


Figure 2: Différents aspects thérapeutiques et évolutifs des cas de LVI de notre série.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. Inside the frame, the word *DISCUSSION* is centered in a bold, italicized, serif font.

DISCUSSION

I. Généralités et Rappel (Annexe 2)

II. Épidémiologie :

1. La Fréquence de la Leishmaniose viscérale :

1.1. Dans le monde :

Les leishmanioses sont des maladies parasitaires à transmission vectorielle observées sur tous les continents, à l'exception de l'Amérique du Nord et de l'Australie.

D'après les données de l'Organisation mondiale de la santé, 350 millions de personnes, soit 6 % de la population mondiale, sont exposées à ce risque infectieux dans un total de 98 pays.

Il est estimé que près de 500 000 nouveaux cas de leishmanioses viscérales (LV) sont observés par an dans le monde dont 90% des cas sont recensés en Inde, Népal, Bangladesh, Soudan, Sud soudan, Brésil et Ethiopie [1].

L'espèce leishmanienne anthroponotique *Leishmania donovani* est localisée à la Chine, l'Inde et l'Afrique de l'Est, alors que l'espèce zoonotique *L. infantum* (à réservoir canin) s'étend de la Chine au Brésil. L'Inde est certainement le plus important foyer de LV dans le monde. Depuis le début du XXème siècle, la maladie s'y révélée sous forme d'épidémies meurtrières, apparaissant dans l'Etat d'Assam selon des cycles réguliers d'environ 15 ans. [2]

La leishmaniose viscérale se partage entre les deux mondes, elle est due au complexe *Leishmania* qui est composé de :

Dans l'ancien monde : *L. donovani* : en Asie et Afrique de l'Est responsable de la LV anthroponotique (LVA) avec l'homme comme seul réservoir. *L. infantum* : sur le pourtour du bassin méditerranéen responsable de la LV zoonotique (LVZ) ; ayant comme réservoir le chien.

Dans le nouveau monde : *L. chagasi* : en Amérique latine [1]

Selon les régions, ces parasitoses se rencontrent sous forme endémique (habituellement chronique), sporadique (frappe les étrangers en région endémique), ou épidémique (meurtrière,

souvent aigue ou subaiguë). L'allure épidémique est en relation étroite avec l'espèce du parasite, son aire de distribution et la structure du foyer en cause.

Les grands foyers historiques de Leishmaniose viscérale sont localisés d'est en ouest, en chine, Inde, Asie centrale, Afrique de l'Est, bassin méditerranéen et Brésil. (Figure 3)



Foyer du nord-est Brésilien (1), Méditerranéen (2), Est Africain(3), Centre Asiatique(4), Indien(5), Chinois(6). (D'après JP Dedet, Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses,8-506-A-10,2001)

Figure 3 : Leishmaniose viscérale : Principaux foyers d'endémie

1.2. Dans le bassin méditerranéen :

La LV méditerranéenne est due à *L. Infantum*. Son cycle biologique est zoonotique avec un réservoir animal essentiellement canin [3].

L'incidence annuelle est estimée à 1200 à 2000 cas/an [1].

La LV est fréquente dans le Nord des trois pays du Maghreb (Maroc, Algérie, Tunisie) où elle atteint dans 95 % des cas des enfants de moins de cinq ans.

Sur la rive nord de la Méditerranée (Portugal, Espagne, France, Italie) et depuis le début des années 1980, la LV atteint l'adulte deux fois sur trois, souvent infecté par le VIH, transplanté d'organe ou recevant un traitement immunomodulateur [4].

La LV humaine évolue à bas bruit dans la majorité des pays du pourtour méditerranéen. En France par exemple, le centre national de référence pour les leishmanioses a rapporté 366 cas dont 268 étaient autochtones, sur une période de 14ans allant de 1999 à 2012 [5].

L'Italie, l'Espagne et l'Albanie rapportent plus de 100 cas par an [6].

La LV est en recrudescence en Tunisie également depuis le début des années 90 avec une incidence annuelle moyenne autour de 100 à 150 cas [7].

En Algérie, Entre 1995 et 2003, 1 654 cas ont été déclarés à l'Institut national de santé publique algérien [8].

Le tableau suivant illustre l'incidence annuelle de la LVI dans certaines régions des pays du bassin méditerranéen.

Tableau IX : incidence annuelle de La LVI selon des études effectuées dans certaines villes des pays du bassin méditerranéen :

Auteurs	Pays	Incidence annuelle (cas/an)
Zougari [9]	Maroc(Rabat)	18,6
Zait [10]	Algérie (CHU Mustapha)	6,45
Aissi [11]	Tunisie (Hôpital de Kairouan)	24
Minodier [12]	France (CHU Marseille)	3,24

1.3. Au Maroc :

La LV est une maladie évoluant sous forme sporadique avec une distribution très éparpillée, endémique dans les zones subhumides au front nord du pays et s'étalant sur les régions de Tétouan, Chefchaouen, Ouezzane, Al Hoceima, Nador, Taounate, Taza, Fès et Meknès, mais elle touche fréquemment les régions centrales du pays [13].

La LV au Maroc est vraisemblablement due à *L.infantum*, le réservoir de parasites est le chien et le vecteur le plus fortement soupçonné est *Phlebotomus longicuspis* [14]

Remlinger a rapporté la première observation de Kala-azar en 1913 et l'a publié en 1921, puis d'autres observations ont été rapportées à Meknès, Ouazzane, Rif et Erfoud.

En 1974, CADI SOUSSI, LAHRECH et BOURDILLON ont étudié la répartition géographique des deux formes cliniques de la leishmaniose. En 1991, AGOUMI et LAHRECH ont fait une

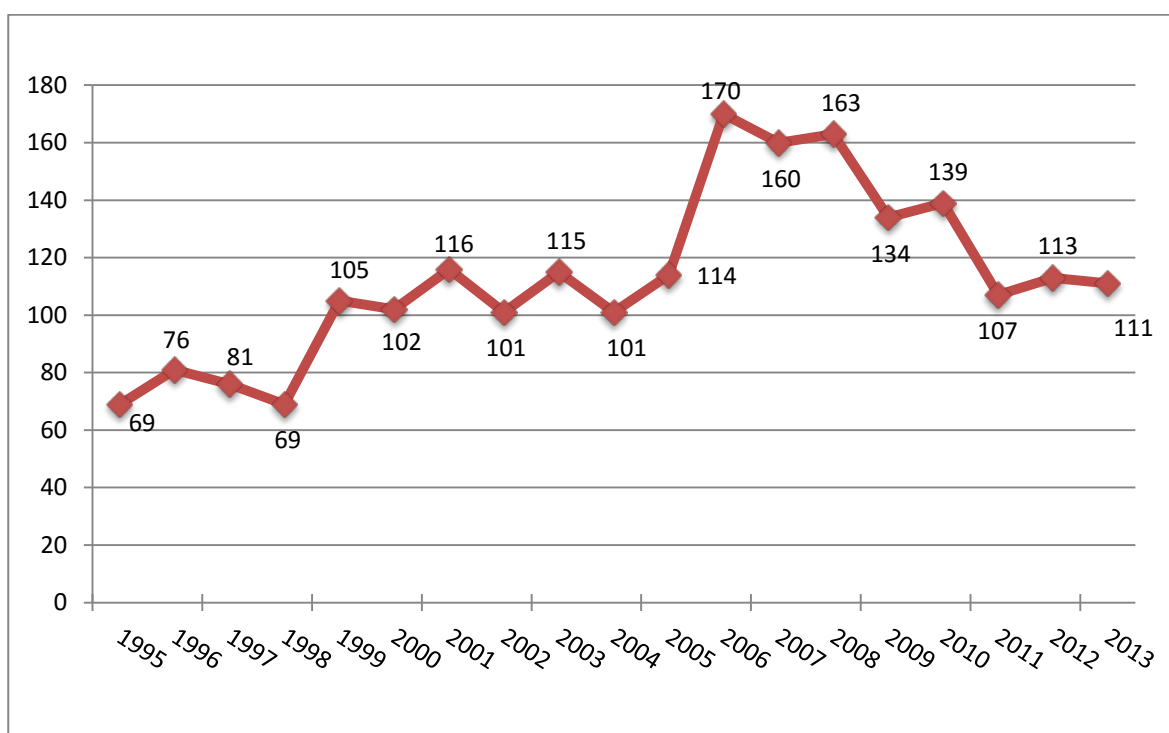
analyse de la situation épidémiologique au Maroc sur un travail de 216 cas entre 1957 et 1989 et ils ont attiré l'attention sur le caractère extensif de la parasitose du Nord au Sud Marocain et l'atteinte inhabituelle de l'adulte et de l'enfant en bas âge [15,16].

L'année 1956 correspond aux dernières publications de cas isolés. Avant 1957, plusieurs auteurs dont BLANC et GAUD ont remarqué l'extrême rareté du Kala-azar au Maroc [17]

L'incidence annuelle était de 30 cas jusqu'aux années 70. Actuellement elle atteint plus d'une centaine de cas par an [18].

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 100 cas de leishmaniose viscérale par an) et une mise en place du profil épidémiologique de la maladie au Maroc [15].

Le graphique ci dessous illustre la répartition du nombre de cas de leishmaniose viscérale enregistrés au Maroc, en fonction des années (de 2004 à 2013) [13,19].



Graphique 15 : Répartition annuelle des cas de Leishmaniose viscérale au Maroc de 1995 à 2013.

A partir de 1999, une nette recrudescence est notée avec une centaine de cas par an. La fréquence moyenne de la LV ces dix dernières années est stationnaire estimée à 100 jusqu'à 150 cas par an, avec un maximum de cas recensés en 2006 (170 cas).

La leishmaniose viscérale au Maroc a connu une évolution de l'endémicité dans le temps, l'augmentation de l'incidence s'expliquerait, d'une part par l'amélioration de la déclaration et de la prise en charge des malades et d'autre part par la recrudescence effective du nombre de cas, favorisée par le développement agricole et l'exploitation de nouvelles ressources hydrauliques (barrages, lacs collinaires, puits artésiens...) à l'origine de modifications écologiques créant des microclimats humides favorables au développement des phlébotomes et donc aux cycles des leishmanioses. Ces modifications écologiques seraient aussi à l'origine de l'extension géographique de la parasitose [20].

Notre étude a colligé 62 cas sur une période de 6 ans allant de Janvier 2009 au Décembre 2014, dans le service de Pédiatrie B au CHU Mohamed VI de Marrakech.

Le tableau suivant illustre le nombre de cas objectivé dans des études faites aux différentes régions du Maroc concernant la Leishmaniose viscérale infantile.

Tableau X : Nombre de cas de LVI colligés dans des études marocaines

Auteurs	Lieu	Période d'étude	Nombre de cas
Zougaghi [9]	Hôpital enfant Rabat	1997_2001	93
Idrissi [21]	CHU Hassan II Fès	1998_2004	209
Balamhitou [22]	CHP Tétouan	2010_2012	42
Notre Série	CHU Marrakech	2009_2014	62

2. L'Age :

La LV reste l'apanage de l'enfant, et en particulier le tout petit âgé de 1 à 2 ans. L'atteinte élective de d'enfants d'âge préscolaire est expliquée par un faisceau d'arguments parmi lesquels l'immaturation du système immunitaire de l'enfant. Elle est également favorisée par les contacts fréquents du chien et de l'enfant en bas âge. Signalons de plus que certains auteurs décrivent

une affinité plus marquée du phlébotome pour le jeune enfant, ce qui explique la rareté des formes chez le grand enfant [23].

Dans notre série, La moyenne d'âge de nos patients était de 2,5ans, avec des extrêmes de 6 mois à 15ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle de moins de 2ans (64,51%).

Ces résultats sont presque identiques à ceux rapportés par Minodrier [12], Zait [10] et Tamimy [24].

3. Le sexe :

Dans notre série, Les 62 cas se répartissent en 35 garçons (56,46%) et 27 filles (43,54%).

On constate qu'il y a une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.29.

Ceci concorde avec les résultats d'Idrissi [21], Zougaghi [9] et Tamimy [24].

Une nette prédominance masculine est observée dans les résultats de Ermias[25] et Balamhitou [22] avec des sex ratio respectivement de 2,29 et 2,81.

Cette prédominance masculine 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 piqûre du phlébotome vecteur.

Par contre, on note une prédominance féminine légère chez Minodier [12], et Aissi [11].

Le tableau si dessous illustre la comparaison des résultats de notre étude concernant l'âge et le sexe, avec ceux des autres séries.

Tableau XI : L'âge et le sexe des cas de LVI selon les différentes séries.

Auteur	Pays	Année	Nombre de cas	La moyenne d'âge (an)	Sex ratio	Pourcentage d'atteinte masculine (%)
Zougaghi[9]	Maroc	1997_2001	93	3,5	1,82	64,51
Aissi [11]	Tunisie	2004_2013	240	1,5	1 ,03	49,16
Ermias [25]	Ethiopie	2011_2012	122	8,5	2,30	69,7
Minodrier[12]	France	1981_1997	59	2,5	1,36	42,37
Tamimy [24]	Maroc	2006_2009	73	2,5	1,02	50,70
Idrissi [21]	Maroc	1998_2004	209	3,7	1 ,45	59,33
Notre Série	Maroc	2009_2014	62	2,5	1,29	56,46

4. Origine géographique :

La maladie survient fréquemment au décours de la saison chaude, avant la tombée des pluies. Les foyers de la leishmaniose viscérale infantile se concentrent dans les milieux bioclimatiques arides et semi-arides.

L'analyse de l'origine géographique des enfants atteints confirme qu'il existe au Maroc une répartition du Kala Azar suivant 3 axes :

- Un axe principale représenté par les foyers de l'extrême nord du pays qui prolonge celui de l'Algérie, comportant les principales villes de Nador, Alhoceima, Tétouan et Ouezzane .
- L'autre parallèle au premier et qui s'infléchit pour se terminer à Marrakech.
- Le 3^{ème} axe, moins important, situé au pied du haut Atlas, comprenant les foyers d'Ighrem et de Rachidia [9].



Figure 4 : Carte géographique de leishmaniose au Maroc.

Un travail réalisé, évaluant les caractéristiques épidémiologiques des cas de leishmaniose recensés dans toutes les régions et provinces du Maroc depuis leur première identification en 1922 jusqu'à l'année 2007 a trouvé que les incidences les plus élevées sont enregistrées au niveau des provinces de Taza suivies de Taounate, de Chefchaouen et de Moulay yacoub [13].

Il apparaît que de plus en plus, des cas de LV surviennent dans le sud du pays où sévit la leishmaniose cutanée. Ceci pose le problème de l'unicité du parasite responsable des deux formes de leishmaniose. Ce problème ne peut être résolu que grâce au typage enzymatique [18].

Dans notre étude réalisée au Centre Hospitalier universitaire de Marrakech :

- 45,17% des cas étaient originaires de la région de Marrakech safi.

Le climat de la région se distingue par une variabilité apparente de la température et de l'humidité ainsi que par une pluviométrie relativement faible sur toute l'année. Il reste soumis aux influences de l'Océan Atlantique et aux altitudes très élevées du Haut Atlas. Le caractère aride et semi aride domine dans toute la région, il est favorable au développement de la LVI. L'hygrométrie est faible, la température élevée et les écarts journaliers et saisonniers sont importants [26].

- 37,10% de nos malade proviennent de la région de Draa Tafilalt : Zagoura (22,58%) et Ouarazat (14,51%), alors que le reste des cas sont de la région de Béni Mellal Khénifra et souss Massa.
- 72,59% de nos malades sont d'un milieu rural, ce qui concorde avec les résultats des autres séries : Zougarghi (85,5%)[9],Aissi (87,1%) et Balamhitou(78,57%) [22].

Le milieu rural réunit des conditions favorables à la transmission du parasite ; les chiens y sont nombreux et les phlébotomes y trouvent en abondance des animaux et des humains, sources de repas de sang pour les femelles ,des matières organiques nécessaires au développement des larves et des lieux de ponte protégés du vent [7].

5. La saison :

Les cas recensés se répartissent durant les 4 saisons de l'année avec un maximum au printemps. Ceci est en rapport avec l'activité du vecteur de la LV.

III. Diagnostic clinique :

1. Le délai de consultation :

Le délai séparant le début des symptômes et la date d'hospitalisation dans notre étude, variait entre 2semaine au minimum et 1an au maximum, avec une moyenne de 2,7mois.

Cette moyenne est presque identique à celle mentionnée dans la série de Tamimy [24] (2,8 mois avec des extrêmes de 1 semaine et 2 ans) et légèrement supérieure à celle rapportée par l'étude Idrissi [21] (2.26 mois avec des extrêmes de 12 jours à 1 an).

Ces chiffres sont très parlants du retard net d'accès des enfants malades à l'hôpital. En fait, divers facteurs socioculturels, économiques et géographiques font que les parents n'amènent leurs enfants à la consultation qu'un stade tardif de la maladie.

Parmi les objectifs du programme national de la lutte contre la leishmaniose, la motivation des citoyens pour la consultation précoce dès l'apparition des premiers symptômes [24].

2. Tableau clinique : [23]

La progression de la maladie se fait sur plusieurs phases :

- Incubation : insidieuse, dure 3 semaines à 3 mois et peut se prolonger jusqu'à un an.
- La phase de Début : correspond à l'invasion. Le début de la maladie peut être progressif avec des symptômes très discrets, ou au contraire soudain et brutal avec des pics fébriles élevés. la fièvre est le signe clinique le plus précoce et le plus constant.
- La phase d'état : les signes de la triade caractéristique (Fièvre, pâleur et splénomégalie) apparaissent. Ils ont été rapportés dans la quasi-totalité des études dans la littérature.

La fièvre : constitue le principal élément clinique initial de la maladie. Elle est habituellement modérée, résistante aux antibiotiques. Mais son cours est irrégulier caractérisé par des oscillations hypo-hyperthermiques avec frissons comme un tableau septicémique. Des phases de plusieurs jours ou semaines d'apyrexie sont possibles en l'absence de tout médicament. Au cours de la journée, les prises répétées de température montreraient des variations importantes : c'est la classique « fièvre folle ».

Dans notre série, **La fièvre** est présente chez 59 cas soit 95,16%, L'apyrexie, chez les 4 autres patients peut être expliquée par le caractère anarchique de la fièvre dans le cadre de la LVI.

Nos résultats concordent avec ceux de Zoughari (92,4%) [9], un pourcentage moins important est retrouvé dans les série de Zait (77,4%) [10] et Aissi (79,9%) [11], alors qu'à l'étude de Idrissi [21] 100% des cas étaient fébriles.

