UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES

Année 2011 Thèse N° 089/11

LA LEISHMANIOSE VISCERALE INFANTILE
(A propos de 73 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12/05/2011

PAR

Mme. TAMIMY HOUDA

Née le 14 Juin 1985 à Berkane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Leishmaniose viscérale - Enfant - Clinique - Thérapeutique

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA..... Professeur de Pédiatrie	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
M. BOUHARROU ABDELHAK..... Professeur de Pédiatrie	JUGES
Mme. BONO WAFAA..... Professeur agrégé de Médecine interne	
M. ATMANI SAMIR..... Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. CHAOUKI SANA..... Professeur agrégé de Pédiatrie	
Mme. LAKHDAR IDRISSI MOUNIA..... Professeur assistant de Pédiatrie	MEMBRE ASSOCIE

SOMMAIRE

INTRODUCTION 8
HISTORIQUE 10
PARASITOLOGIE 13
1. Classification taxonomique 14
2. Formes et structures des leishmanies : 14
3. Le vecteur : 17
4. Cycle évolutif du parasite 18
5. Cycle évolutif du parasite 19
PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION : IMMUNITE ANTI LEISHMANIENNE 21
1. Réponse Immunitaire cellulaire 22
2. Réponse immunitaire humorale 25
L'ETUDE PRATIQUE 27
I. DESCRIPTION DE L'ETUDE 28
1. Objectifs de l'étude 28
2. Patients et méthodes 28
3. Description de la fiche d'exploitation 29
4. Tableau des observations 31
II. RESULTATS 42
1. Les Données épidémiologiques 42
2. Les données cliniques 47
3. Les données biologiques 50
4. Les données radiologiques 56
5. Electrocardiogramme 57
6. Les formes cliniques 57
7. Les modalités thérapeutiques 59
8. Evolution et complications 60
DISCUSSION ET COMMENTAIRES 62
I. Epidémiologie 63
1. Fréquence de la maladie 63
A. Epidémiologie dans le monde 63
B. Epidémiologie au Maroc 67
C. Modalités de transmission 68
2. Age : 69

3. Origine géographique 71
II. Clinique 73
III. Les éléments paracliniques..... 80
A. Bilan d'orientation 80
B. Bilan de certitude 84
C. Reste du bilan 87
IV. Les formes cliniques 88
1. Les formes atypiques 88
A. Formes asymptomatiques 88
B. Formes atypiques 89
2. Formes compliquées 93
3. Formes associées et autres formes atypiques 96
V. Diagnostic différentiel 97
VI. Prise en charge thérapeutique 100
A. Le traitement spécifique 101
A.1. Traitement de première intention : Dérivés pentavalents de l'antimoine :..... 101
A.2. Les alternatives thérapeutique 104
B. Les thérapeutiques adjuvantes 109
C. Traitement prophylactique 109
D. Leishmaniose et vaccination 111
VII. L'évolution 111
A. Eléments de surveillance 111
B. Modalités évolutives 113
CONCLUSION 114
RESUME 116
ANNEXES 121
BIBLIOGRAPHIE 130

ABREVIATIONS

ADP : adénopathies

AEG : altération de l'état général

CRP : protéine C réactive

ECG : électrocardiogramme

Fig : figure

GB : globules blancs

GR : globules rouges

Hb : hémoglobine

HMG : hépatomégalie

IM : intra musculaire

LVI : leishmaniose viscérale infantile

Nbr : nombre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

Pq : plaquettes

QTC : QT corrigé

Sd : syndrome

Sx dig : signes digestifs

Sx resp : signes respiratoires

SMG : splénomégalie

T° : température

VS : vitesse de sédimentation

Vom : vomissement

LDH : lactate déshydrogénase

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau des observations..... 31

Tableau 2 : Nombre de cas de leishmaniose viscérale par année d'étude 42

Tableau 3 : Nombre de cas hospitalisés pour une LVI répartis sur les mois 43

Tableau 4 : Tranches d'âge des patients par année d'étude 45

Tableau 5 : Répartition des malades selon le sex-ratio 46

Tableau 6 : Les anomalies de l'hémogramme 51

Tableau 7 : Les résultats de la CRP observés dans nos dossiers 54

Tableau 8 : Les données de l'échographie 57

Tableau 9 : les thérapeutiques adjuvantes dans nitre série 58

Tableau 10: bilan du syndrome d'activation macrophagique..... 60

Tableau 11 : Etudes faites sur LVI réalisées dans les hôpitaux de Fès..... 69

Tableau 12 : Age moyen des malades selon différentes études..... 70

Tableau13 : Des signes cliniques de la LVI et leur pourcentage selon des études .. 79

Tableau 14 : Anomalies de l'hémogramme observées dans la LVI réparties selon des études sur la LVI..... 82

Tableau 15 : Pourcentage des cas avec accélération de la VS selon les données de la littérature 83

Tableau 16 : Résultats du myélogramme selon des études maghrébines..... 85

Tableau 17 les manifestations cliniques, biologiques et histo-cytologiques du syndrome d'activation macrophagique 95

Tableau 18 : Les principales molécules indiquées dans la leishmaniose viscérale et leur mode d'emploi 108

LISTE DES GRAPHIQUES

Diagramme 1 : Nombre de cas de LVI par année d'étude 44

Diagramme 2 : Répartition des nouveaux cas selon les mois 45

Diagramme 3 : Répartition des malades selon les tranches d'âge.....47

Diagramme 4 : Répartition des cas de LVI admis au CHU Hassan II selon les régions de provenance.....48

Diagramme 5 : Pourcentages reflétant l'importance des signes motivant la consultation 50

Diagramme 6 : Répartition des signes cliniques à l'admission.....51

Diagramme 7 : Anomalies de l'hémogramme en pourcentage.....52

Diagramme 8 : Les associations des anomalies de l'hémogramme 53

Diagramme 9 : Les variations de la valeur de la VS en mm/s à la 1ère heure.....54

INTRODUCTION

Les leishmanioses sont des infections parasitaires communes à l'homme et à certains animaux, engendrées par un protozoaire flagellé du genre leishmania ayant un tropisme électif pour le système phagocytaire mononuclé (macrophages, histiocytes, monocytes) et transmises par un insecte diptère qui est le phlébotome.

Il s'agit d'un groupe de maladies extrêmement divers tant sur le plan clinique qu'épidémiologique. La leishmaniose viscérale mérite une attention toute particulière car mortelle en absence du traitement. Selon l'OMS Le poids des leishmanioses reste considérable : en effet, 88 pays sont concernés, 350 millions de personnes à risque, une incidence annuelle de 500.000 cas pour la leishmaniose viscérale et de 1 à 1.5 millions pour la leishmaniose cutanée.

La leishmaniose viscérale reste un grand problème de santé publique du fait de l'importance croissante des risques liés à l'environnement (déforestation, changement du climat) ou ceux individuels (immunodépression, malnutrition) nécessitant ainsi une consolidation et une amélioration des moyens de lutte. Au Maroc la leishmaniose viscérale est une maladie endémique infantile à déclaration obligatoire depuis 1995. Afin d'éradiquer cette pathologie, un programme de lutte a été établi.