La pâleur : est, tout particulièrement, évidente sur la peau claire dont la teinte cireuse attire l'oeil. En Inde, la peau des patients prend un aspect gris terreux à l'origine du nom local de la maladie (kala-azar signifiant la fièvre noire). La décoloration des muqueuses en particulier la conjonctive de l'œil est démonstrative.

Dans notre étude, ce signe est retrouvé chez 58 patients (93,54%).

Les données des autres études sont variables : 50% est notée dans la série Idrissi [21], 74% dans l'étude de Tamimy [24], 85,71% dans la série de Balamhitou[22], des résultats similaires sont mentionnés dans la série de Moufarreh (95,94%)[27].

A noter que l'importance de ce signe clinique est subjective et variable selon l'estimation de l'examineur.

La Splénomégalie : est un signe précoce et fréquent. La rate est lisse, indolore, ferme et mobile déformant l'abdomen. Elle est particulièrement visible chez les enfants maigres.

Ce signe est noté dans notre série chez 60 patients soit 96,77%, On constate dans les autres séries d'étude une variation des pourcentages qui reste dans l'intervalle allant de 90 à 100% des cas. D'ailleurs une splénomégalie fébrile dans une zone d'endémie est une leishmaniose viscérale jusqu'à preuve du contraire.

D'autres symptômes peuvent s'y associer :

- **Hépatomégalie** : en générale discrète ou modérée, rarement volumineuse. Elle est rencontrée chez 27 patients de notre série soit 43,54%.

Ces résultats concordent avec ceux des études marocaines et maghrébines : Idrissi (47,36%) à Fès [21], de Zoughari (48,4%) à Rabat [9], de Belhamitou (38%) à Tétouan [22], de Zait (57,7%) à Alger [10], de Aissi (47,3%) à Tunisie [11].

- **Poly-adénopathies** : superficielles (cervicales, inguinales, rarement axillaires), fermes, mobiles et indolores, apparaissant au cours de l'évolution surtout chez l'enfant.

La littérature rapporte de faibles pourcentages d'adénopathies. Dans notre étude, on constate que 4 malades sur 62 ont présenté des adénopathies soit 6,45%. Zait rapporte la présence de ce signe clinique dans 9,8 % des cas [10], Idrissi dans 9% des cas [21] et Mouffareh dans 2,1% des cas [27]. Par contre, Minodier rapporte que 36% des enfants ont présenté des adénopathies [12].

Avec le temps, le tableau clinique peut se compliquer d'amaigrissement (visible, essentiellement au niveau des membres et du thorax et contraste avec la distension abdominale (due à l'hépatosplénomégalie), de signes d'atteinte digestive (nausées, vomissements, diarrhées surtout chez l'enfant) et pulmonaire (toux sèche) et de troubles hémorragiques (épistaxis, gingivorragies et rarement un purpura).

Un syndrome hémorragique fait d'épistaxis, gingivorragies, purpura et hémorragie digestive est noté chez 20 malades dans notre étude soit 32,2% des cas.

Ce résultat est le plus élevé parmi les autres études réalisés par : Idrissi à Fès (13,7%) [21], Belamhitou à Tétouan (19%) [22] et Zait en Alger (11,2%) [10].

Le tableau suivant illustre une comparaison entre les résultats de notre série et d'autres études concernant la répartition des signes cliniques.

Tableau XII : Les signes cliniques de la LVI et leurs pourcentages selon les études

Auteurs	Nombre de Cas	Fièvre	Pâleur	SPM	HPM	ADP	Sd hémorragiques	Signes digestifs	Signes Respiratoires
Totan [28] (Turky)	40	100%	75%	100%	85%	25%	30%	10%	15%
Lito [29] (Albani)	50	100%	100%	100%	100%	8%	8%	32%	60%
Minodier [12] (France)	59	90%	64%	100%	63%	36%	–	–	15%
Zait [10] (Alger)	71	77,4%	43,6%	83%	57,7%	9,8%	11,2%	1,4%	–
Aissi [11] Tunisie	240	79,9%	–	97,9%	47,3%	–	–	–	–
Idrissi [21] Maroc_Fès	209	94,5%	50%	97,7%	47,4%	9%	13,7%	26,3%	11,9
Moufarreh [27] Maroc_Chefchaoun	47	97,88%	95,94%	100%	–	2,12%	29,77%	6,38%	19,14%
Notre Etude Maroc_Marrakech	62	95,16%	93,54%	96,77%	43,54%	6,45%	32,2%	6,4%	9,6%

IV. Diagnostic Paraclinique :

1. Bilan d'orientation :

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

1.1. Hémogramme :

L'Anémie : est un signe majeur de la leishmaniose viscérale. Elle est le plus souvent normochrome normocytaire arégénérative avec une anisocytose et une poïkilocytose. L'hémoglobine peut s'effondrer à moins de 4g/dl en cas d'évolution chronique.

Elle résulte de deux mécanismes différents :

- le premier est central, dû à une dysérythropoïèse par irritation de la moelle osseuse au contact des antigènes du parasite [30].
- le second mécanisme, est périphérique; il est dû, d'une part, à l'hypersplénisme et, d'autre part, à un mécanisme auto-immun faisant intervenir le complément activé par la formation du complexe antigène anticorps. De ce fait, l'allongement de la durée du parasitisme contribue à aggraver progressivement l'anémie [31].

Dans notre série, l'anémie était retrouvée chez tous les malades. Ce qui concorde avec les résultats de la plupart des séries.

La thrombopénie : [32]

Définie par un taux de plaquettes inférieur à 150 000 éléments /mm³

Le taux des plaquettes est aussi diminué au cours de la LVI. Elle reste longtemps modérée. Enfin de l'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.

Elle est due essentiellement à une séquestration splénique. Certains auteurs soulignent l'existence d'anticorps antiplaquettaires au cours de la leishmaniose viscérale et excluent l'origine centrale.

Dans notre série, une thrombopénie est notée chez 96,77% des cas, dont 40,32% avaient des un taux de plaquettes inférieurs à 50 000 éléments/mm³. Ceci témoigne du stade évolué de la maladie chez nos malades.

La leucopénie :

Est liée à une neutropénie. Elle reste un élément biologique non spécifique mais très évocateur de la leishmaniose viscérale dans une zone endémique surtout quand elle est associée à une splénomégalie.

L'hypersplénisme est encore une fois incriminé dans la destruction périphérique de ces cellules et expose le malade à de nombreuses complications infectieuses pouvant aggraver le pronostic et compliquer la prise en charge thérapeutique [9].

Dans notre étude, la leucopénie est observée chez 69,35% des cas , et ceci rejoint les résultats de la majorité des séries.

Dans notre étude, l'hémogramme a été pratiqué de façon systématique pour tous les malades. On constate que l'anémie a été retrouvée chez tous les enfants (100%), suivie par ordre de fréquence par la thrombopénie 96,77% puis par la leucopénie 69,35%.

Des résultats similaires ont été rapportés dans d'autres séries comme le montre le tableau suivant :

Tableau XIII :Anomalies de l'hémogramme dans la LVI selon les études

Auteur	Nombre de cas	Anémie	Thrombopénie	Leucopénie
Idrissi [21]	209	100%	76,33%	63%
Zoughari [9]	93	97,8%	90,3%	68,1%
Belhamitou [22]	42	100%	92,85%	57,17%
Zait [10]	71	56,3%	33,8%	28,1%
Minodrier [12]	59	100%	100%	100%
Sihna [33]	264	100%	79%	59%
Notre série	62	100%	96,77%	69,35%

Une pancytopénie a été trouvée chez 56 malades de notre série soit 90,32%.

Une bicytopénie a été mentionnée chez 8,06% % de nos patients.

Ceci concorde avec les résultats publiés par Belamhitou [22]. Dans l'étude de Minodier [12], tous les patients ont présenté une pancytopénie (100%).

1.2. La Vitesse de Sédimentation et Protéine C réactive : [24]

Les réactions de l'hôte au parasitisme sont d'abord celles de tout sujet face à une agression avec un syndrome inflammatoire et une augmentation du TNF α témoignant et expliquant en partie la fièvre.

Plus spécifiquement, il existe au cours de la leishmaniose viscérale une immunodépression cellulaire et une dysprotidémie importante qui se traduisent par des modifications biologiques.

La vitesse de sédimentation est élevée, supérieure à 100mm à la première heure. Elle reflète le syndrome inflammatoire et l'hypergammaglobulinémie.

La protéine C réactive et l'orosomucoïde sont augmentées.

La VS est réalisée chez 40 malades de notre série.

Seuls 10% des cas avaient une VS normale.

Une VS accélérée supérieure à 50 mm la première heure est notée chez 22 cas soit 55%.

L'ensemble de ces résultats confirme l'intérêt de la mesure de la VS qui reste un bon élément d'orientation dans le diagnostic de la LVI, et dont l'accélération a été retrouvée dans toutes les séries publiées [32,34].

La CRP est réalisée dans notre étude chez 56 cas soit 90,32%. Elle est positive chez 47 cas, soit 83,92% des patients chez qui le bilan a été réalisé.

1.3. Protidémie et Électrophorèse des protéines :

La protidémie globale atteint 80 à 100 g/l.

Cette élévation relève d'une hypergammaglobulinémie polyclonale, portant principalement sur les IgG et les IgM prouvée à l'électrophorèse des protéides qui montre également un effondrement de l'albuminémie.

2. Bilan de certitude :

Il 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 [23].

2.1. Le diagnostic parasitologique :

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

a. L'Examen direct :

Bien que la spécificité de l'examen microscopique soit élevée, sa sensibilité varie selon les tissus prélevés : elle est de 93% à 99% pour la rate, 53% à 86% pour la moelle osseuse et de 53% à 65% pour le suc ganglionnaire [1].

L'examen direct de la moelle osseuse représente le moyen de référence et de première intention pour le diagnostic de la leishmaniose viscérale [35].

Le prélèvement de moelle est obtenu par une ponction de la crête iliaque le plus souvent; la ponction sternale est exceptionnellement pratiquée chez l'enfant.

Le matériel médullaire est ensuite étalé sur des lames en frottis mince, puis fixé et colore au May-Grunwald Giemsa (MGG).

La lecture au microscope se fait à l'immersion x 1 000.

Les formes amastigotes paraissent sous forme de petits corps arrondis ou ovalaires, présentant un cytoplasme clair, un noyau de couleur rouge pourpre et un kinetoplaste punctiforme ou bacilliforme, pourpre plus foncé. Les corps peuvent être regroupés en amas ou dispersés dans le stroma.

L'aspect typique de parasites intramacrophagiques est rarement retrouvé en pratique [32].

Les Leishmanies peuvent être recherchées également au niveau du sang périphérique après une leucoconcentration. Il s'agit d'une technique de concentration des leucocytes du sang étudiés par centrifugation. Le prélèvement sanguin fait sur anticoagulant (EDTA) est mis en

contact avec une solution hémolysante à base de saponine. Dès que l'hémolyse est totale, on récupère un échantillon dont le volume est adapté au nombre de globules blancs fourni par l'hémogramme, on le centrifuge à 2 000 tours/min pendant 12 minutes dans une cytocentrifugeuse cytospin, puis on réalise des frottis minces colorés au MGG. Cette technique est décrite par la plupart des auteurs comme étant un moyen diagnostique préconisé essentiellement pour les patients immunodéprimés [36].

Dans notre étude, le myélogramme était réalisé chez tous les malades.

Il a permis de confirmer le diagnostic chez 85,43% des cas.

Le myélogramme n'avait pas montré de corps de leishmanies chez 9 malades, soit 14,51%, chez qui la sérologie leishmanienne était positive.

Le myélogramme avait mis en évidence une hémophagocytose chez 2 cas.

A noter que cet examen peut être négatif en raison d'une mauvaise manipulation du frottis (ponction blanche, coloration défectueuse) ou d'une erreur de l'opérateur.

Nos données concordent avec ceux des autres études comme le montre le tableau Ci-dessous.

Tableau XIV : Résultats du myélogramme selon les études

	Zoughari [9]	Idrissi [21]	Moufarreh [27]	Zait[10]	Aissi[11]	Minodier[12]	Notre Série
Présence de corps de leishmanies au Myélogramme	84,6%	87,9%	94%	85,9%	82,8%	100%	85,43%

b. La culture :

Les prélèvements sanguins ou médullaires peuvent être ensemencés en culture, avec des sensibilités proches pour les deux types de prélèvement même chez les sujets immunocompétents ; cette sensibilité est variable entre 60% et 100% selon les études.

La culture permet, à côté du diagnostic de certitude de la parasitose, l'isolement de la souche de *Leishmania* en vue de son identification.

Les milieux proposés pour la culture des leishmanias sont nombreux, et pourtant le milieu de Novy Mc Neal et Nicolle (NNN) reste, 100 ans après sa mise au point, le plus utilisé en pratique courante. Il s'agit d'une gélose saline enrichie de 10% de sang frais de lapin et coulée dans un tube à essai avec capuchon à visser. On y rajoute un antibiotique à titre préventif en raison de la grande sensibilité du milieu aux contaminations bactériennes. Il s'agit de la pénicilline G le plus souvent, sinon la streptomycine et/ou la gentamycine. 2 à 3 gouttes de la moelle osseuse ou 0,5ml de sang périphérique sont déposés dans la phase liquide du milieu au fond du tube. L'incubation se fait à 24–26°C. Le parasite est, en culture, sous forme promastigote flagellée et mobile. La culture est lente, et le délai de pousse des leishmanias est d'autant plus retardé que la charge parasitaire est faible, d'où la nécessité de garder les cultures en incubation quatre semaines, avec la réalisation de cinq repiquages à 1 semaine d'intervalle avant de conclure à une négativité [32].

c. La biologie moléculaire :

Elle est basée sur la détection et l'analyse de l'amplification des acides nucléiques du parasite.

Ceci consiste à soumettre le matériel du prélèvement qui peut être médullaire ou sanguin, à la PCR.

C'est une technique rapide permettant d'avoir le résultat dans les heures qui suivent le prélèvement, sans risque de contamination, avec une sensibilité proche de 100 % même pour les charges parasitaires les plus faibles.

Elle est particulièrement utile pour le suivi évolutif des malades traités et pour l'étude des sujets porteurs asymptomatiques du parasite [32].

Elle permet aussi l'identification des espèces, voire des sous-espèces, ainsi que la distinction des souches sensibles et des souches résistantes au traitement, ce qui contribue à une meilleure prise en charge thérapeutique [37].

d. Identification Enzymatique :

Cette méthode a comme principal objectif d'identifier la souche responsable de l'infection. Elle est basée sur le principe que chaque profil enzymatique est rattaché au complexe d'une espèce de *Leishmania*. Le typage enzymatique consiste à développer à partir d'un isolat de parasites, une culture de masse, puis à en étudier la constitution en enzymes [32].

Elle a un intérêt principalement épidémiologique.

Dans un échantillon de 209 patients du CHU Hassan II de Fès étudié par Idrissi en collaboration avec l'institut Pasteur de Casablanca entre 1998 et 2004, l'agent causal habituel de la leishmaniose viscérale retrouvé dans le pourtour méditerranéen : *leishmania infantum* Zymodèmes Mon-1, était identifié également dans tous les cas [21], cela correspond aux résultats publiés en Tunisie par Belhadj [38].

2.2. Le diagnostic sérologique :

Chez les patients immunocompétents, la LV engendre une réponse immunitaire humorale suffisamment forte pour justifier son exploration.

- **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. L'immunofluorescence indirecte : est la technique de référence. Elle consiste à la mise en évidence d'une réaction antigène-anticorps sur une lame mettant en contact les dilutions de sérum avec des promastigotes de culture, et ceci après l'addition d'une substance fluorescente et la contre-coloration au bleu d'Evans.

b. Techniques d'agglutination

Le DAT ou direct agglutination test, est une technique ancienne, peu coûteuse, utilisant des antigènes issus de leishmanies sous formes promastigotes (flagellées et extracellulaires) et nécessitant une incubation longue de 18 à 48 heures selon les méthodes. Le FAST (fast

agglutination screening test) a été développé afin de détecter rapidement, en moins de 3 heures, des anticorps anti Leishmania [39].

L'hémagglutination indirecte est peu utilisée car peu sensible, et un résultat positif nécessite une confirmation par une autre technique.

Dans la série de Zougaghi [9] intéressant 93 enfants, 43 % des cas avaient bénéficié d'une HAI : 17 réactions se sont avérées négatives alors que la recherche de corps de leishmania était positive.

La négativité de l'HAI peut avoir plusieurs raisons :

- manque de sensibilité.
- État immunitaire du patient (dénutrition, immunodépression) ;
- Stade précoce de la maladie, avec une réponse humorale insuffisante et donc un taux d'anticorps indétectable par la réaction.

c. Immunoenzymologie

L'Elisa (enzyme linked immunosorbent assay) est de plus en plus utilisée car automatisée. Sa sensibilité et sa spécificité varient en fonction de l'antigène utilisé, le plus souvent on utilise l'antigène Ld-ESM issu des formes promastigotes de Leishmania donovani mais de nombreux autres antigènes sont développés [40].

d. Immunofixation

Le western blot ou immunoempreinte est actuellement une des techniques sérologiques les plus sensibles. Réalisé dans les laboratoires spécialisés, c'est un test de confirmation qui permet notamment de différencier des profils de sujets malades et de porteurs asymptomatiques [40].

e. Tests de diagnostic rapides : immunochromatographie

Ces tests rapides utilisent des bandelettes sensibilisées par une protéine antigénique recombinante. Les anticorps du patient réagissent avec l'antigène présent sur la bandelette, entraînant ainsi l'apparition du trait noir sur la bandelette.

Un résultat positif est caractérisé par l'apparition de deux bandes : la réaction anticorps antigène et le contrôle. Ces tests de diagnostic sont pratiques, ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité, surtout chez l'immunocompétent [40].

Dans notre série, la sérologie était réalisée chez 9 cas (14,51%), chez qui le myélogramme n'avait pas objectivé de corps de leishmanies. Elle était positive chez tous les malades.

L'IFI était la technique utilisée chez 8 malades .

Le seuil de positivité est de 1/100. Chez nos malades, ce seuil arrivait à 1/2560.

Ce test était confirmé par technique de Western Blot chez 6 patients, qui avait mis en évidence la présence d'IgG anti antigène 14 et 16 KDa, spécifique de leishmania.

La technique d'immunochromatographie était utilisée chez un cas.

La réaction d'immunofluorescence indirecte est celle utilisée dans les séries de Zoughari [9], Idrissi [21], Tamimy[24], Zait[10] , Minodrier[12], avec une positivité respectivement de 84,6%, 91,3%, 95,4%, 84% et 76%.