Le présent travail est une étude rétrospective des cas de leishmaniose viscérale infantile diagnostiqués au service de pédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 4 ans allant de janvier 2006 à décembre 2009. Il d'évalue les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques, et évolutives tout en d'analysant et discutant nos résultats par rapport à ceux de la littérature.

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 (1,2,3). 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 Donovani.

En 1904, Rogers (4) 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. Donovani (5, 6, 7).

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 XV^{ème} siècle par le biais des chiens ou des rats.

La transmission par le phlébotome a été découverte en Inde en 1924 par les frères Sergent 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 (1, 8,9).

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 (8, 9, 10).

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 épidémiologique à l'échelle nationale (10, 11, 12).

PARASITOLOGIE

1- Classification taxonomique (83) :

- Règne : Protista (Heackel 1866)
- Embranchement : Sarcomastigophora (infantum et Balamuth 1963)
- Classe : Zoomatigophora (Calkins 1909)
- Ordre : Kinetoplastida (infantum 1963, Emend Vichekrman 1976)
- Famille : Trypanosomatidae (Dolffin 1901, Emend Grabben 1905)
- Genre: *Leishmania* (Ross 1903).

Cette classification repose sur des critères morphologiques. Cependant les sous divisions du genre *leishmania* en espèces ou en sous espèces nécessitent un typage enzymatique ou moléculaire. En effet il est impossible de différencier les leishmanies par leur morphologie, aussi bien au microscope optique qu'électronique.

Grace au polymorphisme important exprimé chez les genres *leishmania,* l'électrophorèse des iso-enzymes constitue aujourd'hui la méthode la plus courante pour l'identification des souches de *leishmania* au niveau spécifique ou infra-spécifique, déterminant ainsi des zymodèmes caractéristiques de chaque espèce.

Pour la leishmaniose viscérale, les complexes à tropisme viscérale sont : le complexe *L.Donovani* (*L .Donovani Donovani*, *L.Donovani Archibaldi*) et le complexe L. infantum (L*. Donovani Infantum, L.Donovani Chagasi*) (Robert et Janovy, 2000).

2- Formes et structures des leishmanies :

Elles se présentent chez leurs hôtes successifs sous deux stades morphologiques principaux : les promastigotes et les amastigotes.

Les promastigotes : 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. (Fig 3)

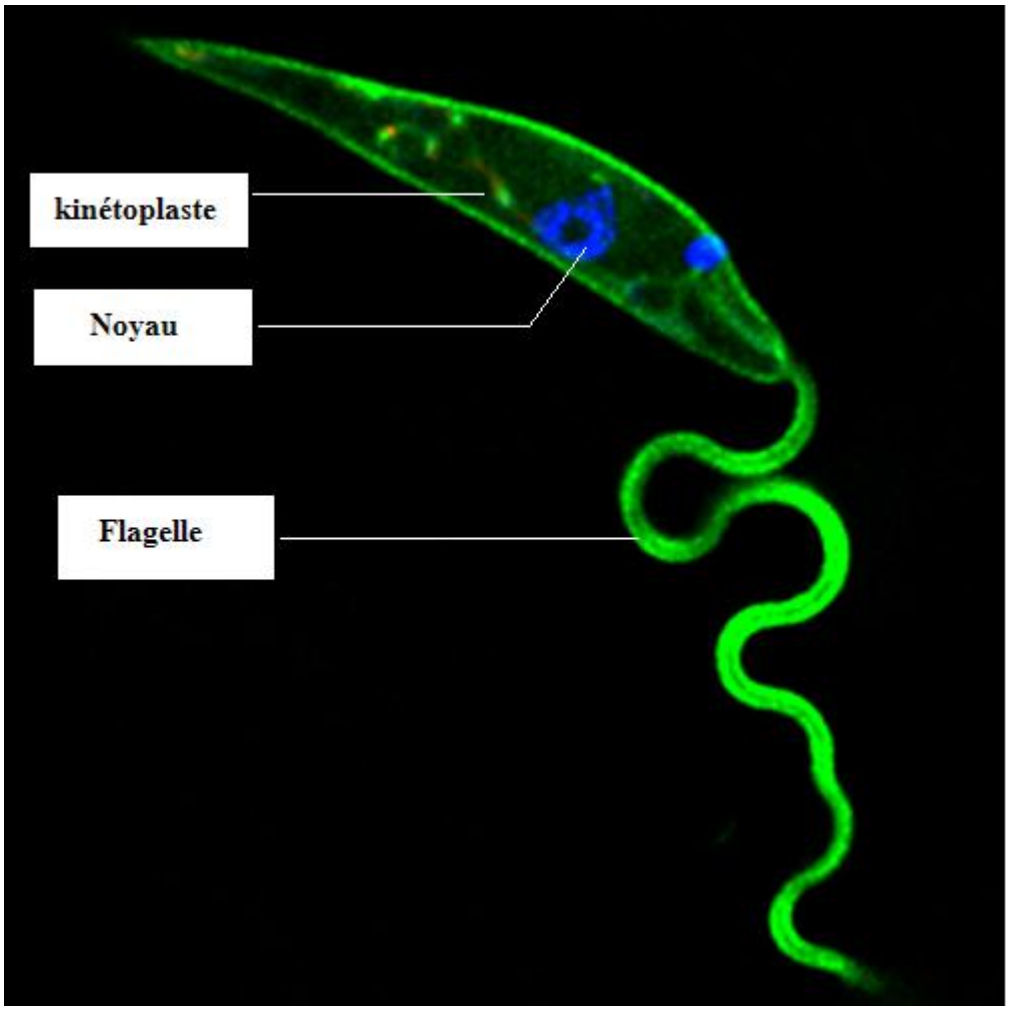
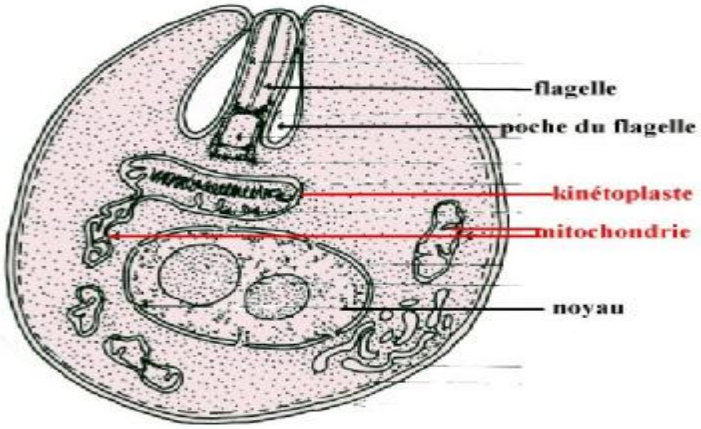


Fig3 : forme promastigote

Les amastigotes, nichent à l'intérieur des macrophages des mammifères, au sein de vacuoles dites parasitophores. A ce stade les leishmanies présentent un corps beaucoup plus ramassé de 4µm de long et de 2µm de large.

Contrairement à ce que leur nom pourrait conduire à penser, les amastigotes sont également munis d'un flagelle mais celui-ci est très court et ne dépasse pas le corps cellulaire. (Fig 4et 5).



forme amastigote de *Leishmania sp.*

Fig 4 :Ultra-structure d'une forme amastigote

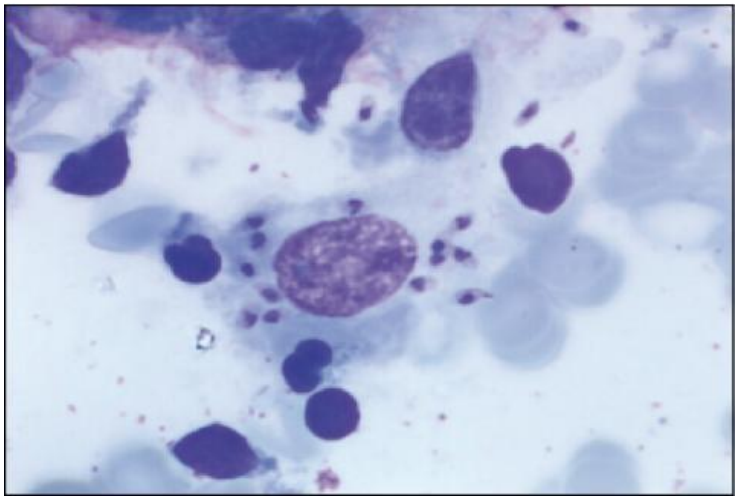


Fig 5 : Forme amastigote

3- Le 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 *Lutzomiya* 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 lipo-phosphoglycanes et une glycoprotéine à activité protéinasique, indispensables au parasitisme (27, 28,29).

Fig 6 : Phlébotome

4- Le réservoir (29) :

Le réservoir animal est variable selon l'espèce. Pour *L .Infantum* ou *L.Chagasi* il s'agit des chiens et des rongeurs, tandis que pour *L.Donovani* la transmission est seulement interhumaine.

Il existe donc des espèces anthopozoonotiques et d'autres zoonotiques. Les réservoirs sont domestiques (chiens, rattus) ou sauvages (canidés, rongeurs, daman, paresseux, fourmilier, opossum, procyionidés). Ces réservoirs animaux présentent des symptômes cliniques, et certains sont des porteurs sains, tout comme l'homme.

5- Cycle évolutif du parasite (28,29) :

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 hautes intervient au cours de l'ingestion et les amastigotes sont libérées.

Chez les insectes, le repas sanguin est rapidement entouré par la membrane péritrophique secrétée 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 secrétées 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.

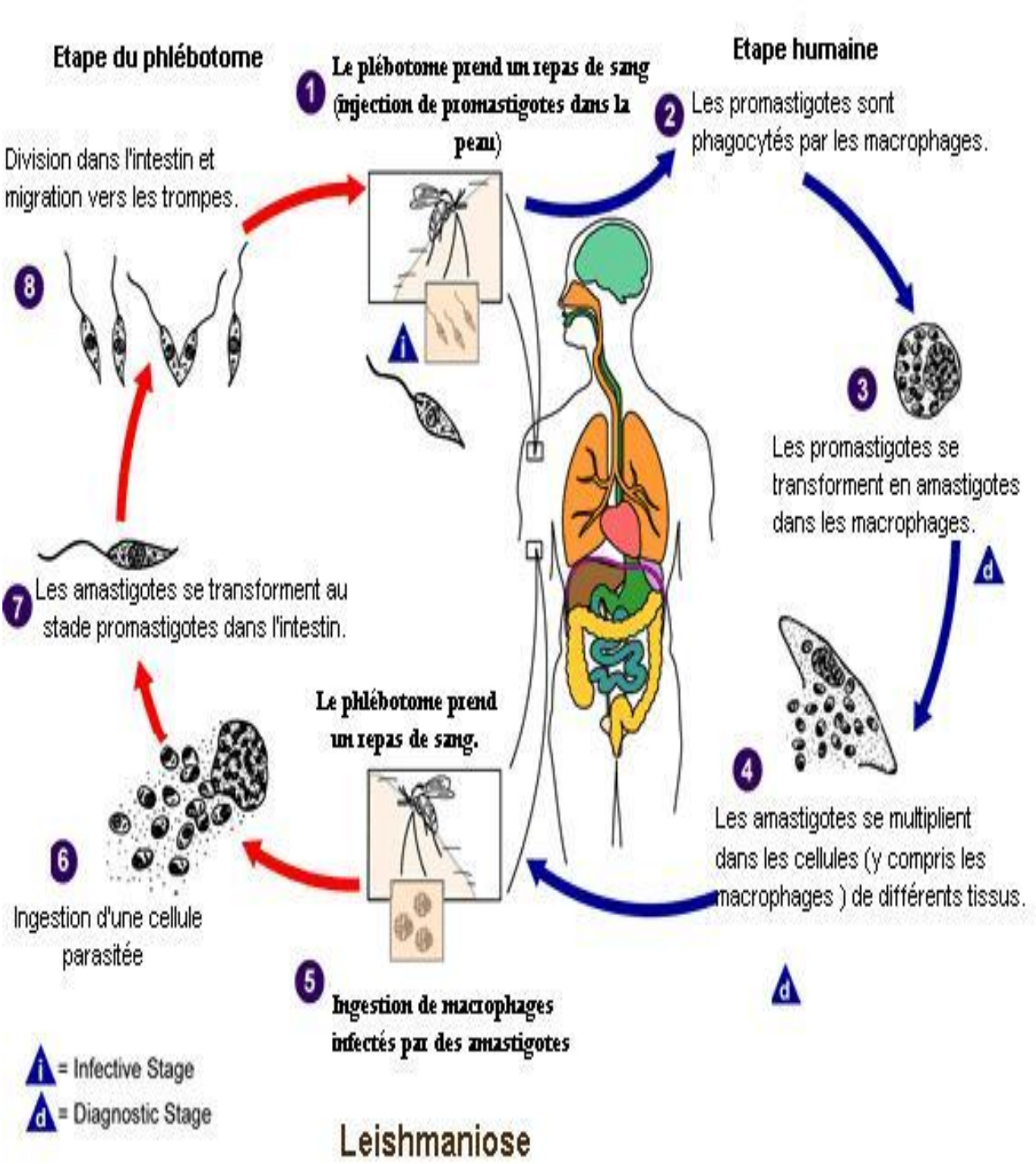


Fig 7 : Cycle de vie du parasite

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION : IMMUNITE ANTI-LEISHMANIENNE

Les mécanismes physiopathologiques de la leishmaniose viscérale restent mal connus. Cependant, la constitution d'un modèle murin, mimant l'infection systémique humaine a permis de mieux les comprendre.