2.3. La recherche d'antigènes :

Un test d'agglutination au latex pour la détection d'antigènes circulants dans les urines a été développé ces dernières années. Après plusieurs évaluations réalisées dans divers pays d'endémie en particulier d'Afrique de l'est et du sous continent indien, il apparaît manquer de sensibilité [41,42].

2.4. Intradermo-réaction de Monténégro :

Elle explore l'hypersensibilité retardée après injection intradermique d'une suspension de parasites. La lecture se fait après 48h. Une réaction positive se manifeste par un nodule induré entouré d'un érythème de diamètre supérieur à 5 mm ou une surface supérieure à 1.2 ou 2cm². Cette intradermo-réaction reste positive plusieurs années après la guérison.

Il existe des réactions croisées avec la lèpre et la tuberculose. Elle est négative durant la phase aigue de la maladie et se positive en général plusieurs mois après la guérison. Elle est également positive au cours des infections asymptomatique [22].

2.5. Histopathologie :

L'examen anatomopathologique des organes cibles de la LV (moelle, rate, ganglion, foie) peut mettre en évidence des leishmanies intracellulaires au sein de granulomes macrophagiques. Son rendement est inégal, amélioré par les techniques immunohistochimiques [43].

Dans notre étude, le diagnostic positif s'est basé sur le myélogramme et dans quelques cas sur la sérologie.

Le tableau ci-dessous, résume les principales méthodes diagnostiques de la leishmaniose viscérale.

Tableau XV : les principales méthodes diagnostiques de la leishmaniose viscérale.

Mise en évidence du parasite	Identification du parasite	Sérologies
— Coloration du frottis au MGG ou Giemsa + Mise en culture en milieu solide (NNN) ou liquide (RPMI-1640 ou Schneider) — Amplification génique (PCR)	— Profil isoenzymatique de promastigotes en culture (technique de référence) — Séquençage ou restriction enzymatique de produits de PCR	— Immunofluorescence — Electrosynérèse — Hémagglutination indirecte/agglutination directe — ELISA * — Western Blot*

* : techniques les plus sensibles chez le sujet immunodéprimé.

MGG : May Grunwald Giemsa.

NNN : Novy MacNeal Nicolle.

RPMI-1640 : Roswell Park Memorial Institute-1640.

3. Le reste du bilan :

3.1. Le bilan hépatique et rénal :

Dans la leishmaniose viscérale infantile, les perturbations des bilans hépatique et rénal sont décrites.

En effet Une hypertriglycéridémie sans hypercholestérolémie et surtout une augmentation des transaminases sont possibles. L'atteinte rénale est trop rare et le plus souvent latente, il peut s'agir d'une petite atteinte glomérulaire ou interstitielle ou dans un authentique syndrome néphrotique.

Quelques cas d'insuffisance rénale ont été rapportés par la littérature [24].

Dans notre étude le bilan rénal était sans particularité. Le bilan hépatique a montré quelques perturbations, avec élévation des transaminases chez 11 cas, et diminution du taux de prothrombine chez 9 enfants.

Une hypertriglycéridémie était notée chez 3 cas, avec des chiffres compris entre 2,5 et 4g/l.

Dans les résultats publiés par Idrissi [21], deux malades ont présenté une atteinte hépatique sévère avec : un taux de prothrombine bas, une cytolysé hépatique accrue entre 200 et 700 UI/l et une hypertriglycéridémie à 5,11 et 3,7 g/l.

3.2. Le bilan radiologique :

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

Dans notre série, la radiographie de thorax était réalisée chez 60 malades, objectivant chez 2 cas un foyer alvéolaire, et un syndrome interstitiel chez 2 autres patients.

Un foyer pulmonaire alvéolaire était retrouvé chez 4% des cas de LVI atypiques, recensés à Fès dans la série de Oualid [44].

Dans notre série, L'échographie abdominale était réalisée chez 51 malades. Elle a confirmé la splénomégalie chez 100% des cas, l'hépatomégalie chez 50,98 %, des adénopathies profondes dans 5,88% des cas, l'ascite dans 5,88% des patients. Une dilatation du tronc porte était notée chez un patient.

3.3. L'ECG :

La toxicité cardiaque du Glucantime® peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle est annoncée par des modifications électriques dont la plus sévère est l'allongement de QTc. Une surveillance régulière de l'ECG est nécessaire.

V. Les formes cliniques :

1. Les formes asymptomatiques :

Chez certains sujets, l'infection leishmanienne demeure asymptomatique. De ce fait, dans les zones endémiques de leishmaniose viscérale ou au cours d'épisodes épidémiques, l'infestation leishmanienne inapparente est en nombre élevé, nettement supérieur au nombre de cas cliniquement patents. En effet, dans un foyer de leishmaniose canine aux environs de Nice, 30% de la population humaine s'est révélée positive au test de Montenegro [43], test d'hypersensibilité retardée à la leishmanine. Autre exemple, lors d'une enquête séro-épidémique réalisée au sein d'une population d'élèves à Kousseri foyer de leishmaniose viscérale au Nord du Cameroun, l'analyse séro-immunologique a permis de conclure sur le statut sérologique positif de 9 sujets (4%) sur un total de 223. Ces 9 individus ne présentaient aucun signe clinique

spécifique de la maladie [45]. Par conséquent, dans un foyer défini, le déterminisme des manifestations cliniques reste partiellement inexpliqué. Il serait fonction de l'âge du malade et son statut immunitaire ou génétique. Le contact homme-parasite ne détermine donc pas forcément une leishmaniose maladie.

2. Les Formes selon le terrain :

2.1. Kala azar congénital :

Au cours des leishmanioses viscérales, la transmission congénitale est possible comme en témoignent les quelques observations rapportées dans la littérature. Les signes cliniques et biologiques rencontrés chez les nouveau-nés sont comparables à ceux observés chez le grand enfant : fièvre oscillante, hépatosplénomégalie, adénopathie, anémie.

Le traitement est le même que chez le plus grand enfant, mais adapté au poids [46].

2.2. Leishmaniose viscérale et immunodépression :

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

Chez l'adulte, le kala-azar survenant chez un sujet infecté par le VIH est bien connu. Il est particulier par son incubation longue, pouvant atteindre 4 ans, l'absence de splénomégalie dans la moitié des cas, la présence fréquente d'une affection opportuniste concomitante rendant plus difficile le diagnostic d'autant plus que la sérologie est négative dans 50 à 90% des cas. Le traitement est difficile avec échec et rechutes fréquents et 30% de décès chez l'enfant. Ce tableau commence à être décrit sur le pourtour méditerranéen [24].

3. Les formes viscérales atypiques :

3.1. Les formes pulmonaires [44] :

En pays d'endémie, les signes fonctionnels respiratoires sont souvent notés en début de maladie, pouvant égarer le diagnostic. On attribue ces signes à une surinfection bactérienne ou virale chez un enfant immunodéprimé par la leishmaniose. Cependant, les parasites ont été identifiés à l'autopsie dans le tissu interstitiel pulmonaire avec un aspect histologique de pneumopathie interstitielle.

Dans l'objectif de ne pas rater le diagnostic d'une maladie redoutable comme la L.V, tous les signes respiratoires doivent faire penser à cette affection envahissant le parenchyme pulmonaire.

Les signes respiratoires sont présents dans 9,67% des cas de notre série.

Les données des autres études sont variables, avec des valeurs similaires dans la série de Minodrier (10%) [12], Idrissi (11,9%) [21], et celle de Moufarreh (19%) [27] et des valeurs supérieures dans l'étude de Belhamitou (26,16%) [22], et dans une série au Soudan (72%) [47].

Une autre étude des formes atypiques de LVI faite par Idrissi au sein du CHU HASSAN II de Fès concernant 29 formes, a mis en évidence une atteinte respiratoire chez 13 enfants soit 44,8% du total de ces formes [48].

3.2. Les formes digestives :

Une diarrhée peut accompagner les signes classiques de la maladie. Mais un tableau de diarrhée chronique avec des périodes de fièvre est possible.

Le diagnostic de kala-azar a été fait sur la biopsie intestinale qui n'a pas montré d'altération spécifique des villosités, mais la présence du parasite à l'intérieur de cellules mononuclées du chorion. Même en l'absence de signe fonctionnel digestif, mais de façon inconstante, le parasite a parfois été observé à ce niveau.

En outre, l'atteinte duodénale n'est pas habituelle au cours de la L.V et a été décrite presque exclusivement chez des sujets immunodéprimés. Toutefois, un cas d'atteinte digestive

leishmanienne a été diagnostiqué par biopsie duodénale chez un patient immunocompétente présentant des douleurs épigastriques et des vomissements [49]. Un autre cas de LVI décrit par Boukthir [50] a été diagnostiqué lors de la biopsie duodénale réalisée chez un nourrisson qui avait des troubles digestifs trainants.

Notre étude a révélé la présence de signes digestifs incluant les douleurs abdominales et les diarrhées dans 6,45% des cas.

Ce pourcentage est moins élevé par rapport aux résultats publiés dans les autres études. Idrissi rapporte 26,3% des cas [21], Tamimy 51,4% [24] et Belamhitou 42,85% [22].

3.3. Les Formes rénales :

Une protéinurie discrète est assez souvent notée au cours du kala-azar, sans autre perturbation de la fonction rénale. Diverses études anatomopathologiques (sur biopsies ou nécropsies) ont montré qu'il pouvait y avoir une atteinte rénale infraclinique. Il s'agit le plus souvent d'une prolifération mésangiale avec épaissement de la basale des glomérules évoquant une pathologie par complexes immuns circulants [44].

Notre étude n'a trouvé aucun cas d'atteinte rénale. Les 3cas d'oedèmes qui ont été recensés semblent plutôt être en rapport avec la malnutrition qu'avec l'atteinte rénale.

3.4. Formes hépatiques :

Les atteintes hépatiques modérées avec une légère cytolyse peuvent se voir normalement au cours de l'hépatite granulomateuse leishmanienne. Le plus souvent, il s'agit d'un tableau d'hépatite aigue avec ictère, hépatomégalie, une éventuelle ascite, augmentation des transaminases et abaissement de facteurs de coagulations.

Cependant, cette atteinte peut être plus sévère et trompeuse, réalisant un tableau d'hypertension portale ou parfois être accompagnée d'un ictère ou d'une ascite orientant à tort vers d'autres pathologies. [48,51,52,53]

Dans notre série, l'atteinte hépatique était objectivée chez 17,74% des cas :un ictère cholestatique était noté chez 3cas, une cytolyse hépatique chez 11 malades, un TP bas chez 9cas.

Nos résultats sont proches de ceux de l'étude IDRISSI [21], qui a mis en évidence 19,6% d'atteinte hépatique. L'autre étude faite par le même auteur mais portant seulement sur les cas atypiques a révélé 51,7% d'atteinte du foie avec hépatomégalie chez tous les patients, un syndrome hémorragique dans 26% des cas et un ictère cholestatique chez 13% des malades [38].

4. Les formes compliquées :

4.1. Le syndrome d'activation macrophagique :

Le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique ou syndrome d'hémophagocytose lymphohistiocytaire, défini par des critères cliniques, biologiques et histologiques, peut être difficile.

Il est fréquemment déclenché par des agents infectieux et principalement les virus du groupe herpès. Chez l'enfant, plusieurs tableaux de déficits immunitaires primitifs peuvent conduire à ce syndrome.

Même si les publications ne sont pas nombreuses, la leishmaniose viscérale a été rapportée comme une cause curable de SAM dès la fin des années 1980 [54].

Le syndrome d'activation macrophagique associé à la leishmaniose viscérale présente certaines spécificités. Le diagnostic en est rendu difficile par la similitude des signes cliniques et biologiques entre leishmaniose viscérale et SAM induit. Ainsi, le diagnostic de SAM peut être posé sans que la leishmaniose viscérale ne soit reconnue, conduisant à un retard de traitement spécifique et à l'éventuelle administration d'immunosuppresseurs avec de dramatiques conséquences [55].

Au cours du SAM, on observe une réponse immune exagérée et mal contrôlée, caractérisée par une prolifération et une activation très importante des lymphocytes T (surtout CD8) et des macrophages.

Ces lymphocytes T activés secrètent des quantités excessives d'INF gamma responsables de l'activation des macrophages et la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (INF gamma, IL6, TNFa). Les lymphocytes et macrophages activés infiltrent progressivement différents organes, entraînant une nécrose tissulaire massive, une atteinte multiviscérale et le décès en absence de traitement [56].

Le tableau clinique typique associe de la fièvre, une hépatosplénomégalie et une cytopénie. Des signes biologiques sont Communément présents : hypertriglycémie, hypofibrinogénémie, hyperferritinémie, cytolysé hépatique, hyperprotéinorachie et pléiocytose modérée en cas de symptomatologie neurologique. Plus rarement, on observe une poly-adénopathie, un rash cutané, un ictère cutanéomuqueux et des oedèmes.

L'aspect du myélogramme est caractéristique mais inconstant avec des frottis riches, une infiltration histiocytaire, une érythroblastose et surtout, l'endocytose par les macrophages médullaires de débris cellulaires ou d'éléments figurés du sang : plaquettes, érythroblastes, cellules lymphoïdes (Hémophagocytose) [54].

Les critères diagnostiques d'un syndrome d'HLH ont été révisés par la Histiocyte Society en 2004 [57].

**Tableau XVI: Critères diagnostiques du syndrome d'activation lymphohistiocytaire HLH-2004.
(Adaptés de Hentel et al) [57]**

Critères diagnostiques du syndrome d'activation lymphohistiocytaire HLH-2004.
Le diagnostic du syndrome d'activation lympho histiocytaire (HLH) est retenu si 1 de 2 critères 1 ou 2 est présent. (1) Diagnostic moléculaire positif de HLH (2) Présence de critères cliniques et biologiques (5/8 critères) • Fièvre • Splénomégalie • Cytopénie (≥ 2 lignées) • Hémoglobine < 9 g/dl (< 10 g/dl avant l'âge de 4 semaines) • Plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$ • Neutrophiles $< 1000/\text{mm}^3$ • Hypertriglycérémie et/ou hypofibrinogénémie : Triglycérides ≥ 3 mmol/L Fibrinogène $\leq 1,5$ g/L • Ferritinémie ≥ 500 mg/L • Soluble CD25 (récepteurs soluble de l'interleukine 2) ≥ 2400 U/mL • Activité des cellules natural killer (NK) abaissée ou absente • Images d'hémophagocytose dans la moelle osseuse ou les ganglions lymphatiques ou la rate.

Le traitement de ce syndrome au potentiel de gravité très variable n'est pas codifié [58].

Le traitement de référence du SAM dans le cadre de LV, est l'amphotéricine B liposomale, traitement spécifique qui suffit souvent à lui seul à faire régresser le SAM [59,60]. Les corticostéroïdes peuvent être associés au traitement spécifique pour inhiber la sécrétion des cytokines, et diminuer la réponse immunitaire excessive. Dans les formes réfractaires, l'adjonction d'immunoglobulines intraveineuses (Ig IV) semblerait apporter un bénéfice [61].

Dans notre série, le diagnostic d'un syndrome d'activation macrophagique était retenu chez 2 enfants soit 3,22% des cas. Le traitement s'est basé sur la corticothérapie un jour sur deux avec surveillance stricte clinique et biologique, puis l'introduction de la GLUCANTIME® à dose progressive après normalisation du bilan. L'évolution était marquée chez le 1^{er} cas par une arthrite septique du genou, puis une amélioration par la suite.

Le 2^{ème} cas avait présenté une rechute de LVI après 1 an .

Idrissi [21] rapporte 3,3% des cas de syndrome d'activation macrophagique ce qui concorde avec nos résultats. 5,7% était rapporté dans la série de Tamimy à Fès [24], et 4,76% dans la série de Belhamitou à Tétouan [22].

5. Formes associées :

Il existe des formes associant :

- Leishmaniose viscérale– trisomie 21 [62]: probablement par un déficit de l'immunité humorale qui prédispose ces nourrissons à la leishmaniose viscérale.

Dans notre série, on avait noté un cas de LVI chez un nourrisson trisomique 21.

- Leishmaniose viscérale – cérébellite aigue probablement post virale.
- Leishmaniose viscérale –rachitisme.
- Leishmaniose viscérale – drépanocytose.
- Leishmaniose viscérale –malnutrition protéino– calorique [63]
- Leishmaniose viscérale–infection urinaire.
- Leishmaniose viscérale–otite moyenne.

6. Autres :

Les surinfections consécutives à la leucopénie et à la granulopénie ont été rapportées dans presque 20% des cas chez la plus part des auteurs. Elles intéressent surtout la sphère ORL. Khaldi. F et coll [64] rapportent que la surinfection bactérienne est retrouvée dans 32% des cas et elle est fréquente chez les enfants ayant une neutropénie inférieur à 1500 éléments/mm³.

D'autres formes atypiques ont été rapportées dans la littérature : des formes apyrétiques, des localisations testiculaires des leishmanies et des formes neurologiques avec paralysie des nerfs crâniens et des troubles de la sensibilité.

Sur le plan biologique, dans la leishmaniose viscérale les examens biologiques ne trouvent parfois qu'une atteinte partielle des lignées sanguines avec absence possible de la thrombopénie ou de la leucopénie. L'absence du syndrome inflammatoire et de l'hypergammaglobulinémie peut être expliquée par la dénutrition, le jeune âge, la maladie débutante ou l'immunodépression cellulaire. En fin concernant la sérologie négative, il est classique de voir des faux négatifs dans une leishmaniose viscérale authentique. Il s'agit généralement de petits nourrissons âgés de moins de 4 mois et de sujets immunodéprimés.

VI. Prise en charge thérapeutique :

1. Le traitement spécifique :

La thérapeutique de la leishmaniose est dominée, depuis le début du siècle, par les dérivés stibiés qui demeurent encore de nos jours les médicaments de première intention. Cependant l'apparition de souches de leishmania résistantes à l'antimoine pentavalent ainsi que l'apparition des effets secondaires toxiques et l'accroissement des cas de LV /SIDA au cours des dernières décennies, ont conduit à rechercher d'autres alternatives thérapeutiques [19,41].

Ces dernières années, le développement de nouveaux protocoles thérapeutiques concernant la leishmaniose est l'un des domaines de recherche les plus intéressants. Le but principal de nouveaux médicaments est de combattre la leishmaniose dans ses aspects physiologiques, biochimiques et dans des rapports hôte-parasite /réaction immunitaire. Il n'existe pas actuellement de médicaments très efficaces, peu coûteux, sans effets secondaires et faciles à administrer [16].

Les options de traitement de la Leishmaniose viscérale sont les sels pentavalents d'antimoine, l'amphotéricine B et ses dérivés lipidiques, la miltefosine, l'aminosidine (paromomycine) et la pentamidine [40].