1- Réponse Immunitaire cellulaire(30) :

Lorsqu'elles pénètrent dans l'organisme lors du repas sanguin du phlébotome, les formes promastigotes des leishmanies doivent comme tout autre pathogène faire face à deux mécanismes ancestraux de défense de l'hôte : la lyse par le complément et la destruction par les phagocytes d'une part et le recrutement de la réponse immunitaire cellulaire spécifique mobilisant les lymphocytes CD4+, avec un rôle éventuel des lymphocytes CD8+ d'autre part.

L'acquisition d'un pouvoir pathogène se fait chez les phlébotomes au cours de la mutation parasitaire par la modification antigénique capable de rendre l'insecte infectant.

En effet, le parasite déjoue les mécanismes de lutte de l'organisme humain par le biais de certaines de ces protéines membranaires comme la lipo-phosphoglycane (LPG) ou la glycoprotéine GP63. Le système du complément est activé, mais ces fractions tardives ne peuvent plus exercer leur activité lytique.

En outre, l'opsonisation des leishmanies permet leur interaction avec les macrophages. La présentation des antigènes parasitaires par le complexe majeur d'histocompatibilité et par les systèmes de co-stimulation est modifiée.

Les phénomènes de coopération cellulaire entre macrophages et lymphocytes T CD4+, visant à contrôler la maladie, passent par la juste différenciation de deux sous populations T helper (Th), l'une favorisant l'implantation parasitaire (Th2),

l'autre la combattant (Th1) en produisant l'interféron γ (INFγ) qui joue un rôle crucial pour la guérison.

A. Résistance à la lyse par le complément :

Cette capacité de résistance diffère d'une espèce à l'autre en fonction de la durée de la phase de croissance stationnaire. Deux molécules parasitaires de surface sont incriminées :

- La lipo-phosphoglycane (LPG) : qui par son élongation empêche l'insertion du complexe d'attaque membranaire sur la membrane parasitaire.
- La glycoprotéine (gp63) qui est dotée d'une activité protéolytique vis-à-vis de la C3b qui la protéolyse et la transforme en C3b inactivé, et qui bien qu'elle conserve des propriétés opsonisantes, elle ne peut plus activer la C5 convertase et donc le complexe d'attaque membranaire.

B. Résistance à l'arsenal lytique du phénomène de phagocytose :

Les parasites phagocytés sont exposés à un milieu hostile. Cependant ils possèdent encore plusieurs mécanismes de défense :

B.1. Inhibition de la réponse oxydative initiale :

Il existe de multiples explications pour ce mode de résistance, parmi lesquelles on site :

- L'opsonisation du parasite par les récepteurs du C3b et iC3b des macrophages inhibe les phénomènes oxydatifs intracellulaires en particulier la formation d'anions super oxydes O^{2-}_2 et le peroxyde d'hydrogène H2O2.

- La régulation intercellulaire par le parasite des mécanismes de lyse oxygène dépendants par l'intermédiaire d'une phosphatase alcaline du LPG ou autres lipides membranaires.
- La sécrétion par les macrophages activés de l'interleukine 10 (IL-10), inhibe la lyse parasitaire en minorant la production locale du monoxyde d'azote (NO).

B.2. Neutralisation des métabolites oxydatifs :

Les formes promastigotes modulent l'expression de la synthétase inductible du monoxyde d'azote (iNOS : inducible Nitric Oxyde Synthase).

Les formes amastigotes acquièrent de multiples activités enzymatiques visant à éliminer des métabolites oxydatifs (activité catalytique par exemple).

B.3. Inactivation des enzymes lysosomiales et maintien d'un pH constant dans le phagolysosome :

La GP63 exerce son activité protéolytique qui est maximale à pH acide vis-à-vis des enzymes protéolytiques de l'hôte, empêchant par conséquent la libération d'antigène protéique parasitaire qui pourrait médier une réponse immunitaire via le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I.

Par ailleurs la structure répétée de la LGP des promastigotes inhibe la fusion phagosome-endosome et protège ces formes parasitaires de l'acidité lysosomiale, permettant leur passage aux formes amastigotes plus résistantes au pH bas.

C. Coopération cellulaire dans la lutte contre les amastigotes leishmaniens : rôle des lymphocytes T CD4+ :

Le phénotype d'expression de la maladie chez la souris est en fait associé à des profils différents de cytokines. La susceptibilité à l'infection est corrélée à l'expression préférentielle d'une sous population de lymphocytes CD4+, exprimant un profil Th2, marqué par la production d'interleukines 4 et 10 (IL4, IL10), mais aussi les interleukines 3,5 et 6 (IL3, IL5, IL6).

A l'inverse, le profil de résistance à la maladie est associé à l'expression d'une sous population de lymphocytes CD4+ Th1, qui produit de l'IL2, Tumor Necrosis Factor (TNFγ, β) mais surtout l'INFγ. L'immunité cellulaire médiée par les lymphocytes CD8+ contribuerait à la lutte par augmentation de la production de l'IFNγ qui favorise l'expression du phénotype Th2.

2- Réponse immunitaire humorale (30) :

La réaction humorale est massive au cours de la leishmaniose viscérale, et elle est exploitée par les différentes techniques sérologiques du séro-diagnostic de la maladie. Cependant, son rôle dans la protection de la maladie reste méconnu.

Saha et al. et d'autres équipes ont révélé l'augmentation des IgG totaux, IgM et IgE au cours de l'infection(31). En vue d'établir une corrélation avec la cinétique des isotypes des immunoglobulines et la progression de la maladie, une équipe indienne (31) a remarqué que la résistance aux antimoniés est associée à la réduction des subclasses des IgG2 et IgG3 alors qu'il n'y a aucun changement dans les titres des IgM, IgA, IgE et les IgG4.

Au moment où on discute le rôle des anticorps anti leishmania, Suzan et al postulent le rôle contributif des IgG dans la progression de la maladie. En effet, l'administration des anti-leishmaniens IgG est corrélée à une augmentation d'IL10 favorisant ainsi les lésions cutanées induites par *L.Major* chez le modèle murin (BALB/C) (32).

L'exploitation de l'immunité humorale ne se limite pas seulement au sérodiagnostic, il s'agit d'un indicateur de réponse thérapeutique. L'augmentation de l'IL4 au cours de l'infection favorise la synthèse des IgE. Le suivie de la cinétique des IgE en post thérapeutique permettrait d'évaluer la prise en charge du patient(33).

L'ETUDE PRATIQUE

I. DESCRIPTION DE L'ETUDE :

1. Objectifs de l'étude :

- Déterminer l'incidence de leishmaniose viscérale infantile au CHU Hassan II de Fès.
- Etudier les différents aspects cliniques et paracliniques de la leishmaniose viscérale infantile.
- Préciser les formes atypiques de la leishmaniose viscérale infantile.
- Mettre le point sur les modalités thérapeutiques de cette infection.
- Etudier l'évolution de la maladie sous traitement.

2. Patients et méthodes :

A. Type de l'étude :

C'est une étude rétrospective portant sur 73 observations de malades hospitalisés pour une leishmaniose viscérale infantile dans le service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès durant la période allant de janvier 2006 à décembre 2009.