1.1. Dérivés pentavalents de l'antimoine :

Deux antimoniés pentavalents sont actuellement commercialisés :

- l'antimoniate de N-méthyl-glucamine ou antimoine de méglumine connu sous le nom de GLUCANTIME®, utilisé dans les pays francophones et hispanophones. Il est présenté en ampoules de 5ml = 1500mg dont la concentration en antimoine est de 85mg/ml.
- Le stibogluconate de sodium commercialisé sous le nom de PENTOSTAM®, utilisé dans les pays anglo-saxons et aux Etats-Unis. Ce médicament est présenté en flacon de 100ml dont la concentration en antimoine est de 100mg/ml du produit.

a. Pharmacodynamique de l'antimoine :

Leur mécanisme d'action est encore peu connu actuellement. Les sels d'antimoine ont une action inhibitrice sur la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), l'oxydation des glucides et sur celle des acides gras, de plus, ils ne sont actifs in vivo qu'après conversion en composés trivalents dans les macrophages ou dans le parasite. La mort cellulaire par un mécanisme de type «apoptose» serait induite par l'activation des caspases, entraînant l'activation d'une endonucléase responsable de la fragmentation de l'ADN parasitaire, mais également par l'action d'espèces réactives de l'oxygène dont la production serait induite par les dérivés actifs d'antimoine [65].

b. Pharmacocinétique :

L'absorption digestive des dérivés d'antimoine est nulle. Le produit diffuse rapidement dans le compartiment plasmatique, et 85% à 90% est excrété dans les urines dans les six premières heures qui suivent l'injection. On ne trouve plus d'antimoine dans les urines après 24h [1].

c. Effets indésirables

Bien que de nombreux effets collatéraux aient attribués aux antimoniés, la rareté d'effets secondaires cliniquement graves rapportés justifie la poursuite de leur utilisation, d'autant plus qu'un médicament alternatif dénué de toxicité n'est pas disponible.

Très schématiquement, les effets secondaires des antimoniés pentavalents se distinguent en signes de :

stibio-intolérance : qui se manifestent dès les premières injections et sont de type anaphylactique (frissons, troubles digestifs, éruption cutanée, arthromyalgie, tachycardie, hyperthermie, tachycardie, hémorragies, troubles digestifs)

Dans notre série on a noté 1 cas de stibio-intolérance représenté par une éruption cutanée.

Ce qui concorde avec la majorité des études (tableau XVII).

TABLEAU XVII : Taux de stibio-intolérance selon les séries étudiées.

Séries	Notre serie	TAMIMY[24]	ZAIT [10]	MOUFARREH[27]	BALHAMITOU [22]	THIMOU[66]
Nombre de cas de stibo-intolerance (%)	1(1,66%)	1(1,36%)	1(1,4%)	9(20,45%)	7(16,66%)	3(7,5%)

❖ stibio-intoxication :

Survenant en fin de cure et traduisant un surdosage. Il s'agit de signes généraux (hyperthermie, arthralgies, polynévrites, myalgie), de troubles cardiaques, d'atteintes hépatique, rénale ou pancréatique et d'accidents hématologiques [65].

Dans notre série 5 cas de stibio-intoxication on été notés : 2 cas de cytolyse hépatique sévère(ayant nécessité l'arrêt du traitement) et 3 de cytolyse modérée.

ZAIT [10] a objectivé 1 cas de stibio-intoxication dans sa série algérienne, alors qu'aucun cas n'a été noté dans l'étude de TAMIMY [24] au Maroc à Fès.

d. Les contres indications :

Hypersensibilité à l'un des constituants.

Insuffisances rénale, cardiaque ou hépatique [67].

e. Posologie et durée du traitement :

La posologie actuelle adoptée par l'OMS est 20mg de sb5+/kg/j sans dépasser 850mg /j en cure de 28 à 30 jours.

Il n'est pas précisé s'il faut augmenter progressivement les doses ou non. Mais il est devenu une pratique courante de commencer par une faible dose et de l'augmenter graduellement sur une semaine, d'envisager des intervalles libres entre les cures afin de réduire la toxicité rénale, et même diviser la dose quotidienne en deux injections.

Le mode d'administration le plus courant est l'injection intramusculaire, plus rarement l'injection intraveineuse [1].

f. Résistance aux dérivés de l'antimoine :

Dans les régions endémiques, les antimoniés représentent le traitement de première intention de la plupart des formes cliniques d'immunocompétents en raison de leur disponibilité et de leur moindre coût.

Malheureusement leur efficacité baisse progressivement depuis quelques années. Ainsi, dans la leishmaniose viscérale, la résistance aux dérivés pentavalents de l'antimoine est classique pour les souches *leishmania donovani* en Inde et en Afrique de l'Est. En Inde, dans l'état du Bihar où sévit depuis la fin des années 70 une épidémie de LV à *Leishmania donovani*, les taux de résistance primaire ou secondaire à l'antimoine, initialement inférieurs à 10% [68], atteignent actuellement 60% [69].

On a récemment décrit des souches résistantes de *leishmania infantum* et de *leishmania tropica* sur le pourtour méditerranéen [70].

Définitions : [71]

- Un échec thérapeutique : est défini par la persistance de symptômes et la présence de parasite dans la moelle osseuse 2 semaines après la fin de traitement.
- Une rechute est définie par la réapparition, après une bonne réponse initiale, de signes cliniques et de parasites dans la moelle osseuse.

Trois mécanismes d'échec thérapeutique d'importance inégale sont évoqués :

Résistances primaire, résistance acquise et statut immunitaire de l'hôte.

f.1. La résistance primaire :

La résistance primaire correspond à l'échec d'une première cure par antimoine. Les symptômes persistent ou les parasites sont encore retrouvés sur les prélèvements.

Celle-ci a été décrite dès les années cinquante et dont la fréquence et le niveau varient selon le foyer épidémique.

Cette problématique a été étudiée de façon intensive à l'aide de mutants générés *in vitro* et de différents échantillons cliniques, ce qui a permis de révéler plusieurs mécanismes de résistance.

Il a été démontré qu'une diminution de la réduction intracellulaire du SbV en SbIII, la forme la plus active contre le parasite, est impliquée dans la résistance [72]. Il n'est toutefois pas encore clair si la réduction du métalloïde se produit principalement à l'intérieur du macrophage ou du parasite. De plus, une diminution de l'expression de l'aquaglycéroporine AQP1, responsable de l'entrée du SbIII dans le parasite, est également impliquée dans la résistance chez des mutants générés *in vitro* ainsi que chez des parasites provenant de patients ne répondant pas au traitement [73, 74]. Des études de transport effectuées à l'aide de vésicules inversées ont démontré l'existence d'un système d'efflux du SbIII dépendant de l'ATP chez *Leishmania*, mais le transporteur responsable n'a pas encore été identifié [75].

2 cas de résistance primaire ont été notés dans notre série.

TAMIMY [24] avait signalé 1 seul cas dans sa série.

Des pourcentages plus élevés de ce type de résistance ont été retrouvés par ZAIT [10]: 6 cas (8,4%).

f.2. La résistance secondaire :

La résistance secondaire survient lors de la réintroduction du médicament, lors d'une rechute par exemple. Alors qu'une première cure avait été efficace, la seconde n'a aucun succès.

L'acquisition de cette résistance sous l'effet de la pression de sélection est la plus préoccupante. Le mécanisme principal est un mécanisme d'efflux des antimoniés vers l'extérieur du parasite par l'intermédiaire d'une glycoprotéine membranaire. Ce phénomène est favorisé par le sous dosage, les cures incomplètes, l'augmentation graduelle des doses, la division de la dose quotidienne en deux injections, l'usage de médicaments aux propriétés altérées, et ce sont des situations fréquentes dans les pays en voie de développement [24].

Dans la série de BALAMHITOU [22] à Tétouan un pourcentage de 2,4% de résistance secondaire a été noté.

f.3. Statut immunitaire de l'hôte

Le rôle important de l'immunité de l'hôte dans l'échec thérapeutique est illustré par la difficulté thérapeutique de la leishmaniose viscérale du sujet immunodéprimé par le VIH, en l'absence de restauration immunitaire par un traitement antirétroviral [76].

Dans notre série aucun cas d'immunodépression n'a été noté.

Malgré le risque croissant d'échec thérapeutique, l'antimoine de méglumine conserve une place essentielle dans la majorité des régions endémiques des leishmanioses.

Dans notre série, 62 malades (100%) étaient traités initialement par l'antimoniote de méglumine à la dose moyenne de 60mg/Kg/j (20mg SbV/Kg/j), pendant une durée de 21 à 28 jours.

Ceci rejoint le protocole réalisé par la plupart des études marocaines [22,24] où l'antimoniote de méglumine était le traitement de première intention pour tous les patients. Pour l'étude ZAIT [10] seuls 70,4% des malades ont été traités par l'antimoniote de méglumine, cela est expliqué par le taux élevé des résistances primaires et de stibio-intolérance et stibio-intoxication dans leur contexte.

1.2. L'Amphotéricine B :

C'est un antibiotique de la famille des macrolides polyéniques. Il est utilisé dans le traitement des infections fongiques systémiques. Il représente un antileishmanien puissant et est utilisé dans le traitement de la leishmaniose grave ou résistante aux antimoniés.

a. Amphotericine B libre

L'amphotericine B injectable est commercialisée sous le nom de Fungizone®, en flacons de 50 mg.

❖ **Posologie** : 1mg/kg/j (1jour sur 2) en perfusion intraveineuse lente. Sous surveillance médicale pendant 3 à 4 semaines [19,77, 78]

❖ **Mode d'action** : l'amphotéricine B se fixe sur les stérols membranaires des champignons et des leishmanies provoquant la perméabilité de leurs membranes entraînant une perte létale de substances. Elle agirait également sur les macrophages en favorisant leur production et en augmentant leur capacité phagocytaire [19,78].

❖ **Pharmacocinétique** :

Les concentrations plasmatiques sont rapidement atteintes et même dépassées au début de la perfusion. La molécule se concentre ensuite préférentiellement dans certains tissus : foie, rate, poumons, reins. Le métabolisme est mal compris. L'élimination du produit est urinaire et lente [41,78].

❖ **Les effets secondaires sont de deux types** :

- 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 [19,78].

Ce médicament est non disponible actuellement au Maroc. Aucun cas n'a été mis sous amphotéricine B dans notre série.

Dans les séries étudiées l'amphotéricine B a été utilisé dans 4,2% des cas pour ZAIT [10], et 13,5% des cas pour l'étude Minodier [12].

b. Amphotéricine B complexée avec des lipides :

Lorsqu'elle est complexée avec les lipides, l'amphotéricine B ne se dissocie pas dans la circulation générale, d'où elle est captée par les cellules du système des phagocytes mononuclées. Elle s'accumule dans les tissus infectés et les cellules, en particulier les macrophages ce qui revient à une augmentation de l'index thérapeutique [19].

Trois formulations sont actuellement proposées :

❖ Amphotéricine B liposomale (Ambisome®) :

Comparée au traitement classique, l'amphotéricine B liposomale a un rapport efficacité/tolérance et un profil coût /efficacité qui sont tous deux favorable.

L'Ambisome a bénéficié d'une Autorisation à la mise sur le marché en France en 1998, révisée en 2001, et il est recommandé comme le traitement de première ligne de la Leishmaniose viscérale en Europe [41.77, 4,79]

La posologie recommandée par l'OMS dans ce cadre thérapeutique est de 18 mg/kg par cure, soit 3 mg/kg/j administrés par voie intraveineuse lente pendant 5 jours et une dernière injection intraveineuse de 3 mg/kg au 10^{ème} jour. la dose cumulative recommandée est de 18-24 mg/kg en 6 injections .Il est formulé en poudre à 50mg d'amphotéricine B qui doit être reconstituée avant la perfusion chez le patient. La perfusion est réalisée sur une période d'environ 1 heure [80].

En terme de coût ils sont plus onéreux, pourtant en Europe occidentale, la réduction du temps d'hospitalisation, la brièveté du traitement, les rendent abordables en dépit de leur coût élevé. Néanmoins, le coût est un sérieux frein pour les pays en voie de développement où le séjour à l'hôpital est de faible coût ne compensant pas le coût élevé des médicaments [76].

Dans notre série aucun enfant n'a été traité par ce médicament.

Dans une série de Minodier [79] tous les malades ont été traités par l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®). La guérison sans rechute a été obtenue dans 100 % des cas.

Ce traitement a été utilisé dans l'étude de ZAIT [10] chez un seul malade (1,4%).

❖ L'Amphocil®:

amphotéricine B en dispersion colloïdal. C'est une dispersion lipidique d'amphotéricine B et de cholestérol. Des essais cliniques ont fait preuve d'une bonne efficacité et d'une toxicité moindre. La dose est de 2mg /kg/j pendant 7 à 10 jours.

❖ L'Abelcet® :

Est un complexe lipidique d'amphotéricine B avec des phospholipides.

1.3. La miltéfosine

L'héxadecylphosphocholine ou miltéfosine, (Impavido, Zentaris Francfort Allemagne) est donnée par voie orale. Évaluée dans le cadre de la LV à *L. donovani*, elle constitue actuellement le traitement de référence en Inde [4,81,82]. 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.

1.4. la pentamidine :

Est une diamine aromatique commercialisée actuellement en France sous forme d'iséthionate (Pentacarinat®). Présentée en flacons de 300 mg pour 10 ml. Elle est administré à la dose de 3 à 4 mg/kg par injection, une injection toutes les 48h. Le nombre des injections dépend du type de leishmaniose, 3 à 5 injections étant le nombre couramment admis. L'élimination est lente et se fait par voie rénale [19, 82,83].

Elle agit en inhibant la réplication de l'ADN parasite et en favorisant la glycolyse aérobie et anaérobie des protozoaires. Très récemment, un essai de traitement par pentamidine encapsulée a été mené dans un modèle murin et a permis de réduire les doses pour une efficacité identique mais une toxicité moindre [83].

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) [82,83].

Dans notre série aucun enfant n'a été traité par ce médicament.

Ce médicament a été utilisé dans l'étude de ZAIT [10] chez 4 malades (5,6%).

1.5. Les Macrolides :

Le recours aux macrolides dans notre étude, avait comme raisons :

- la résistance ou l'intolérance aux dérivés de l'antimoine.
- le non disponibilité dans notre contexte de l'amphotéricine B liposomale (principale alternative recommandée [84]) et les autres traitements.
- Leur efficacité prouvée dans la Leishmaniose cutanée, en effet plusieurs études ont démontrée l'efficacité de l'azithromycine [85,86] et d'autres de la clarithromycine [87] dans le traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse .

Le mécanisme d'action des macrolides contre les leishmanies n'est pas encore bien connu. Il peut s'agir d'un effet direct sur le parasite, ou de modulation du système immunitaire et de la réponse inflammatoire. D'autres effets ont été aussi décrits, tel que la stimulation des phagocytes et du chimiotactisme et l'activité cytotoxique. Tanyuksel et al ont démontré que l'azithromycine est capable de tuer les amastigotes intracellulaires, et a également une activité antileishmanienne [88].

Dans notre série cette molécule a été utilisée chez 4 enfants sans amélioration.

1.6. Autres moyens thérapeutiques :

a. L'aminosidine :

(Gabbromycine) est un antibiotique de la famille des aminoglycosides. Le mode d'action leishmanicide paraît lié à un défaut de lecture de l'ARN messager [83].

Elle est administrée en IM ou en IV à la dose de 16 à 20 mg/kg pendant 21j en monothérapie ou associée aux antimoineés. Dans deux études non randomisées, l'aminosidine montre une meilleure efficacité dans la prévention des rechutes que l'antimoine seul [89].

b. L'immunothérapie :

Les premiers essais remontent au début des années 90. Badaro et al [90] ont utilisé l'association d'interféron gamma à la posologie de 100 µg/m²/j et d'antimoniate de méglumine à la posologie de 20 mg/kg/j. La guérison des patients est inconstante, mais tous les sujets ont une amélioration des signes cliniques et biologiques de la maladie.

Des résultats similaires sont obtenus chez des patients résistants à l'antimoine ou multirésistants [83,89].

c. Les traitements administrables par voie orale :

❖ L'allopurinol (Zyloric®) :

Analogue des purines Son action contre les protozoaires (*Leishmania* et *Trypanosoma*) a été mise en évidence in vitro depuis les années 70.

L'hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT) joue un rôle clé. Elle est impliquée dans le métabolisme des purines et dégrade l'Allopurinol en un métabolite qui vient s'incorporer à l'ARN de la cellule et gêner la synthèse protéique du parasite [41,89].

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 [93].

❖ Inhibiteurs de la synthèse de l'ergostérol (antifongiques azolés ou Imidazolés) :

La membrane cellulaire des leishmanies étant composée d'ergostérol, sa synthèse représente donc une cible privilégiée pour plusieurs antifongiques tels que les dérivés azolés.

En effet, les imidazolés empêchent la synthèse des stérols membranaires en inhibant une enzyme, la 14 α déméthylase dont le rôle est la déméthylation du 14 α méthylstérol en stérol : leur activité conduit à une accumulation de 14 α méthylstérol qui fragilise la membrane parasitaire aboutissant à la destruction du parasite.

Les molécules utilisés sont :

- Le kétoconazole : la dose utilisée et l'espèce parasitaire impliquée paraissent déterminantes dans son efficacité [93]. Des résultats satisfaisants ont été obtenus en Inde pour des cures de 600 mg/j en monothérapie pendant 4 semaines.
- Le fluconazole : a également donné de bons résultats en association avec l'allopurinol. La molécule a été évaluée à la posologie de 400 mg/j pendant 21 jours. Cependant, son utilisation paraît délicate chez les patients co-infectés par le VIH, chez qui le risque potentiel d'émergence de Candida résistantes est maintenant bien documenté [93].
- L'itraconazole : a principalement été évalué dans le traitement de la LC. Dans le cadre de la LV, il a été testé sur 2 malades immunodéprimés, aux doses de 200 à 400 mg/j pendant plusieurs mois : des rémissions prolongées ont été ainsi obtenues.

– Métronidazole

Le métronidazole est un antibiotique de la famille des 5-nitro-imidazole. Celui-ci aurait un intérêt dans le traitement de la LV résistante aux traitements de première intention chez les patients co-infectés par le VIH et en traitement d'entretien permettrait d'éviter les rechutes [93].

1.7. Difficultés thérapeutiques :

De nombreux éléments doivent être pris en compte dans la prise en charge thérapeutique de la LV, parmi eux le rapport efficacité/tolérance des traitements, les facteurs socio-économiques et culturels, le statut immunitaire et nutritionnel de la population, et le degré de résistance du parasite aux différentes molécules.