B. Matériels :

- Registre des archives du service sus-cité.
- Dossiers des malades.
- Fiches d'exploitations comportant les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des cas diagnostiqués ainsi que leur évolution post thérapeutique.

C. Critères d'inclusion :

Nous avons retenu comme critères d'inclusion :

- Tout patient hospitalisé pour un tableau clinique évocateur de LVI, ayant un myélogramme et /ou une sérologie positive de leishmaniose.

3. Description de la fiche d'exploitation :

SERVICE DE PEDIATRIE

C.H.U HASSAN II-FES

DOSSIER MEDICAL leishmaniose viscérale infantile

1. Identité :

- *Nom et Prénom*
- *Date de naissance (âge)*
- *sexe :*
- *origine :*
- *ville de résidence :*
- *durée d'hospitalisation :*
- *№IP :*
- *date d'hospitalisation :*
- *tel :*
- *adresse :*
- *milieu : u ☐ R ☐*

2. Motif de consultation :

3. Délai de consultation :

4. Clinique

- antécédents :

*personnels :

-déroulement de la grossesse :

normal ☐

suivie : oui ☐ *non* ☐

autre

-accouchement :

VB ☐ *césarienne* ☐ *complication* ☐

-allaitement :

Sein ☐ *artificiel* ☐ *mixte* ☐

- alimentation :

-développement psychomoteur : normal ☐ *retarde* ☐

- développement staturo-pondéral : normal ☐ *retarde* ☐

-autres :

*familiaux :

- clinique :

*signes fonctionnels :

-début (date et allure) :

-fièvre : oui ☐ non ☐

Anarchique ☐ régulière ☐

-hypothermie : ☐ *-asthénie :* ☐

-distension abdominale : *-amaigrissement :* ☐
-pâleur : *-hémorragie :*
-signes digestifs :
-signes respiratoire :
-signes neurologiques :
-autres :

*Examen clinique :

-état général :

θ° ☐ π ☐ TA ☐ poids ☐

-splénomégalie : ☐
-hépatomégalie : ☐
-adénopathie : ☐
-purpura : ☐
-œdème ☐
-dénutrition : ☐
-autres :

5. Biologie :

•NFS : *-GB :* *-plq :*
-HB : *-PNN :*
-VGM : *-lymph :*
•VS : •CRP
•protidémie :
• bilan hépatique :

•ionogramme et fonction rénale :

•médullogramme : *non fait* ☐
Fait ☐ + ☐
- ☐

•sérologie :
• EPP :
•bilan lipidique :

6. Radiologie :

•radio pulmonaire : N ☐ AN ☐

•écho abdominale : NF ☐
F ☐ *: SPM* ☐
HMG ☐
ASCITE ☐
AUTRES ☐

•ECG :

7 .Traitement :

•Glucantime : *-dose pleine* ☐
-dose progressive ☐
-cure
-nombre total d'injection
-autres :

•autres :

8. Evolution

9. Surveillance :

4. Tableau des observations :

N° de série, Année et Délai de Consultation	N° dossier	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique	Symptômes cliniques	Biologie	Confirmation diagnostique	Traitement dose et durée	Evolution
N° 1 Jan 2006 6mois	1308	4ans 1/2	F	Boulmane	-fièvre -↑abdo -AMG -pâleur -sx dig -sx resp -SMG	Hb : 4.7 GB : 2 ,9 PNN : 672 Pq : 88000 VS :140/152 EPP : ↑γgl *Hypo albu*	MO non faite Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr- 21jr Transfusion	Favorable
N°2 Jan 2006 7 mois	1061	1ans 1/2	F	Tahla	Fièvre ↑ abdo AMG Pâleur Sx resp SMG ADP Œdèmes	Hb : 8,4 GB : 1800 PNN : 198 Pq : 42000 VS :60/ 110 EPP : ↑γgl ↑αgl Hypo albu	MO : + Sérologie +	Glucantime 80 mg 1X/jr -21jr Paracétamol Genta Augmentin Spasfon Cortancyl Konakion Ceftraixone Transfusion	Favorable
N°3 Jan 2006 4 mois	1547	9ans	M	Taounate	Fièvre ↑ abdo Pâleur Sx dig Sx resp Hgie SMG	Hb : 7,7 GB : 1600 PNN : 656 Pq : 147000 VS :110/140 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO : + Sérologie +	Glucantime 80 mg 1x/jr – 21jr Ceftraixone Genta Paracétamol	Favorable
N°4 Mars 2006 2mois ½	3049	2 ans	M	Taounate	Fièvre AMG Pâleur Sx resp SMG HMG ADP Asthénie	Hb : 9,3 BG : 4400 PNN : 308 Pq : 93000 VS : 15/34 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Paracétamol Triaxone Transfusion	Favorable
N°5 Mars 2006 20 jours	4291	3 ans	M	Sefrou	Fièvre ↑ abdo AMG Pâleur Sx dig SMG HMG ADP Asthénie Hgie	Hb : 6,7 GB : 5110 PNN : 2040 Pq : 60000 VS :120/120 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl ↑ β gl	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Triaxone Genta Augmentin Lasilix Transfusion	Favorable
N°6 Avril 2006 1 mois	4406	1 an	M	Sefrou	Fièvre ↑ abdo Pâleur SMG HMG ADP	HB : 5 ,4 GB : 2200 PNN : 506 Pq : 6600 VS : 65/118 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αg	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Triaxone Paracétamol Transfusion Konakion	Favorable

N° de série, Année et Délai de Consultation	N° dossier	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique	Symptômes cliniques	Biologie	Confirmation diagnostique	Traitement dose et durée	Evolution
N°7 Avril 2006 15 jours	4508	6 ans	M	Fès	↑ abdo Pâleur SMG HMG Asthénie Hgie	HB : 8,4 GB : 2600 PNN : 858 Pq : 104000 VS :110/120 EPP : Hypo albu ↑γgl	MO : + Sérologie + 	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr paracétamol	Favorable
N°8 Avril 2006 15 jours	4479	9 mois	F	Boulmane	fièvre Pâleur Sx dig SMG Œdème	HB : 7,8 GB : 4200 PNN : PQ : 137000 VS : 32/60 EPP : NF	MO : + Sérologie + 	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Triaxone Paracétamol Clopram Transfusion Motiluim	Favorable
N°9 Avril 2006 1 mois	5106	1 an	F	Fès	Fièvre Pâleur Asthénie Sx dig	HB : 6,5 GB : 4300 PNN : 605 PQ : 2200 VS : 10/22 EPP : NF	MO : + Sérologie + 	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Paracétamol Triaxone Genta Clopram	Favorable
N°10 Avril 2006 4 mois	5269	25 mois	M	Fès	Fièvre SMG	HB :8 GB :8000 PNN :30% PQ :280000 VS :52/100 EPP : Hypo albu ↑γgl	MO : + Sérologie + 	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Paracétamol Amoxiclav	Favorable
N°11 Mai 2006 1 mois	6183	2 ans	M	Taounate	Fièvre Asthénie AMG Pâleur Sx dig Sx resp œdèmes	HB : 4,9 GB : 2900 PNN : 928 Pq : 108000 VS :90/ 130 EPP : Hypo albu ↑γgl	MO : + Sérologie + 	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem Triaxone Colopathil Konakion Transfusion Genta amoxicilline	Favorable
N°12 Mai 2006 1 mois	6709	3 ans	F	Taounate	Fièvre Asthénie AMG ↑ abdo SMG HMG	HB : 9,6 GB : 2600 PNN : Pq : 25000 VS :125/138 EPP : NF	MO : + Sérologie + 	Glucantime 100mg (2ème cure) 1x/jr – 21jr Transfusion Genta Triaxone Paracétamol	Favorable
N°13 Mai 2006 7 mois	6946	4 ans	F	Taounate	Fièvre Asthénie Pâleur Hgie Sx resp SMG	HB/ :4,9 GB : 35000 PNN : 360 Pq : 74000 VS :120/120 EPP :NF	MO: + Sérologie non faite 	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Triaxone amoxicilline Transfusion ampicilline	Favorable

N° de série, Année et Délai de Consultation	N° dossier	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique	Symptômes cliniques	Biologie	Confirmation diagnostique	Traitement dose et durée	Evolution
N°14 Juin 2006 1 mois	7644	5 ans	F	Sidi Kacem	Fièvre Asthénie AMG ↑ abdo SMG	HB: 6,7 GB:13000 PNN: Pq: 65000 VS:80/100 EPP:NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Transfusion Amoxicillin e Paracétamol Genta Triaxone Fazol	Favorable
N°15 Juin 2006 20 jours	78111	2 ans 1/2	M	Tahla	Fièvre Asthénie ↑ abdo Pâleur SMG	HB: 6,8 GB: 24000 PNN: 960 Pq:82000 Vs: 106/145 EPP: Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO : + Sérologie +	Glucantime 100mg (2ème cure) 1x/jr – 4 sem Coticoides Konakion Genta Amoxicillin e	Sd d'activation macrophagique puis évolution favorable
N°16 Juin 2006 15 jours	7989	4an 1/2	M	Fès	Fièvre Asthénie ↑ abdo SMG	Hb : 7,7 GB : 38000 PNN : 1178 Pq : 155000 Vs :140/120 EPP : Hypo albu ↑γgl	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem	Favorable
N°17 Juin 2006 1 an	8187	2 ans	F	Fès	Fièvre Asthénie Pâleur ↑ abdo SMG	HB : 8,1 GB : 11000 PNN : 1980 Pq : 524000 Vs: 40/88 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Genta Paracétamol Triaxone	Favorable
N°18 Août 2006 7 mois	12080	2 ans	F	Fès	Fièvre Asthénie AMG Pâleur SMG	HB : 3,2 GB : 1500 PNN : 465 Pq : 178000 VS:75/135 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem Triaxone Paracétamol Genta Opticilline Transfusion	Favorable
N°19 Sep 2006 2 mois	13345	1 ans 1/2	F	Taounate	Fièvre Asthénie AMG Pâleur Sx dig SMG	HB : 6,5 GB : 6100 PNN : 1525 Pq : 134000 VS : 92/126 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Opticilline Colopathil	Favorable

N° de série, Année et Délai de Consultation	N° dossier	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique	Symptômes cliniques	Biologie	Confirmation diagnostique	Traitement dose et durée	Evolution
N°20 Sep 2006 3 mois	13903	2 ans	M	Fès	Fièvre ↑ abdo SMG HMG	HB : 5,8 GB : 6700 PNN : Pq : 226000 VS :110/140 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Opticilline Paracétamol Genta	Favorable
N°21 Sep 2006 2 mois	14232	2 ans	M	Taounate	Fièvre Asthénie AMG ↑ abdo SMG	HB : 8,3 GB : 12700 PNN : 63% Pq : 44200 VS : 40/85 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO – Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem Paracétamol	Favorable
N°22 Nov 2006 3 mois	17305	1 an 1/2	F	Taounate	Fièvre Asthénie AMG Pâleur ↑ abdo Sx dig Sx resp SMG HMG	HB : 3,5 GB : 2400 PNN : 12,1% Pq : 71000 Vs :130/165 EPP : NF	MO + Sérologie non faite	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Transfusion Triaxone Paracétamol	Favorable
N°23 Mars 2007 20 jours	4592	4 ans	F	Taounate	Fièvre Asthénie Pâleur ↑ abdo SMG HMG	HB : 6,4 GB : 3090 PNN : Pq : 130000 Vs: 37/79 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem Paracétamol	Favorable
N°24 Avril 2007 4mois	6344	10 mois	M	Taounate	Fièvre Asthénie AMG Pâleur Sx dig Sx resp SMG ADP	HB : 3,6 GB : 7000 PNN : 540 Pq : 90000 VS:165/170 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem Triaxone Paracétamol transfusion	Favorable
N°25 Avril 2007 1 mois	6611	1 ans 1/2	F	Taounate	Fièvre Pâleur SMG	HB : 5 GB : 3200 PNN : Pq : 126000 VS : 35/70 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Transfusion Paracétamol	Favorable
N°26 Mai 2007 1 sem	7966	10 mois	M	Taounate	Fièvre ↑ abdo Pâleur Sx dig SMG	HB : 7 GB : 9000 PNN : Pq : 183000 VS : 95/118 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem Transfusion Amoxiclav Paracétamol	Favorable

N° de série, Année et Délai de Consultation	N° dossier	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique	Symptômes cliniques	Biologie	Confirmation diagnostique	Traitement dose et durée	Evolution
N°27 Juin 2007 1 mois	9393	2 ans	F	Taza	Fièvre ↑ abdo Pâleur AMG Sx dig Sx resp Hgie HPG SMG ADP	HB : 2 .2 GB : 1800 PNN : Pq : 14000 VS : 70 /130 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr- 2jr Transfusion Triaxone Genta Duphalac Lasilix Fucidine	Décès
N°28 Juin 2007 9 mois	9573	12an 1/2	F	Tissa	Fièvre Asthénie AMG Pâleur ↑ abdo Sx dig SMG	HB : 4,9 GB : 16000 PNN : 10,1% Pq : 65000 Vs :130/150 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO + Sérologie non faite	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Transfusion Triaxone Paracétamol Corticoïde Potassium	Sd d'activation macrophagique puis évolution favorable
N°29 Juillet 2007 6 mois	91	3 ans	M	Taounate	Fièvre Asthénie Pâleur ↑ abdo SMG HMG ADP	HB : 6,4 GB : 3700 PNN : 666 Pq : 96000 Vs: 60/120 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21Jr paracétamol	Favorable
N°30 Juillet 2007 15 jours	10646	8 mois	F	Taounate	Fièvre Pâleur Sx dig Sx resp SMG HPG Hgie	HB : 9 GB : 1050 PNN : 840 Pq : 124000 VS:52/126 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem Triaxone Paracétamol Transfusion Coticoîdes	Favorable
N°31 Juillet 2007 3 sem	11353	14 mois	M	Taounate	Fièvre Asthénie AMG Sx dig Sx resp SMG HMG	HB : 6,1 GB : 7400 PNN : 1406 Pq : 300000 VS : 37/43 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4sem Transfusion Paracétamol Fortum Algantil Triaxone Josacine Daktarin	Favorable
N°32 Juillet 2007 6 mois	11441	04 ans	M	El Hoceima	Fièvre ↑ abdo Asthénie AMG Hgie Pâleur SMG ADP	HB : 4,9 GB : 4500 PNN : 873 Pq : 148000 VS : 97/190 EPP : NF	MO: + Sérologie non faite	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem Transfusion Lasilix paracétamol	Favorable
N°33 Août 2007 20 jours	12356	2 ans	F	Targuest	Fièvre Asthénie AMG pâleur SMG ADP	HB : 3,2 GB : 3400 PNN : 340 Pq : 35000 VS :160/175 EPP : NF	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 2 jours Paracétamol Transfusion Triaxone	Favorable