Concernant les facteurs parasitaires, des différences de sensibilité aux médicaments selon l'espèce impliquée ont été observées dans de nombreuses études (variation interspécifique). Au sein de chacune de ces espèces il faut prendre en compte la possibilité de primorésistance ou de résistance secondaire (variation intraspécifique). Ainsi, l'efficacité de nombreuses molécules s'avère « espèce-dépendante ». L'acquisition de résistance par certaines souches de *Leishmania* est maintenant bien documentée pour les DPA ou la pentamidine.

Exemple : des études ont mis en évidence des souches de *L. donovani* primorésistantes aux antimonies en Inde et en Afrique de l'Est, et des souches de *L. infantum* également primorésistantes aux DPA sur le pourtour méditerranéen [93].

L'importance des résistances cliniques aux antimonies, notamment dans l'Etat de Bihar en Inde, au nord du Gange jusqu'au Népal, pose des problèmes thérapeutiques dans ces foyers. Ce phénomène apparaît dès le premier traitement par les antimonies. L'efficacité de ces molécules a récemment été étudiée sur une période de 21 ans : une baisse continue de la sensibilité des parasites est constatée avec un taux de guérison de 83 à 86 % en 1980 et de 36 à 69 % en 2001 avec une dose de 20 mg/kg/j. Dans les années 1970, un traitement de 10 mg/kg/j durant 6 à 10 jours permettait une guérison complète. Les effets secondaires étant directement corrélés à la dose totale de dérivés antimonies, l'augmentation de la posologie nécessaire à l'obtention d'une réponse clinique engendre une incidence peu négligeable de survenue de cardiotoxicité et des cas de mortalité [40,94]

Chaque rechute risque de majorer le niveau de résistance. Cette constatation implique la nécessité de traiter avec des posologies quotidiennes et des durées suffisantes de traitement, sachant qu'on ne peut affirmer que la guérison sera définitive et que les rechutes peuvent survenir à partir de foyers infectieux résiduels réactivés par une déficience immunitaire intercurrente [40]

L'émergence de souches de *Leishmania* résistantes aux dérivés pentavalents de l'antimoine et l'incidence croissante de la leishmaniose viscérale au cours du sida, incitent à l'optimisation de sa prise en charge thérapeutique. De nouvelles stratégies plus efficaces telles que la multithérapie ou la vectorisation des molécules sont des concepts qui ont prouvé leur capacité à optimiser la prise en charge thérapeutique [40] :

– Multithérapie :

L'association de deux médicaments doit être promue pour préserver l'efficacité des médicaments actuels et futurs : la multithérapie pourrait réduire le risque d'émergence de mutants résistants. De plus, les molécules ayant un effet « organe-dépendant », l'association médicamenteuse s'avère d'efficacité complémentaire sur les organes cibles (par exemple : DPA sont peu actifs sur les gîtes parasitaires spléniques contrairement aux dérivés azolés) [93]. Cette différence d'action au niveau des organes pourrait expliquer l'efficacité incomplète de certains traitements à l'origine de rechutes. Enfin, la thérapie combinée permet également une diminution sensible des doses et de la durée du traitement : ainsi, les effets secondaires attribuables à chaque molécule sont réduits.

Exemple : Antimoniés (20 mg/kg/j) + Allopurinol (15 mg/kg/j) pendant 20–28 jours.

Les dérivés Pentavalents de l'antimoine + kétoconazole (modèle expérimental)

– Vectorisation des molécules

La vectorisation des molécules permet de mieux distribuer le principe actif dans les organes préférentiellement infectés et ainsi d'en réduire la toxicité. Seule l'AmB liposomale est actuellement commercialisée et indiquée dans le traitement de la LV [40].

Dans notre contexte, les cas de rechute et de résistance aux Dérivés pentavalents de l'antimoine (DPA) de notre série, sont , également, très probablement dus à des souches de *Leishmania infantum* résistantes à ce traitement malheureusement le seul disponible et accessible au Maroc. Ceci nous pose un véritable problème thérapeutique , vu la non disponibilité des autres traitements antileishmaniens efficaces et recommandés notamment l'amphotéricine B ,L'amphotéricine B liposomale . Cette situation doit solliciter plus de collaboration et d'efforts de la part du clinicien,du parasitologue,de l'infectiologue et pharmaciens afin d'améliorer la prise en charge de ces malades et de discuter les autres alternatives au cas par cas.

2. Traitement adjuvant :

2-1 Transfusion de culots globulaires :

La transfusion sanguine est un traitement adjuvant classique vu le risque accru de saignement au cours de LVI, 88,70% des patients on été transfusés dans notre série. Ce résultat comparé aux données de la littérature est représentés dans le tableau suivant :

TABLEAU XVIII: pourcentage des malades transfusés de Culots globulaires selon les séries.

Séries	Notre serie	BALHAMIDOU [22]	THIMOU[66]	MOUFFAREH[27]	TAMIMY[24]	IDRISSI [21]
% des malades transfusés de CG	88,70%	80,95%	70%	74,46%	93,1%	62%

Nos résultats sont proches de ceux de la littérature.

2-2 Transfusion de culots plaquettaire :

14 enfants ont été transfusés par des culots plaquettaires, soit 20,96% des cas.

2-3 L'Antibiothérapie :

La fréquence des infections pulmonaires, ORL et digestives ainsi que les neutropénies sévères justifient l'utilisation fréquente des antibiotiques au cours LVI (tableau XIX).

Tableau XIX :Pourcentage d'utilisation d'antibiotiques selon les séries

Séries	Notre série	BALHAMIDOU [22]	THIMOU[66]	MOUFFAREH[27]	TAMIMY[24]	IDRISSI[21]
% d'utilisation des ATB	53,22%	88,09%	70%	74,46%	63%	36,8%

L'utilisation d'ATB dans notre série est proche de celle trouvée dans la littérature.

2-4 Le Paracétamol :

La fièvre au cours de LVI est la règle, pour cela la 93,54% des malades ont été mis sous paracétamol dans notre série.

Dans les études BALHAMIDOU [22] et TAMIMY[24], l'utilisation de paracétamol était de 95,85% et 95,8% respectivement, ce qui concorde avec notre résultat.

Concernant le coût de prise en charge des cas de leishmaniose viscérale infantile, incluant les moyens de diagnostic utilisés, l'hospitalisation et les différents traitements reçus, Une étude marocaine récente [91], menée dans 8 hôpitaux traitant les cas de leishmaniose viscérale infantile au Maroc, de Mars à Juin 2014, a conclu à un coût total médian par cas de LVI de 520 US\$ ($\approx$ 5038Dh).

VII. La prophylaxie :

La prévention est un élément clé de la LV. En luttant plus efficacement contre la maladie, on réduit à la fois la morbidité et la mortalité. On réduit également le rôle de l'être humain en tant que réservoir dans les cycles anthroponotiques et l'on peut éviter que la maladie n'évolue vers les formes compliquées.

1. Prophylaxie individuelle: [77]

Ces mesures de prophylaxie individuelle visent à éviter la piqure des phlébotomes. Elles consistent en :

- ❖ Btion des activités à l'extérieur après la tombée de la nuit.

2. Prophylaxie collective : [77,92]

Elle concerne les réservoirs des parasites, les vecteurs et les sujets réceptifs.

➤ Elimination des réservoirs :

- Le réservoir canin (chien) : dans ce cadre certains auteurs insistent sur :

– l'abattage systématique et régulier des chiens errants ;

– la déclaration obligatoire des chiens par leurs propriétaires et leur surveillance sanitaire. Il est important de noter qu'un collier insecticide destiné à protéger le chien de la piqure infestante du phlébotome dans le bassin méditerranéen a été testé et mis récemment sur le marché sous le nom de Scarlibor®. En Italie, cette méthode a montré sa capacité à diminuer jusqu'à 90 % l'infestation des chiens. En Iran cette méthode a permis de diminuer l'incidence de la LV humaine.

- Le réservoir humain : le dépistage et le traitement des malades doivent être systématiques dans les pays endémiques.

➤ La lutte contre les vecteurs :

- Par utilisation des insecticides tels que DDT (dichloro-diphényltrichloréthane),
- malathion et les pyréthrinoides de synthèse en application, diurne dans et autour des maisons, des caves et des étables.
- Par élimination des ordures et des décombres.
- et enfin par l'utilisation des pièges lumineux.

3. La Vaccination :

Certains pays ont choisi l'option prophylactique d'une "leishmanisation" pour limiter sa prolifération. Mais la mise au point et la standardisation de la production de ces "vaccins" s'avèrent difficiles.

De nombreux essais vaccinaux ont été réalisés avec des leishmanies tuées, aux résultats très modérés. Plus de 17 protéines recombinantes ont été testées chez l'animal, sans résultat probant. Chez la souris, des vaccinations avec une interleukine 12 comme adjuvant se sont montrées efficaces, mais de façon passagère comme les essais chez l'homme avec des leishmanies tuées. De ce fait, il semble que l'induction d'une réponse Th1 ne soit pas suffisante pour entraîner une immunité durable, qui nécessite la persistance de parasites vivants.

En conclusion, Il n'existe à l'heure actuelle aucun vaccin, ni médicament prophylactique, mais d'abondantes preuves cliniques et expérimentales indiquent que la leishmaniose pourrait être prévenue par la vaccination. Plusieurs vaccins potentiels sont développés, à la demande de l'OMS, mais aucun n'est encore disponible [94]

VIII. L'ÉVOLUTION :

La LV est une maladie chronique à évolution lente qui peut durer plusieurs mois, voire plusieurs années.

- Sans traitement, l'évolution est marquée par la majoration progressive des symptômes cliniques et des signes biologiques : l'amaigrissement, l'anémie et la leucopénie s'aggravent, la splénomégalie devient énorme. Un état de cachexie impressionnante s'installe avec détérioration de l'état général et susceptibilité accrue aux infections. Le décès survient le plus souvent lors d'une infection intercurrente (principalement respiratoire) ou lors d'une insuffisance hépatocellulaire importante avec syndrome hémorragique [24,66].

- Sous traitement anti-leishmanien précoce et bien mené, la guérison est obtenue en quelques jours et le décès survient exceptionnellement ; cela est en rapport avec le mauvais état général au départ, les complications du traitement (stibio-intolérance et/ou stibio-toxicité) ou de la maladie (hémorragie/infection).

La guérison est marquée par l'obtention de l'apyrexie dès les premiers jours de traitement. La régression de l'anémie et de la splénomégalie est plus lente et peut prendre des mois. Une hépato-splénomégalie peut persister jusqu'à six mois après la fin du traitement sans qu'elle minsoit pathologique. Les signes biologiques s'améliorent progressivement [18,21, 66].

1. Evolution favorable :

Le taux d'évolution favorable dans les séries étudiées varie de 75% et 97,12% (tableau XX).

Ce qui concorde avec nos résultats (74,19%).

TABLEAU XX : Taux d'évolution favorable selon les études.

Séries	Notre série	BALHAMIDOU[22]	IDRISSI [21]	THIMOU[66]	MOUFFREH[27]	TAMIMY[24]
Evolution favorable	74,19%	88%	97,12%	75%	93,6%	95,7%

2. Les Rechutes :

Le traitement de la leishmaniose viscérale se heurte à des rechutes liées à des souches leishmaniennes qui manquent de sensibilité aux traitements, à la toxicité de ces derniers et à l'immunodépression induite par la maladie [95].

Dans le foyer méditerranéen, un manque d'efficacité a de même été rapporté, chez des enfants immunocompétents, comme chez des adultes co-infectés par le VIH [71,96].

La multithérapie ou la vectorisation des molécules sont des concepts qui ont prouvé leur capacité à optimiser la prise en charge thérapeutique, enfin la restauration des fonctions

immunes à la prophylaxie chez les patients immunodéprimés, sont des stratégies permettant d'envisager efficacement la lutte contre les rechutes, en particulier en cas de coinfection par le VIH [97].

TABLEAU XXI : Taux de rechutes selon les études.

Séries	Notre série	BALHAMIDOU[22]	TAMIMY[24]	ZAÏT[10]
Cas de rechute (%)	5(8,06%)	2(4,76%)	4(5,47%)	1(1,4%)

Le taux de rechute dans notre étude de 8,06% reste un peu supérieur à celui retrouvé dans la littérature, cela peut être expliqué par le fait que, le parasite devient de moins en moins sensible aux traitements par les dérivés de l'antimoine dans les régions d'études dans notre série.

Ces cas de rechutes posent, dans notre contexte, un véritable problème de prise en charge.

3. Les Complications :

- Liée aux traitements : (voir chapitre effet secondaire du traitement)
- Liée à la maladie : (voir chapitre formes cliniques)

4. Mortalité :

Le taux de mortalité lié à la leishmaniose viscérale infantile a connu une évolution croissante au fil du temps. Il peut trouver son explication dans trois principales étiologies à savoir les infections intercurrentes, les hémorragies sévères et le syndrome d'activation macrophagique [96].

Le tableau ci-après résume de manière comparative nos résultats avec les autres séries d'études.

TABLEAU XXII : Taux de mortalité selon les différentes séries.

Séries	Notre série	ZAIT[10]	THIMOU[66]	IDRISSI[21]	BALHAMIDOU[22]	TAMIMY[24]
Taux de mortalité	8,06%	5,6%	2,5%	2,3%	2,3%	4,1%

Toutefois le taux de mortalité dans notre série reste un peu élevé par rapport aux autres études.

Cela peut être expliqué par :

- ✓ La difficulté d'accès aux soins, surtout dans les régions rurales et enclavées.
- ✓ Les conditions socioéconomiques des patients.
- ✓ Consultation à un stade avancé de la maladie.

IX. Programme de lutte contre les leishmanioses : [98]

1. Objectifs du Programme :

- ✓ Objectifs Généraux :
 - Prendre en charge de manière précoce les cas de leishmaniose viscérale;
 - Circonscrire et contrôler la maladie dans les foyers de leishmanioses cutanées.
- ✓ Objectifs spécifiques :
 - Organiser les activités de surveillance et de dépistage clinique et parasitologique selon le type de leishmaniose.
 - Prendre en charge en milieu hospitalier et assurer le suivi de tous les cas de leishmaniose viscérale.
 - Traiter en ambulatoire par des soins locaux et / ou par un traitement au Glucantime les atteintes cutanées ;
 - Entreprendre des actions de lutte préventive contre le vecteur et le réservoir.

- Assurer le recyclage et la formation des microscopistes ;
- Organiser des journées d'information et de sensibilisation au profit du personnel de santé et de la population exposée au risque.

2. Population cible :

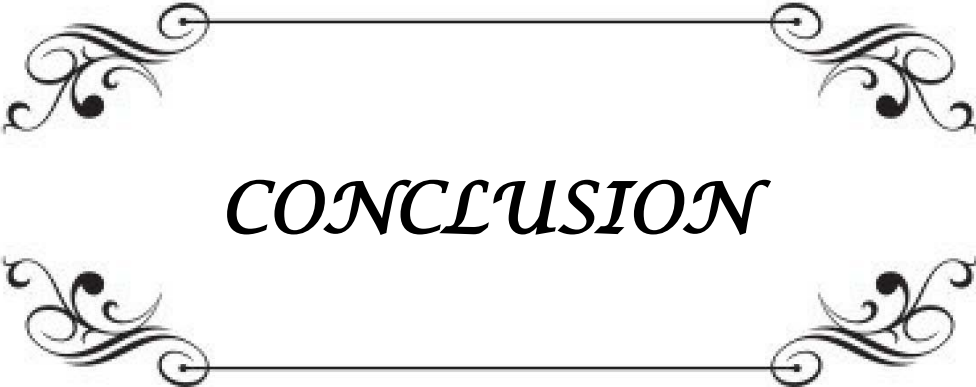
Population rurale exposée

3. Stratégie et activités développées par le programme :

- Le dépistage et le traitement des cas de leishmaniose ;
- La lutte contre le réservoir par des actions chimiques et physiques ;
- La lutte contre le vecteur par des actions chimiques ou physiques ;
- Le renforcement de la collaboration intersectorielle avec les départements ministériels de l'Intérieur et de l'Agriculture ;
- L'éducation sanitaire des populations des zones à risque pour les sensibiliser au problème des leishmanioses et les inciter à participer à la lutte contre la maladie.

4. Principaux indicateurs :

- Taux d'incidence par type de leishmaniose.
- Taux de réalisation des différentes activités.
- Elaboration d'un plan intersectoriel.
- Prise en charge de qualité des cas de leishmaniose (action 214)
- Formation, information et recyclage du personnel notamment les microscopistes et les techniciens d'hygiène,
- Dotation des provinces en médicaments, matériel et réactifs nécessaires.



CONCLUSION

Au Maroc, la leishmaniose viscérale infantile est un problème de santé public. Son foyer s'étend tout au long des montagnes du rif, et des plateaux du pré-rif, et continue à évoluer sous forme sporadique et localement très dispersée.

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.

Une splénomégalie et une fièvre irrégulière et prolongée dans un contexte de séjour dans une zone endémique, constituent les principaux éléments devant orienter vers une leishmaniose viscérale. La confirmation diagnostique est apportée par la présence de corps de leishmanie dans le prélèvement de la moelle osseuse et/ou par la positivité de la sérologie leishmanienne. Néanmoins, les présentations cliniques atypiques posent de plus en plus des difficultés diagnostiques.

Les antimoniés pentavalents (GLUCANTIME®) restent le traitement de première intention dans le bassin méditerranéen. Les cas d'échec thérapeutique, de résistance et de rechutes imposent une collaboration clinicien-parasitologue pour le choix de la conduite à tenir à suivre.

L'AMBISOME® (amphotéricine B liposomale) est, actuellement, le traitement le mieux placé dans le cas de la non amélioration sous les dérivés antimoniés. Cependant son coût élevé limite son utilisation dans les pays en voie de développement, et sa non disponibilité dans notre contexte nous a incité à avoir recours, en l'absence d'autre alternative, aux macrolides qui avaient fait preuve de leur efficacité dans la leishmaniose cutanée. Malheureusement, on ne peut pas juger de l'intérêt de cette molécule dans la leishmaniose viscérale chez les malades de notre série vu qu'ils étaient perdus de vue.

Enfin, Les rechutes et les formes résistantes posent, donc, un véritable problème de prise en charge thérapeutique dans notre contexte, nécessitant une réflexion sérieuse et une collaboration entre les spécialistes afin de proposer des solutions adéquates pour ces malades.