N° de série, Année et Délai de Consultation	N° dossier	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique	Symptômes cliniques	Biologie	Confirmation diagnostique	Traitement dose et durée	Evolution
N°34 Août 2007 2 mois	13293	6 ans	F	Fès	Fièvre Asthénie AMG Pâleur SMG ADP	HB : 8,1 GB : 5300 PNN : 2120 Pq : 164000 Vs: 90/140 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21Jr paracétamol	Favorable
N°35 Sep 2007 1 mois	14725	5 ans	M	Tissa	Fièvre Asthénie ↑ abdo Pâleur Sx dig SMG HPG	HB : 8,6 GB : 4800 PNN : 2112 Pq : 146000 VS:98 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 j Triaxone Genta Coticoides	Sd d'activation macrophagique puis amélioration
N°36 Déc 2007 1 mois	19323	8 ans	F	Taounate	Fièvre Asthénie ↑ abdo pâleur Sx dig SMG	HB : 7,3 GB : 2400 PNN : 1032 Pq : 195000 VS :108/129 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21jr Opticilline Paracétamol Genta	Favorable
N°37 Déc 2007 3 mois	19483	29 mois	M	Taounate	Fièvre ↑ abdo pâleur SMG HMG ADP Hgie Œdème	HB : 4,2 GB : 5400 PNN : 873 Pq : 51000 VS :140/146 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21j Transfusion Paracétamol Potassium Amoxiclav	Favorable
N°38 Déc 2007 1 mois	20396	28 mois	M	Outat el haj	Asthénie AMG Sx dig Sx resp Pâleur SMG œdème ADP	HB : 3,4 GB : 11500 PNN : 9204 Pq : 76000 VS : 65/90 EPP : NF	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jours Paracétamol Transfusion Triaxone Genta Lasilix Solumedrol	Favorable
N°39 Jan 2008 1 sem	50	16 mois	F	Taounate	Fièvre Asthénie AMG ↑ abdo pâleur Sx dig Sx resp Sx Neuro SMG HMG/ œdèmes	HB : 5,8 GB : 41200 PNN : 28840 Pq : 278000 VS : 25/50 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO : + Sérologie + 	Glucantime 80mg 1x/jr – 1 jr Paracétamol Transfusion Lasilix	Favorable
N°40 Jan 2008 1 mois	516	9 ans	M	Fès	Fièvre Asthénie ↑ abdo Pâleur Sx euro SMG HMG œdème	HB : 3,8 GB : 2800 PNN : 1064 Pq : 27000 Vs: 55/90 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21Jr Paracétamol Transfusion Lasilix Triaxone Amoxiclav	Favorable

N° de série, Année et Délai de Consultation	N° dossier	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique	Symptômes cliniques	Biologie	Confirmation diagnostique	Traitement dose et durée	Evolution
N°41 Jan 2008 1 an	683	3ans 1/2	M	Taounate	Fièvre Asthénie AMG ↑ abdo Pâleur Sx dig SMG HPG ADP	HB : 6,2 GB : 14500 PNN : 10150 Pq : 56000 VS:30/65 EPP : NF	MO: - Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 j Transfusion Paracétamol Floxam	Favorable
N°42 Mars 2008 3 mois	4238	21 mois	M	Fès	Fièvre Asthénie AMG ↑ abdo Sx dig SMG HMG ADP œdèmes	HB : 6,2 GB : 3000 PNN : 510 Pq : 38000 VS : 55/96 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 1 jr Triaxone Josacine Paracétamol Genta Transfusion Lasilix Cotico Dobutrex	Décès
N°43 Avril 2008 1 mois	5557	9 mois	F	Fès	Fièvre Asthénie AMG ↑ abdo SMG HMG Hgie	HB : 6,8 GB : 2200 PNN : 500 Pq : 66000 VS :50/ 90 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21j Paracétamol Transfusion Maltofer Triaxone	Favorable
N°44 Avril 2008 4 mois	6683	23 mois	F	Azrou	Fièvre Asthénie AMG pâleur Sx dig SMG	HB : 2,2 GB : 4900 PNN : 9204 Pq : 110000 VS : 50/90 EPP : NF	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jours Paracétamol Transfusion Triaxone Genta Oflocet Zeclar	Favorable
N°45 Juin 2008 1 mois	8717	2 ans	M	Fès	Fièvre Asthénie AMG ↑ abdo Pâleur SMG œdème	HB : 3,8 GB : 3100 PNN : 775 Pq : 4700 Vs: 30/41 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4sem Paracétamol Transfusion Triaxone Motiluim Smecta	Favorable
N°46 Juin 2008 15 jours	8853	14 mois	F	Fès	Fièvre ↑ abdo Pâleur SMG HPG	HB : 4,7 GB : 6200 PNN : 1116 Pq : 8700 VS:20/42 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 j Transfusion Paracétamol Triaxone Genta	Favorable

N° de série, Année et Délai de Consultation	N° dossier	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique	Symptômes cliniques	Biologie	Confirmation diagnostique	Traitement dose et durée	Evolution
N°47 Juillet 2008 2 sem	10230	12mois	M	Taounate	Fièvre pâleur Sx dig SMG HMG	HB : 8,1 GB : 3000 PNN : 1896 Pq : 111000 VS :106/130 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie non faite	Glucantime 80mg 1x/jr – 1 jr Triaxone Genta Paracétamol Oroken	Favorable
N°48 Août 2008 3 mois	12865	11 mois	F	Fès	Fièvre Asthénie pâleur ↑ abdo Sx dig SMG HMG Œdème	HB : 4,4 GB : 9500 PNN : 920 Pq : 139000 VS : 70/100 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21j Paracétamol Transfusion	Favorable
N°49 Août 2008 3 sem	12865	4 ans	M	Fès	Fièvre Asthénie pâleur ↑ abdo Sx resp Hgie SMG HMG ADP	HB : 6.5 GB : 3300 PNN : Pq : 179000 VS : 63/110 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21j Paracétamol	Favorable
N°50 Sep 2008 1 mois	14946	17 mois	F	Fès	Fièvre Pâleur Hgie SMG	HB: 2,1 GB: 6000 PNN: 4900 Pq: 67000 VS: 81/116 EPP: NF	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem Transfusion Paracétamol	Favorable
N°51 Nov 2008 2 mois	19174	18 mois	F	Taounate	↑ abdo Pâleur Sx dig SMG ADP Hgie œdème	HB : 5,2 GB : 3400 PNN : 1830 Pq : 54000 Vs: 68/97 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie non faite	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr Paracétamol Transfusion Triaxone Genta Konakion	Favorable
N°52 Fév 2009 6 sem	14909	8 mois 1/2	F	Tissa	Fièvre Sx dig SMG HPG Œdème	HB : 5,8 GB : 43000 PNN : 640 Pq : 13000 VS:25/55 EPP : NF	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem Transfusion Triaxone Genta Paracétamol Motiluim amoxicilline Josacine Corticoïdes	Sd d'activation macrophagique puis évolution favorable