ANNEXES

Annexe I :

Fiche d'Exploitation

Leishmaniose viscérale Infantile, au service de Pédiatrie CHU Med

VI, Marrakech

Identité :

- Nom et Prénom : IP:
- Date d'Hospitalisation : / /
- Age :
- Sexe : M ☐ F ☐
- Origine géographique : Ouarzazat ☐ Zagoura ☐ Demnat ☐ Marrakech ☐
Autre ☐ à Préciser :
- Milieu : Urbain ☐ Rural ☐
- Niveau socioéconomique : Bas ☐ Moyen ☐ Haut ☐
- Num de Téléphone :
- Adresse :

Motif de consultation :

- Fièvre Prolongée ☐ Pâleur ☐ Distension abdominale ☐
Autre ☐ Préciser :

Délai de consultation :

.....

Les Antécédents :

- Personnels : Oui ☐ Non ☐
Si oui Préciser :
- Familiaux :
Cas similaires dans la famille :
Oui ☐ Non ☐
Autres : Oui ☐ Non ☐
Si oui Préciser :

Clinique :

- Début des symptômes :

Date : jours avant l'hospitalisation

Allure : Brutale ☐ Progressive ☐ Rapidement progressive ☐

- Signes Fonctionnels :

Fièvre :	oui	☐	Non	☐
	Régulière	☐	Anarchique	☐
Hypothermie	: Oui	☐	Non	☐
Distension Abdominale	: Oui	☐	Non	☐
Pâleur	: Oui	☐	Non	☐

Altération de l'état général	:	Oui	☐	Non	☐
<u>Signes Hémorragique</u>	:	Oui	☐	Non	☐
Si oui, Type :		Epistaxis	☐	Hémoptysie	☐
		Gingivorragies	☐	Hématémèse	☐
		Otorragies	☐	Purpura	☐
<u>Signes Viscéraux</u>	:				
Signes digestifs	:	Nausées	☐	Vomissement	☐
		Diarrhées	☐	Douleurs abdominales	☐
Signes Hépatiques	:	Ictère	☐	Autre	☐
Signes Rénaux	:	Sd Oedémateux	☐	Autre :	☐
Signes Pulmonaires	:	Toux	☐	Dyspnée	☐ Autres ☐
Signes Neurologiques	:	Agitation	☐	Tremblement	☐
		Somnolence	☐	Obnubilation	☐ Coma ☐

• *Signes Physiques :*

Etat général :

FC :..... FR :..... TA :.....

Température :..... Fébril ☐ Apyrétique ☐

Poids :.....Kg Normal ☐ Surpoids ☐ - 2DS ☐ -3DS ☐

Taille :.....cm Normal ☐ -2DS ☐ -3DS ☐

Signes de dénutrition : Oui ☐ Non ☐

Splénomégalie : Oui ☐ Non ☐

Si Oui :..... 1TDD ☐ 2TDD ☐ 3TDD ☐ >3TDD ☐

Hépatomégalie : Oui ☐ Non ☐

Si Oui :.....cm

Adénopathies : Oui ☐ Non ☐

Signes d'insuffisance hépatocellulaire :

Ictère ☐ Angiome stellaire ☐ Foetor hépatique ☐

Erythrose palmaire ☐ Asthérix ☐ Encéphalopathie hépatique ☐

Autre :.....

.....

Biologie :

• NFS,pq :

Hb :.....g/dl, Normal ☐ Anémie ☐

≤5 ☐ 5< ≤8 ☐ >8 ☐

Si anémie : CCMH :..... TCMH :..... /

Normochrome ☐ Hypochrome ☐

VGM :.....

Microcytaire ☐ Macrocytaire ☐ Normocytaire ☐

Réticulocytes :..... Régénérative ☐ A régénérative ☐

Plaquettes :.....

Normaux ☐ Thrombopénie ☐

☐ ≤50000 ☐ 50000<≤150000 ☐ >150000

GB :
 Normaux ☐ Leucopénie Modérée ☐ Leucopénie Sévère ☐
 PNN :
 Normaux ☐ Neutropénie modérée ☐ Neutropénie sévère ☐
 Lymphocytes :
 Normaux ☐ Lymphopénie modérée ☐ Lymphopénie Sévère ☐

CRP : Positive ☐ Négative ☐

VS : Normale ☐ Accélérée ☐

Protidémie : Normale ☐ Hypoprotidémie ☐ Hyperprotidémie ☐

Électrophorèse des protéines : Non faite ☐ Faite ☐

Si faite :

Médullogramme :
 Présence de corps de leishmanies à l'examen direct ☐

A la culture ☐ Présence de signes d'hémophagocytose : ☐

Présence de leishmanies au Sang Périphérique :
 Leucoconcentration ☐ Culture ☐

Sérologies :
 Faite ☐ Non faite ☐
 Positive ☐ Négative ☐ Si P, Taux :
 IFI ☐ ELISA ☐ HAI ☐

Bilan hépatique :
 TP : Normal ☐ Bas ☐
 ALAT : ASAT :
 Normal ☐ Cytolyse modérée ☐ Cytolyse importante ☐

Bilan lipidique : Fait ☐ Non fait ☐
 Normal ☐ Perturbé ☐

Bilan rénal : Normal ☐ Perturbé ☐

Ionogramme : Normal ☐ Perturbé ☐

Radiologie :

Radiographie de thorax : Faite ☐ Non faite ☐
 Normal ☐ Anormale ☐
 Sd Interstitiel ☐ Sd alvéolaire ☐ Autre ☐

Echographie Abdominale : Faite ☐ Non faite ☐
 SMG ☐ HMG ☐ Ascite ☐ ADP ☐
 Autres :

Traitement :

Traitement spécifique : Date du début :

Glucantime :
 Dose : 60mg/Kg ☐ <60mg /Kg ☐
 Durée : 21 j ☐ >21j ☐ <21j ☐
 Nbre de cures : 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ >3 ☐

.....

Azithromycine : ☐

Traitement non spécifique :

Coticothérapie : Oui ☐ Non ☐
 Voie orale ☐ Bolus injectable ☐
 Dose :.....
 Durée :.....
 Indication :.....
 Antibiothérapie : Oui ☐ Non ☐
 Indication :.....
 Antipyrétique : Réhydratation
 Transfusion : CG ☐ CP ☐ Alb ☐ PFC ☐

Evolution :

Favorable : Oui ☐ Non ☐
 Déferescence :j
 SPM : Régression progressive ☐ Stationnaire ☐ Augmentation ☐

 Atteinte Hématologique :
 Amélioration ☐ Stationnaire ☐ Augmentation ☐
 Grave : Oui ☐ Non ☐
 Si oui : D'emblée ☐ Au cours de l'évolution ☐
 A J.....
 Els de gravité : Fièvre ☐ Insuffisance hépatocellulaire ☐
 Infection nosocomiale ☐ Hémorragie sévère ☐
 Sd d'activation macrophagique ☐ Troubles neurologiques ☐
 Décès : Oui ☐ Non ☐
 à J.....d'hospitalisation Cause :.....

Intolérance et toxicité médicamenteuse :

Clinique : Reprise fébrile ☐ Altération de l'état général ☐
 Trouble de transit ☐ Toux coqueluchoïde ☐
 Infections suraiguës ☐
 Paraclinique : Atteinte hématologique ☐ Atteinte hépatique ☐
 Atteinte rénale ☐ Atteinte cardiaque ☐

Suivi :

SPM :.....
 Atteinte hématologique :.....

Annexe II :

Généralités

- **HISTORIQUE :**

- En 1900, Sir William LEISHMAN eut découvert l'agent de la leishmaniose dans des frottis de la rate d'un soldat mort de fièvre à Dum-Dum en Inde [99,100,101]. Les résultats de cette découverte n'ont été publiés qu'en 1903.
- La même année, Charles Donovan identifia le même parasite dans une biopsie de rate. Ce parasite fut nommé leishmania Donovan.
- En 1904, Rogers [102] décrit dans une culture in vitro de sang citraté des formes flagellées, probablement des promastigotes.
- En 1909, Nicolle décrit L.infantum en Afrique du nord et en 1913, Chagas identifia la maladie, tandis que Migone retrouva le parasite, appelé L.chagasi, en Amérique du sud. Toutefois, il s'avère qu'actuellement L.chagasi appartient au même type parasitaire que L.infantum et L. Donovan [103,104,105]
- La L.chagasi est en fait L.infantum du bassin méditerranéen qui a été probablement importée par les colons espagnols de l'Amérique du sud au XVème siècle par le biais des chiens ou des rats.
- La transmission par le phlébotome a été découverte en Inde en 1924 par les frères Sargent pour L.donovani et au Maghreb en 1926 par Parrot et Donatien pour L.infantum. Ces deux derniers ont démontré les huit années suivantes le rôle des chiens dans le cycle de L.infantum [99,106,107].
- Au Maroc, Remlinger rapportera 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 [106,107,108].

- Gaud (1935) et Blanc (1940) ont remarqué l'extrême rareté de la leishmaniose viscérale au Maroc et se demandaient s'il s'agissait d'une rareté ou d'une méconnaissance de la maladie.
- A partir de 1957, 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 A. 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 de Mars 1995, les leishmanioses sont devenues des maladies à déclaration obligatoire ce qui a permis une meilleure connaissance de leur profil.

• PARASITOLOGIE :

Classification taxonomique :

- Embranchement : Sarcomastigophora
- sous embranchement : Mastigophora
- Classe : Zoomastigophora
- Ordre : Kinetoplastida
- Famille : Trypanosomatidae
- Genre: Leishmania

Cette classification repose sur des critères morphologiques. Cependant les sous divisions du genre leishmania en espèces ou en sous espèces nécessitent un typage moléculaire ou biochimique.

En effet, l'électrophorèse des iso-enzymes constitue aujourd'hui la méthode la plus courante pour l'identification des souches de leishmania et l'élaboration des classifications phénétique et phylogénétique, déterminant ainsi des zymodèmes de chaque espèce. [108,109,110,111].

La leishmaniose viscérale est due au complexe leishmania donovani.

Celui-ci est composé de : [101,108]

- leishmania donovani donovani
- leishmanie donovani infantum
- leishmania donovani chagasi
- leishmania donovani archibaldi

Agent pathogène :

Le parasite est un protozoaire flagellé sanguicole, qui présente au cours de son cycle deux stades évolutifs distincts. [108,112,113]

- **Le stade promastigote** : sont des parasites extracellulaires, mobiles vivants dans le tube digestif de diptères hématophages piqueurs, connus sous le terme générique de phlébotome. Ils présentent un corps plus ou moins fuselé de 5 à 20µm de longueur et 1 à 4µm de largeur, prolongé par un flagelle qui peut atteindre jusqu'à 20µm de longueur et qui émerge de leur pôle antérieur. Dans ces formes parasitaires le kinétoplaste, une partie spécialisée du compartiment mitochondrial qui contient l'ADN de cet organite, est située entre le noyau et la base du flagelle[109]. (Figure 3)

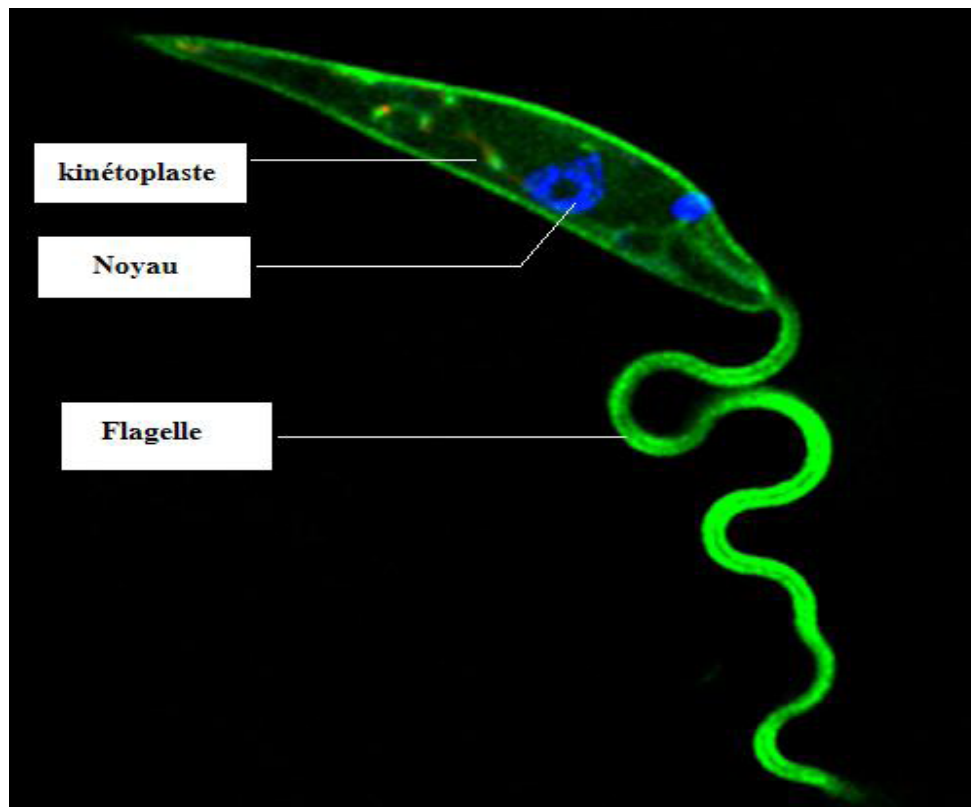
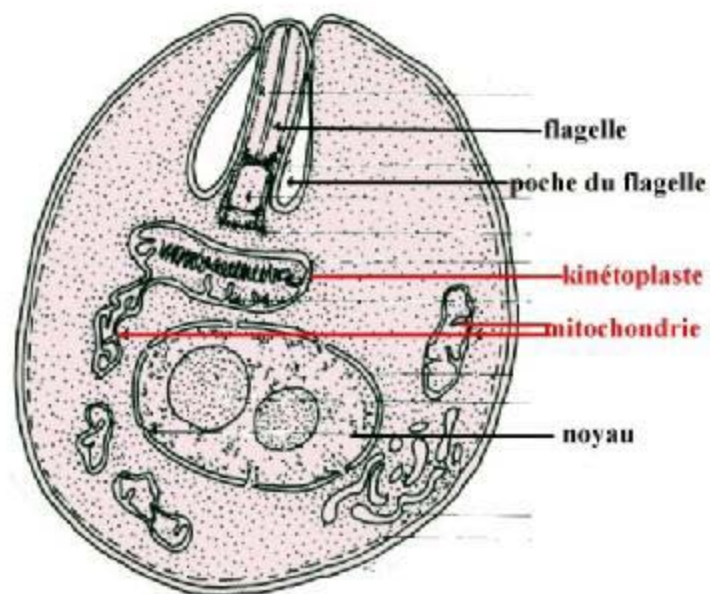


Figure 5 : forme promastigote

- **La forme amastigote** : le parasite est un petit corpuscule arrondi ou ovalaire de 2 à 6 μm de diamètre, le noyau occupe le tiers du cytoplasme et le kinétoplaste est situé tout près du noyau, le flagelle est réduit à sa portion cytoplasmique. Le parasite est immobile et intracellulaire dans les cellules du système des phagocytes mononuclés. [109,113] (figure 6,7)



forme amastigote de *Leishmania sp.*

Figure 6 : Ultra-structure d'une forme amastigote

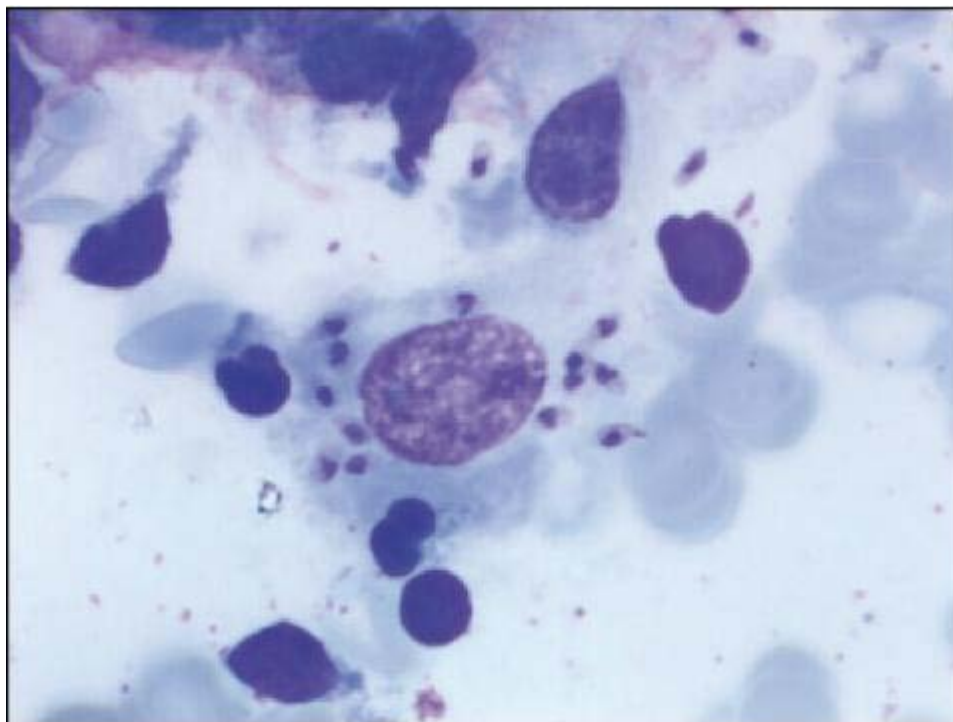


Figure 7: Forme amastigote

Vecteur :

L'insecte vecteur est un petit diptère velu, bossu, de 2 à 3 mm de taille, seule la femelle est hématophage. La piqûre est douloureuse. Son rayon de vol est court et ne dépasse pas 50 à 100m sauf en cas de vent.

Les larves se développent dans le sol ou dans les anfractuosités des murs et de pierres sèches où une humidité de 70% leur est favorable.

Leurs genres sont différents en fonction du continent. En Europe et dans le pourtour méditerranéen, il s'agit du genre *phlebotomus* et en Amérique du Sud des genres *Lutzomyia* et *Psychodopygus*. Chez cet hôte, les parasites sous forme amastigote présents dans le repas sanguin vont se transformer dans le tube digestif en promastigotes. Ils vont se multiplier pour aboutir au 9ème jour à une présence massive de promastigotes dans le pharynx de l'insecte, bloquant l'intestin. Il y a régurgitation du repas sanguin emportant les parasites. Un écrasement du phlébotome aboutit au même résultat en libérant des formes promastigotes infectantes, capables d'infester les macrophages. Ces formes disposent de lipophosphoglycane et une glycoprotéine à activité protéinase, indispensables au parasitisme.[114-115-116](Figure 8)



Figure 8 : Phlébotome

Réservoir du parasite [106]:

Selon les espèces et les régions, on distingue 3 types de foyers :

- foyer primaire : 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.
- foyer secondaire :
il s'agit d'une zooanthroponose. Le réservoir se compose d'animaux domestiques et la maladie évolue sous forme endémique (LV méditerranéenne)
- foyer tertiaire : l'homme est à la fois le réservoir et le vecteur; il s'agit d'une anthroponose, la maladie est endémo-épidémique (kala azar indien due à *L. donovani*).

Transmission:

La piqûre infestante du phlébotome représente le mode habituel de contamination.

D'autres modes de contamination plus rares ont été décrits. Il s'agit de la transmission par les transfusions sanguines ou les greffes d'organes ou encore par l'utilisation commune de seringues et aiguilles non stérilisées par les toxicomanes.

Des cas exceptionnels de transmission transplacentaire ont été rapportés également.
[117,118,119,120,121]

Cycle évolutif du parasite [116–122] :

C'est un cycle hétéroxène présentant deux hôtes, un hôte invertébré (phlébotome) et un hôte vertébré (homme, chien, renard...).

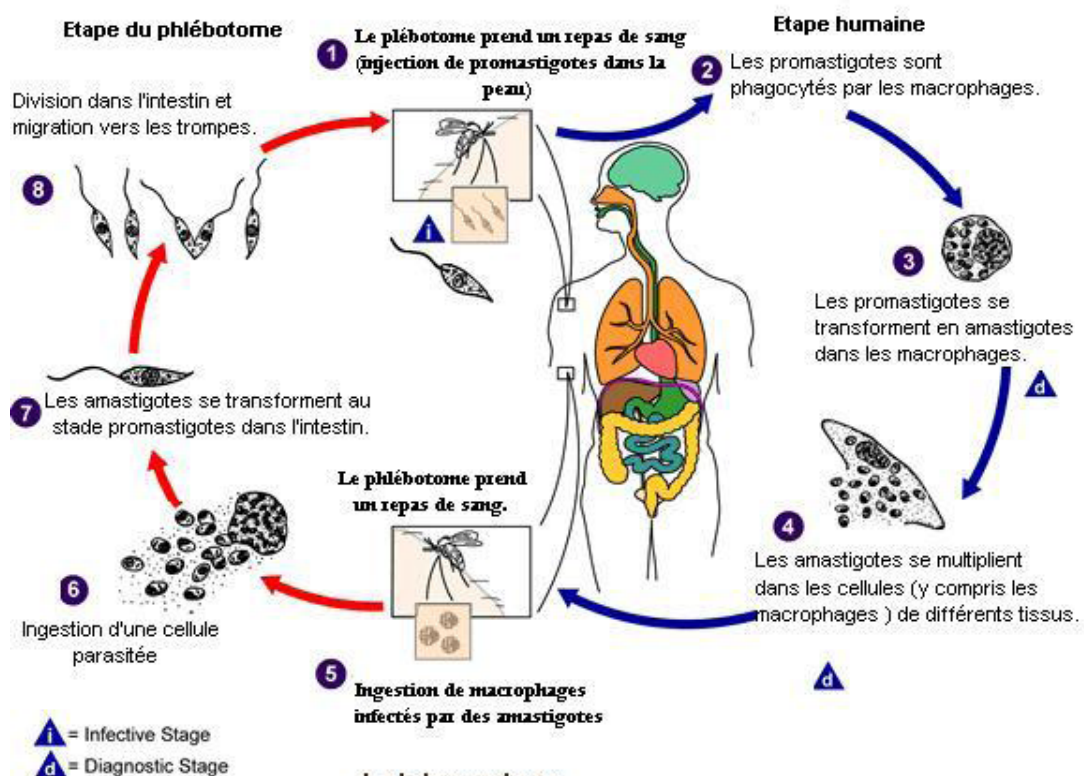
C'est au cours du repas sanguin pris sur un animal ou un sujet infecté que le phlébotome absorbe les leishmanies sous la forme amastigote, parasite intracellulaire du système réticulo-histiocytaire du sang et de la peau des vertébrés.

La rupture des cellules hôtes intervient au cours de l'ingestion et les amastigotes sont libérées.

Chez les insectes, le repas sanguin est rapidement entouré par la membrane péritrophique sécrétée par les cellules intestinales abdominales.

En effet, au cours des 24–48h qui suivent le repas sanguin, les leishmanies se multiplient une ou deux fois dans l'intestin du phlébotome sous la forme amastigote. Il semblerait qu'il existe dans le sang de l'hôte vertébré un facteur inhibant leur transformation en forme promastigote qui ne pourrait intervenir qu'après destruction de ce facteur par les enzymes protéolytiques sécrétées par l'insecte. Ainsi, ce n'est qu'après ce temps de latence que les formes promastigotes apparaissent et se multiplient. Au bout de 3 à 4 jours, elles s'échappent de la membrane péritrophique qui est déchirée et gagnent leur lieu de multiplication qui varie en fonction de l'espèce de leishmanie.

Les phlébotomes infectés ont des difficultés à prendre leurs repas sanguin, ce qui peut être un facteur de multiplication des piqûres et donc l'augmentation du risque de transmission.(Figure 9)



- **IMMUNITE ET INVASION PARASITAIRE : [109,122]**

non spécifique :

le phlébotome télmophage, par régurgitation libre le promastigote métacyclique au site de la piqûre.

Une réaction inflammatoire déclenche et entraîne l'activation des protéines du complément par la voie classique et la fixation du C3 sur la membrane de la leishmania et son clivage en C3b. Le C3b se fixe soit sur le LPG, soit sur la gp63 et induit la destruction de la membrane par formation du complexe lytique C5.6....9. Le parasite riposte par la protéolyse du C3b en C3bi par la protéine gp63 et une protéine kinase les inactive par phosphorylation. Le LPG bloque l'accès au complexe lytique.

Les parasites qui ont échappé à la lyse par le complément sont soumis à l'action des macrophages qui portent à leur surface des récepteurs pour les fractions C3b et C3bi ainsi que des facteurs pour le fragment FC des immunoglobines. Les parasites opsonisés sont ainsi phagocytés. Ils se multiplient dans la vacuole parasitophore, pH et température leur sont favorables. Les macrophages envahis induisent la production de facteurs chimiotactiques et de cytokines (TNF γ , IL). Le métabolisme oxydatif produit des dérivés de l'oxygène et du monoxyde d'azote, toxiques pour les parasites.

Là encore, les leishmanies peuvent contrer cette action en bloquant les voies de signalisation dépendant de la protéine kinase C et en inhibant la production des dérivés toxiques par le LPG et la gp63.

spécifique :

Les macrophages présentent les antigènes apprêtés associés aux molécules du CMH de classe I aux lymphocytes TCD8 (cytotoxiques) et associés aux molécules du CMH de classe II, aux lymphocytes T CD4+ helpers, qui sécrètent de l'INF (interféron). Mais pour une réponse amplifiée, l'expansion des lymphocytes T CD4+ est nécessaire.

L'épiderme contient des cellules de Langerhans et des cellules dendritiques. Celles-ci migrent dans le derme où se trouvent des fragments de parasites et les parasites qui ont échappé à la destruction, et les phagocytent.

Elles se dirigent alors vers le ganglion lymphatique drainant le site de l'infection et présentent les peptides des antigènes sous forme de complexes stables associés aux molécules du CMH de classe II. Des modèles expérimentaux ont permis de déterminer l'expansion des lymphocytes T antiparasites de type Th1 dans la zone T du ganglion. Ces cellules apparaissent ensuite dans la circulation sanguine, la rate et le foie.

- Ces lymphocytes sécrètent de l'INF γ .
- Les cellules NK sont également activées sous l'action de la cytokine IL-12 sécrétée par les cellules dendritiques. Ces cellules activées sécrètent de l'INF γ .
- Une molécule de la famille des TNF- α est exprimée à la surface des lymphocytes Th1, et son récepteur à la surface des macrophages, augmenté par l'interféron. Cette molécule induit la mort par apoptose.

Résultats de cette activation :

- Destruction des macrophages infectés et relargage des amastigotes dans le milieu extracellulaire.
- Cette activation entraîne l'induction de la synthèse de l'enzyme iNOS (NO synthase) qui catalyse la synthèse du monoxyde d'azote (NO) toxique pour les leishmanies.



RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

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 hématophage appelé phlébotome et touche essentiellement les enfants en bas âge issus de milieux défavorisés.

L'objectif de ce travail, était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives, des cas de leishmaniose viscérale infantile, et de mettre le points sur les formes résistantes au traitement et les cas de rechute, à travers une étude rétrospective, effectuée au service de Pédiatrie B au Centre hospitalier universitaire de Marrakech, sur une période de 6 ans, allant de Janvier 2009 au Décembre 2014, et qui avait colligé 62 cas. L'âge moyen de nos patients est de 2,5ans, avec des extrêmes de 6 mois à 15ans. Le sex ratio H /F était de 1,29. 72,59% des cas était d'origine rurale. La triade fièvre, pâleur, splénomégalie était retrouvée chez 91,93%des cas. La fièvre est présente dans 95,16% des cas, la pâleur dans 93,54% des cas et la splénomégalie dans 96,77 % des cas.

L'hémogramme a objectivé une anémie dans tous les cas, une leucopénie et une thrombopénie dans respectivement 69,35% et 96,77% des cas. Le diagnostic a été confirmé par le médullogramme dans 85,48% des cas et par les sérologies dans 14,22% des cas. La prise en charge thérapeutique s'est basée initialement, chez tout les malades, sur N Méthyl Glucamine (Glucantime) ,administré par voie intramusculaire avec une surveillance clinique et biologique. La guérison après la première cure était notée chez des 80,32% des cas (49 cas). Nous avons noté 2 cas de résistance primaire aux dérivés de l'antimoine ,5 cas de rechutes ayant posé un problème de prise en charge, et 5 décès. La prévalence, la gravité clinique et l'impact économique de cette parasitose imposent le renforcement des mesures préventives et le développement des moyens de diagnostic. Enfin, les rechutes et formes résistantes posent un véritable problème de prise en charge nécessitant une collaboration entre le clinicien et le parasitologue pour une meilleure analyse des cas.

Abstract

Pediatric visceral leishmaniasis is a parasitic disease caused by a flagellate protozoan of the genus *Leishmania*. It is transmitted by the bite of blood-sucking insect called sandfly and affects mainly young children from disadvantaged backgrounds.

The objective of this work was to analyze the epidemiological, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary characteristics in pediatric visceral leishmaniasis, and pointing out the forms resistant to treatment and relapse cases, through a retrospective study, conducted in Pediatric B Department at Marrakech University Hospital over a period of 6 years, from January 2009 to December 2014, which had compiled 62 cases.

The average age of our patients is 2,5 years, with extremes of 6 months to 15 years. The sex ratio M / F was 1,29. 72.59% of the cases were from rural areas. The triad fever, pallor, splenomegaly was found in 91.93 % of cases. Fever is present in 95.16% of cases, the paleness in 93.54% and splenomegaly in 96.77% of cases. The hemogram objectified anemia in all cases, leukopenia and thrombocytopenia in 69.35% and 96.77% respectively.

The diagnosis was confirmed by the médullogramme in 85.48% of cases and by serology in 14.22% of cases. The therapeutic treatment was originally based on, among all patients, N Methylglucamine (Glucantime) administered intramuscularly with clinical and laboratory monitoring.

Healing after the first course was noted in 80.32% of cases (49 cases). We noted two cases of primary resistance derived from antimony, 5 cases of relapses posed a management problem, and 5 death cases.

The prevalence, clinical severity and economic impact of this parasite require the strengthening of preventive measures and development of diagnostic tools. Finally, relapses and resistant forms pose a real management problem requiring collaboration between the clinician and parasitologist for a better analysis of the cases and therapeutic decision.

ملخص

يعتبر داء الليشمانيا الحشوية عند الاطفال، مرض طفلي تتسبب فيه طفيليات ذات اسواط من جنس داء الليشمانيا . و ينتقل هذا المرض عن طريق لسعة حشرة تسمى ذبابة الرمل. يصيب هذا المرض خاصة الاطفال صغار السن و من الفئات المعوزة .كان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد الخصائص الوبائية، السريرية، الشبة الطبية، العلاجية و كذا التطورية لحالات اللشمانيا الحشوية، و تم تسليط الضوء على الحالات المقاومة للعلاج و الانتكاسات، من خلال دراسة استيعادية بمصلحة الأطفال ب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش في الفترة الممتدة بين 2009 و 2014

تم تسجيل 62 حالة مرضية ، و بلغ معدل العمر سنتان و نصف مع 15 سنة كعمر اقصى و 6 أشهر كعمر ادنى .بلغ معدل الجنس 1,29. أغلب الحالات كانت من العالم القروي بمعدل 72,59 %
التلثية "حمى-شحوب-تضخم الطحال" تمثلت عند 91,93 % من الحالات . الحمى وجدت عند 95,16 %، الشحوب عند 93,54 % و تضخم الطحال عند 96,71 % من الحالات .على المستوى البيولوجي وجدنا فقر الدم عند كل الحالات، اما نقص الكريات البيضاء و الصفائح فقد وجدنا بالترتيب عند 69,35 % و 96,77 %

تم تأكيد تشخيص المرض عن طريق الفحص المجهرى للنخاع العظمي عند 85,48 % من الحالات. و عن طريق تحليل المصل عند 14,22 % من الحالات.
اعتمدت الخطة العلاجية أساسا على دواء الغليكانتيم المحقوف في العضلات، مع مراقبة سريرية و بيولوجية.

بلغ معدل الشفاء بعد الجرعة الأولى 80,32 % (49 حالة). سجلت حالتين من عدم الاستجابة للغليكانتيم. و 5 حالات انتكاسية استعصى معها العلاج. و 5 حالات وفاة
نظرا للنسبة المرتفعة لهذا الداء و خطورته و كذا تأثيره الإقتصادي استوجب مضاعفة الوسائل الوقائية و تطوير وسائل التشخيص. إن الحالات الإنتكاسية و المقاومة للعلاج تطرح مشكلا حقيقيا في علاجها يستوجب التنسيق بين الطبيب، البيولوجي و الصيدلي.

BIBLIOGRAPHIE

1. **World Health Organization (WHO)**
Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis.
22–26 March 2010; Geneva WHO technical report series, 949. 2010.
2. **Dedet J P.**
Répartition géographique des leishmanioses.
Med Mal Infect 2001;31 Suppl 2:178–183.
3. **Gangneux J .P, Belaz S et Robert Gangneux F.**
Mise au point et actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne.
J anti infect 2015 ; 17 :25.
4. **Rosenthal E, Marty P.**
Actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne.
Rev Med Interne 2009;30:24–28.
5. **Iachaud L, Dedet JP, Marty P, Faraud F et al.**
Surveillance of leishmaniose in France, 1999 to 2012.
Euro surv 2013;18:20534
6. **Alvar J, Velez ID, Bern C et al.**
WHO leishmaniose control team: Leishmaniose worldwide and global estimates of its incidence.
PLoS One.2012;7(5):e35671.
7. **Aoun K., Jeddi F., Amri F., Ghrab J., Bouratbine A.**
Actualités épidémiologiques de la leishmaniose viscérale en Tunisie.
Med Mal Infect 2009 ; 39 (10) : 775–779.
8. **Bachi F.**
Aspects épidémiologiques et cliniques des leishmanioses en Algérie.
La Lettre de l'Infectiologue 2006 ; Tome XXI (n°1): 9–15.
9. **Zougaghi L., Moutaj R., Chabaa L., Agoumi A.**
Leishmaniose viscérale infantile : profil épidémiologique, clinique et biologique. À propos d 93 cas.
Arch pediatr 2009 ;16:1513–1518.

10. **Zait H., Ferhani Y., Achir I., Hamrioui B.**
Étude de 71 cas de leishmanioses viscérales diagnostiquées au CHU Mustapha d'Alger entre 1998 et 2009.
Méd et Mal Infect 2012;42:119–125.
11. **W. Aissi , K. Ben Hellel ,Z. Habboul -**
Profils épidémiologique, clinique et biologique de la leishmaniose viscérale infantile à l'hôpital de Kairouan (Tunisie) : à propos de 240 cas.
Bull. Soc. Pathol. Exot 2015 ;108,4 :265–271.
12. **Minodier P., Garnier J.M.**
La Leishmaniose Viscérale Infantile En Provence.
Arch pediatr 2000 ;7,3:572–577.
13. **El Alami S.**
85 années de leishmaniose au Maroc.
thèse de Médecine n°25/09.Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.
14. **Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies.**
Etat d'Avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires 1997 :47–53.
15. **Agoumi A., Rouichi A., Lahrech T.**
Mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale humaine au Maroc (1957–1989).
Maroc Med 1991,13; 5–10
16. **Aroui S.**
Profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale dans la région du Gharb–Chrarda–Beni hssen.
Thèse de médecine 2006 n°76 Rabat.
17. **Meyruey M., Mallecourt J, et Chaoui R.M.**
Les leishmanioses au Maroc.
Bulletin de la société de pathologie exotique 1974 ; 67:617–623.
18. **Ministère de santé, Direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies.**
Rapport annuel d'activité, Etat d'Avancement des programmes de lutte contre les maladies parasitaires 2000 : 47–57.

19. **Ministère de santé .** Direction de la Planification et des Ressources Financières Division de la Planification et des Etudes Service des Etudes et de l'Information Sanitaire .
Santé en chiffre : 2013 Edition 2014.
20. **El Baroudi H.**
Ecoépidémiologie de la leishmaniose viscérale au maroc .
Thèse de Médecine n°26/14.Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.
21. **Lakhdar Idrissi M., 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 ;136-141
22. **Balhamitou A.**
La leishmaniose viscérale infantile à l'hôpital provincial de tétouan (à propos de 42 cas).
Thèse de Médecine n°46/13.
Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
23. **Dedet J-P.**
Leishmanies, leishmanioses biologie clinique et thérapeutique.
EMC 2001.Maladies Infectieuses 8-506-A-10 :11.
24. **Tamimy H.**
La leishmaniose viscérale infantile (à propos de 73 cas).
Thèse de médecine n°89/11.Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
25. **Ermias D,Lutgarde L,Berhane G.**
Clinical aspects of paediatric visceral leishmaniasis in north-west Ethiopia.
Tropical Medicine and International Health. 2015 ;20 :8-16.
26. **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.
Thèse Présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'université Louis Pasteur Strasbourg I 2008.
27. **Moufarreh M.**
Profil Clinique et thérapeutique de la leishmaniose viscerale infantile à chefchaoun (à propos de 47 cas).
Thèse de Medecine.Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

28. **Totan.M, Dagdemir.A, Muslu.A, Albayrak.D.**
visceral childhood leishmaniasis in Turkey.
Acta Pediatr 2002, 91:62–64.
29. **Lito.G, Davanchi.F, Sulcebe G, Bregu.H, Basha.M:**
pediatric visceral leishmaniasis in Albania.
Int. J. Infect. Dis 2002, 6: 66–68.
30. **Dotis J., Ritsas I., Tsantali C. et al.**
Immune Haemolytic Anaemia Due To Visceral Leishmaniasis In A Young Child.
Eur J Pediatr 2003; 162:49–50.
31. **Dedet JP.**
Les leishmanioses. Ellipses Aupelf/Uref, Paris (Eds) 1999:253.
32. **Amrani M , Lahloua H, Alami M et all.**
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).
Rev Fr des labo 2011 ;429 :55–60.
33. **Sinha .P.K et coll.**
Visceral Leishmaniasis (Kala–Azar) the Bihar (India) perspective.
Journal Of Infection. 2005, 10: 1–5.
34. **Marty P.**
Leishmaniose viscérale : épidémiologie, diagnostic et traitement.
La Lettre de l'Infectiologue 2010 ;25 :5.
35. **Belhaj S et all.**
Place de la culture dans le diagnostic parasitologique des leishmanioses viscérales et cutanées: Expérience tunisienne.
Rev Fr lab 2005 ;369 :41–45.
36. **Chemlia J., Abrouga M., Fathallah A., et al.**
Apport de la leucoconcentration dans le diagnostic du Kala–azar en Tunisie.
Méd Mal Infect. 2006 ;36:390–2.
37. **Izria A , Belazzoug S.**
Diagnostic de laboratoire des leishmanioses rencontrées en Algérie.
Rev Fr Lab 2007 ;396 bis:3–10.

38. **BELHADJ.S, PRATLONG.F, MAHJOUB.H et al**
leishmaniose viscérale infantile à leishmania infantum MON-24 : Une réalité en Tunisie,
courte note n°2114, « Parasitologie »
bull soc pathol exot 2000,93; 1-12-13.
39. **Gidwani K, Rai M ,Chakravarty J et all .**
Evaluation of leishmanin skin test in Indian visceral leishmaniasis.
Am J Trop Med Hyg. 2009;4:566-7.
40. **Nathalie C, Marianne Ct, Pauline G.**
La leishmaniose viscérale : épidémiologie, diagnostic, traitement et prophylaxie.
Journal de pharmacie clinique2010 ;29 :133-135.
41. **Dedet J-P.**
Leishmanies, leishmaniose biologies clinique et thérapeutique.
EMC. Maladies infectieuses ,8-506-A-10 ,2009
42. **Boelaret M., Elsafi S., et al.**
Diagnostics test of kala azar a multi centre study of the freeze-dried DAT Rk39 Strip test
and Katex in East Africa and the Indian subcontinent.
Trans R Soc Trop Med Hyg 2007;102:32-40.
43. **P. DEDET .**
Les Leishmanioses.
EMC. Maladies infectieuses, 8094 A10, 4, 2001, 8p.
44. **Oualid I.**
Leishmaniose viscérale atypique et grave (80 cas).
Thèse de médecine n° 25/12.Faculté de médecine et de pharmacie de Fès.
45. **BONDJI.B, DEREURE.J, POSTE.B, SAME et al:**
Leishmaniose viscérale ou Cameroun : enquête séro épidémiologique dans la région de
Kousseri, nord Cameroun.
Bull.Soc.Pathol.Exot 2001, 94, 5, 418-420.
46. **Brettes J-P.**
Leishmaniose et Grossesse. Affections tropicales et grossesse.
EMC. Obstétriques (5-043A-40).

47. **ZIJLSTRA EE, SIDDIG ALI M, EL-HASSAN AM et al.**
Clinical aspects of kala-azar in children from the Soudan : a comparison with the disease in adults.
J Trop Pediatr 1992 ; 38 : 17-21.
48. **Lakhdar idrissi.M**
Les formes atypiques de la leishmaniose viscérale infantile à propos de 29 observations (2003-2004)- mémoire de médecine.
49. **S. El Biaz, M. Zahlane L. Essaadouni, A. Hamdaoui B. Belaabidia.**
Une présentation atypique d'une leishmaniose viscérale chez l'immunocompétent.
Médecine et maladies infectieuses 2008 ; 38 : 283-284.
50. **BOUKTHIR.S, MEJRIA.A, and M'RAD.S, BARSAOUI.S:**
Visceral leishmaniasis diagnosed on duodenal biopsy in child.
Acta gastroenterol belg, 2003, Jul-Sep 66 - (3):258-9.
51. **Chafai S., Mikou N., Maazouzi et al.**
Atteinte hépatique sévère, au cours de la leishmaniose viscérale infantile.
Biologie Infectiologie 2001 -tome VII,N° 1
52. **Mikou N., Bouayed K., Benhammou B., Balafrej A.**
Les formes atypiques de la leishmaniose viscérale au Maroc.
28^e Congrès de la SMP, Marrakech, 2003.
53. **Gangneux J P , Donaghy L , Marty P.**
Place du foie dans la leishmaniose viscérale.
Gastroenterol Clin Biol 2006;30:1027-1032.
54. **S. Visentin , A. Baudesson de Chanville , M. Loosveld et all.**
La leishmaniose viscérale infantile,une cause de syndrome d'hémophagocytose lympho histiocytaire facilement curable.
Arch de ped .2013 ;20 (11) ,1225_1229.
55. **F. Gonzalez, F. Vincent, Y. Cohen .**
Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse: étiologies et prise en charge.
Réa 2009 (18) ;284_290.
56. **Ménasché G, Ménager M, Le Deist F .**
Défaut d'exocytose des granules lytiques : plusieurs causes, un même effet.
Med sci (Paris) 2006 ; 22 :733_8.

57. **Henter JI, Horne A, Aricó M.HLH-2004**
Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Pediatr Blood Cancer. 2007 Feb;48(2):124–31.
58. **Bouguila J , Chabchoub I, Moncef Y.**
Traitement du syndrome d'activation macrophagique sévère associé à une leishmaniose viscérale.
Arch de ped 2010 ;17 (11),1566_1570.
59. **Kontopoulou T,Tsaousis G,Vaidakis E et al.**
Hemophagocytic syndrome in association with visceral leishmaniasis.
Am J Med. 2002 Oct 1;113(5):439–40.
60. **Kilani B, Ammari L, Kanoun F et al.**
Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis.
Int J Infect Dis. 2006 Jan;10(1):85–6.
61. **Scalzone M, Ruggiero A, Mastrangelo S.**
Hemophagocytic lymphohistiocytosis and visceral leishmaniasis in children: case report and systematic review of literature.
J Infect Dev Ctries. 2016 Jan 31;10(1):103–8.
62. **Colomba C, Saporito L, Giordano S et coll.**
Visceral leishmaniasis in a patient with Down syndrome.
Eur. J. Pediatr 2006; 165(2); 140.
63. **Malafaia G .**
Visceral leishmaniasis and malnutrition: a relation much neglected.
Rev. Soc. Bras. Med. Trop 2010;43:478–9.
64. **Khaldi F, Bennaceur B, Ben Othmane H et al.**
Les formes sévères d'atteinte hépatique au cours de la leishmaniose viscérale.
Arch Fr Pediatr 1990 ; 47: 257–260.
65. **Sundar.S, Chatterji.M.**
Visceral leishmaniasis–current therapeutic modalities.
Indian.J.Med.Res.March2006 ;123: 345–352.
66. **THIMOU.A, HIDA.M, ERRAIMI.Net al.**
La LVI a propos de 40 cas.
Maroc médicale 1996 ;19 :10–13.

67. **Marquet P.**
Suivi thérapeutique pour l'adaptation de posologie des médicaments 2004.
La lettre du pharmacologue 2007 ; 21:1-2.
68. **JHA.T.K.**
Drug unresponsiveness & combination therapy for kala-azar
Indian J Med Res . 2006, 123:389-398.
69. **Sundar S.**
Drug resistance in Indian visceral leishmaniasis.
Trop Med Int Health. 2001 ; 6(11):849-54.
70. **Rapp.C, Simon F, Dordain ML .**
L'antimoine de N-methyl glucamine ou GLUCANTIME®.
Médecine tropicale.2000.60 (4) : 324-343.
71. **MINODIER.P, ROBERT.S, RETORNAZ.K, et coll.**
Leishmaniose viscérale infantile : nouvelles thérapeutiques ;
Archiv de Pédiatre 10 suppl.5(2003) 550s-556s.
72. **Shaked-Mishan P, Ulrich N, Ephros M et al.**
Novel Intracellular SbV reducing activity correlates with antimony susceptibility in
Leishmania donovani. J Biol Chem. 2001 ;276(6):3971-6.
73. **Mandal S, Maharjan M, Singh S et al.**
Assessing aquaglyceroporin gene status and expression profile in antimony-susceptible
and -resistant clinical isolates of Leishmania donovani from India.
J Antimicrob Chemother. 2010;65(3):496-507.
74. **Decuypere S1, Rijal S, Yardley V.**
Gene expression analysis of the mechanism of natural Sb(V) resistance in Leishmania
donovani isolates from Nepal. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Nov;49(11):4616-21.
75. **Brotherton M.C.**
Etude protéomique chez le parasite protozoaire leishmania
Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université
Laval dans le cadre du programme de doctorat en Biologie cellulaire et moléculaire pour
l'obtention du grade de Philosophiae Doctor 2013.
76. **Nejma S.**
La leishmaniose viscérale : Epidémiologie et actualité thérapeutique.
Thèse de médecine N°32/08.Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

77. **Cabas D ., Danis M. , Guiguen C. , Richard–Lenoble D et al.**
Leishmanioses.
Parasitologie et mycoses des régions tempérées et tropicales ; 2007 :78–86
78. **Minodier P, Faraut–Gambarelli F, Piarroux R et al.**
Traitement de la leishmaniose viscérale infantile.
Arch de Péd 1999 ; 6 : 59–66.
79. **Minodier P., Robert S., Noel Get al.**
Amphotéricine B liposomale en premier intention dans la leishmaniose viscérale infantile en région Provence –Alpes– Cote D’azure – Corse.
Arch de péd 2005, 12 : 1102–1108.
80. **Sundar S, Chakravarty J.**
Liposomal Amphotericin B and Leishmaniasis: Dose and Response.
J Glob Infect Dis – May 1, 2010; 2 (2); 159–66.
81. **Gangneux JP.**
Traitement de la leishmaniose viscérale : le point sur l’intérêt et les limites de la miltefosine.
Cahier Santé 2001 ; 11 :257–8.
82. **Faucher B., Piarroux R.**
Actualités sur la leishmaniose viscérale
La Revue De médecine interne 2011, 32 ;544–551.
83. **Minodier P., Jurquet A–L., Noël G., Uters M., Laporte R., Garnier J. M.**
Le traitement des leishmanioses.
Arch de Péd 2010;17:838–839.
84. **Minodier P et AL :**
Place de l’ambisome® dans le traitement de la LV de l’enfant.
La lettre de l’infectiologue 2001;16:175–7.
85. **De Oliveira–Silva F, de Moraes–Teixeira E, Rabello A**
Antileishmanial activity of azithromycin against *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, *Leishmania (Viannia) braziliensis*, and *Leishmania (Leishmania) chagasi*.
Am J Trop Med Hyg. 2008 ;78(5):745–9.

86. **Krolewiecki A, Leon S, Scott P, Abraham D.**
Activity of azithromycin against *Leishmania major* in vitro and in vivo.
Am J Trop Med Hyg. 2002 ;67(3):273–7.
87. **Sazgarnia A, Zabolinejad N, Layegh P et al.**
Antileishmanial Activity of Liposomal Clarithromycin against *Leishmania Major* Promastigotes.
Iran J Basic Med Sci. 2012 Nov;15(6):1210–4.
88. **Tanyuksel M, Bas AL, Araz E, Aybay C.**
Determination of intracellular efficacies of azithromycin against *Leishmania major* infection in human neutrophils in vitro.
Cell Biochem Funct. 2003 ;21(1):93–6.
89. **Minodier P, Faraut–Gambarelli F, Piarroux R et al.**
Traitement de la leishmaniose viscérale infantile.
Arch de Péd 1999 ; 6 : 59–66.
90. **Badaró R, Jones TC, Lorenço R et al.**
A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil.
J Infect Dis. 1986 ;154(4):639–49.
91. **Tachfouti N, Najdi A, Alonso S et al.**
Cost of Pediatric Visceral Leishmaniasis Care in Morocco.
PLoS ONE 2016; 11 (6); e0155482.
92. **Agoumi A., Tligui H., Aarab H. et al.**
Leishmanioses .
Precis De Parasitologie Médicale. collection Medika 2003, 50–62.
93. **Gangneux J P.**
Traitement de la leishmaniose viscérale : modalités récentes.
La presse médicale 1999 ;37,2057_2066.
94. **Janvier F, Morillon M, Oliaro P.**
Leishmaniose viscérale : efficacité clinique et résistance aux différentes molécules.
MédecineTropicale 2008; 68 : 89–101.
95. **Montana M, Chochoi.N, Monges P.**
L'amphotéricine B liposomale en prophylaxie secondaire chez les patients VIH+ atteints de leishmaniose viscérale : à propos de cinq cas.Path biol 2004,52 (2),66_75.

96. **Nery Costa H., Werneck L., Costa L et al.**
Is Severe visceral leishmaniasis a systemic inflammatory response syndrome? – A case control study.
Rev Soc Bras Med Trop 2010 ,43(4):386–392.
97. **Rouani S.**
La Leishmaniose visceral infantile à TAZA:étude prospective .
Thèse de médecine N° 126.Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.
98. **MAHJOUR,J, LAAMRANI IDRISSE, LYAGOUBI.M**
Ministère de la santé, lutte contre les Leishmanioses
Guide des activités 1997.P : 31–43
99. **Rhajaoui M.**
Les leishmanioses humaines au Maroc : une Diversité nosogéographique.
Pathologie Biologie 2011, 59, 226–229.
100. **Lagardere B . Chevalier B., CHERIET R.**
Le Kala- Azar .
Ann. Pédiatr. 1992, 39, N° 3, 159–164.
101. **Djezzar –Mihoubi I.**
Etude des leishmanioses diagnostiquées au CHU Ben Baddis.
Thèse des sciences de la nature et de la vie. Constantine,N° de Série : 06/ SN/ 2006
102. **El ouardi M.**
Le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale dans le service pédiatrie de l'hôpital Ibn Khatib de Fès entre 1998/2000
Thèse de médecine n°273/ 2002. Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.
103. **Dedet J-P.**
Leishmaniose viscérale.
La revue du praticien 1996, 10,35– 38.
104. **Agoumi A., Rouichi A., Lahrech T.**
Mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale humaine au Maroc (1957–1989).
Maroc Médicale. 1991 ; 13 :1,5,10.
105. **P. Dedet:**
Les Leishmanioses.
Encycl. Méd. Chir. Maladies infectieuses, 8094 A10, 4, 2001,8.

- 106. J-P Dedet :**
Leishmaniose viscérale.
La revue du praticien 1996 ;10 : 35-38
- 107. Agoumi A., Tligui H., Aarab H. et al.**
Leishmanioses .
Precis De Parasitologie Médicale. collection Medika 2003 ;50-62.
- 108. Guillaume Viviane.**
Leishmanies.
Parasitologie Sanguine, Biologie Médicale Pratique 2009 :35-43
- 109. Dedet J-P.**
Leishmanies, leishmaniose biologies clinique et thérapeutique.
EMC. Maladies infectieuses ,8-506-A-10 ,2009
- 110. Cabas D ., Danis M. , Guiguen C. , Richard-Lenoble Det al.**
Leishmanioses.
Parasitologie et mycoses des régions tempérées et tropicales ; 2007 : 78-86
- 111. Faucher B., Piarroux R**
Actualités sur la leishmaniose viscérale.
La Revue De médecine interne 2011 ; 32 : 544-551.
- 112. Dedet J-P.**
Leishmanies, leishmanioses biologie clinique et thérapeutique.
EMC. Maladies Infectieuses 8-506-A-10, 2001 ,11P
- 113. ADNAOUI.M, MAANOUNI.A, KERKEB.O, BERBICH.A:**
Etude de la leishmaniose viscérale de l'adulte. (a propos de 3 observations).
Maroc médicale 1986 ;9 :430- 436.
- 114. KATLAMA.C,REGNIER .B, BEN SALAH.N.**
Toxicité du Glucantime.
Ann med Interne, 1985 ;136 :321-322.
- 115. DEDET J-P :**
Les leishmanioses.
Collection médecine tropicale 1999. 76. 227- 236.

116. **Amrani M , Lahloua H, Alami M 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
Revue francophone des laboratoires 2011 ;429 : 55,59.
117. **Minodier P., Blanc P., Noel G., Garnier JM.**
Modalités de transmission de la leishmaniose à l'enfant.
Méd Mal Infect 2005 ;35 : 114–116.
118. **Rapp C., Roué R.**
Les Leishmanioses.
EMC. AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine 2001, 4–1310 :5.
119. **Cruz I., Morales A., Noguer I., Roudriguez A., Alvar J.**
Leishmania in discarded, syringes from intravenous drug users.
Lancet 2002;359:1124–5
120. **Kubar J., Quaranta JF., Marty JP.**
Transmission of *L.infantum* by blood donors. Nat Med 1997;3; 368
121. **KATLAMA.C,REGNIER .B, BEN SALAH.N, PICHARD.E, VACHON.F.**
Toxicité du Glucantime.
Ann med Interne 1985 ;136 : 321–322.
122. **Legardere B., Chevallie B., Cheriet R.**
kala-azar.
EMC Pédiatrie, 4–350–b–1995,5p

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مِهْنَتِي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بأدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للنّاسِ كرامَتَهُمْ، وأستُرَّ عَوْرَتَهُمْ، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بأدلاً رعايتي الطّبيةَ للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدو.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخّره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاه.

وأن أوقّرَ مَنْ علّمني، وأُعلّمَ مَنْ يصغرنِي، وأكونَ أخاً لكلِّ زميلٍ في المِهْنَةِ الطّبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهَ على ما أقولَ شهيد

الليشمانيا الحشوية

عند الأطفال

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية 2016 / 06 / 30

من طرف

السيدة مريم أبودوريب

المزودة في 17 دجنبر 1988 بسطات

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

الليشمانيا الحشوية – الأطفال – ن ميثيل كلوكامين – انتكاسة - مقاومة.

اللجنة

الرئيس	السيد م. صبيحي
المشرف	السيدة ع. بورهوات
الحكام	السيد ر. موتاج
	السيدة غ. ضرايس
	السيد ج. الهودزي
	السيدة ج. الهودزي