N° de série, Année et Délai de Consultation	N° dossier	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique	Symptômes cliniques	Biologie	Confirmation diagnostique	Traitement dose et durée	Evolution
N°53 Fév 2009 10 jours	16951	6 mois	M	Taounate	Fièvre ↑ abdo pâleur SMG ADP	HB : 8,5 GB : 6000 PNN : 2390 Pq : 178000 VS :103/140 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr Paracétamol	Favorable
N°54 Fév 2009 2 mois	17317	10 mois	F	Taounate	Fièvre pâleur ↑ abdo Sx dig SMG HMG œdème	HB : 5,5 GB :4370 PNN : 410 Pq : 88000 VS : 02/05 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie non faite	Glucantime 80mg 1x/jr – 21j Paracétamol Transfusion	Favorable
N°55 Fév 2009 3 sem	18149	9 ans	M	Fès	Fièvre ↑ abdo Sx dig SMG HMG Hgie	HB : 9,7 GB : 2470 PNN : 810 Pq : 73000 VS :71/ 130 EPP : NF	MO : + Sérologie non faite	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jours	Favorable
N°56 Mars 2009 2 mois	19421	2 ans 1/2	F	Sefrou	Fièvre Pâleur SMG HMG	HB: 5,5 GB: 1400 PNN: 260 Pq: 26000 VS: 68/132 EPP:NF	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 j Transfusion Paracétamol	Favorable
N°57 Mars 2009 3 mois	21499	10 mois	M	Taounate	Fièvre ↑ abdo Pâleur SMG HMG œdème	HB : 4,6 GB : 2930 PNN : 210 Pq : 39000 Vs: 23/48 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr Paracétamol Transfusion Triaxone Konakion	Favorable
N°58 Mars 2009 1 mois	21966	7 mois	M	Taza	Fièvre Asthénie Pâleur SMG	HB : 6,5 GB : 12000 PNN : 134 Pq : 38000 VS:45/81 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 4 sem Transfusion Corticoïdes Calcium Paracétamol	Favorable
N°59 Avril 2009 3 mois	36205	1 an	M	Taounate	Fièvre AMG pâleur ↑ abdo Sx dig SMG HMG	HB : 8,1 GB : 7500 PNN : 1210 Pq : 10000 VS : 68/113 EPP : NF	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jours Paracétamol Genta Motilium Ultralevure Triaxone	Favorable

N° de série, Année et Délai de Consultation	N° dossier	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique	Symptômes cliniques	Biologie	Confirmation diagnostique	Traitement dose et durée	Evolution
N°60 Juin 2009 2 sem	54045	1 an	F	Taounate	Fièvre ↑ abdo Pâleur Sx dig Sx resp SMG HMG œdème	HB : 3,1 GB : 4870 PNN : 780 Pq : 7000 VS : 77/90 EPP : NF	MO: + Sérologie non faite	1 injection Glucantime Genta Lasilix Paracétamol Transfusion	Décès
N°61 Juin 2009 5 mois	54801	1 an	F	Taza	Fièvre asthénie pâleur ↑ abdo SMG Œdème	HB : 3,3 GB : 2560 PNN : 1450 Pq : 100000 VS : 59/ 95 EPP : NF	MO: + Sérologie non faite	Glucantime Non démarrée Paracétamol Transfusion Lasilix Cortancyl	Sortie contre avis médicale
N°62 Juillet 2009 3 mois	60922	3ans 1/2	M	Taounate	Fièvre Asthénie AMG ↑ abdo Sx dig SMG ADP œdème	HB : 7,2 GB : 5500 PNN : 1100 Pq : 148000 VS :107/137 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jours Transfusion Paracétamol Lasilix	Favorable
N°63 Juillet 2009 3 mois	63273	2 ans	M	Fès	Fièvre Pâleur Asthénie AMG AEG ↑ abdo Sx dig Sx resp SMG ADP	HB : 2,8 GB : 3590 PNN : 710 Pq : 20000 VS :150/161 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO : + Sérologie +	FUNGIZONE 50mg à dose de 1mg/kg atteinte de façon progressive sur 4 jours Transfusion Paracétamol Triaxone Corticoïdes	Favorable
N°64 Juillet 2009 20 jours	65885	2 ans	F	El Hoceima	Fièvre ↑ abdo Pâleur SMG HMG Œdème	HB: 13 GB: 302000 PNN: 390 Pq: 20000 VS: 66/81 EPP: Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO : + Sérologie non faite	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 j Paracétamol Triaxone Genta Konakion	Favorable
N°65 Juillet 2009 2 ans	66663	13 ans	M	Taza	↑ abdo Pâleur Sx dig SMG	HB : 6,89 GB : 2760 PNN : 1240 Pq : 65000 VS: 18/33 EPP : NF	MO: + Sérologie -	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr Paracétamol Vit K	Favorable
N°66 Juillet 2009 6mois	66513	1 an 1/2	F	Fès	↑ abdo Pâleur Sx dig SMG HMG	HB : 9,7 GB : 7700 PNN : 134 Pq : 256000 VS:70/120 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jr Transfusion Konakion Aldactone Paracétamol	Favorable

N° de série, Année et Délai de Consultation	N° dossier	Age au diagnostic	Sexe	Origine géographique	Symptômes cliniques	Biologie	Confirmation diagnostique	Traitement dose et durée	Evolution
N°67 Aout 2009 10 jr	70033	1 an	F	Taza	Fièvre asthénie ↑ abdo Pâleur SMG HMG œdème	HB : 9,8 GB : 7222 PNN : 8435 Pq : 65000 VS : 82/107 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αgl	MO: + Sérologie -	Glucantime 100mg (2ème cure) 1x/jr – 4 sem Triaxone Lasilix Paracétamol Transfusion	Favorable
N°68 Août 2009 2 mois	71153	2 ans	M	Taounate	Fièvre ↑ abdo Sx resp SMG	HB : 7,6 GB : 3560 PNN : 820 Pq : 52000 VS : 93/120 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αg	MO: + Sérologie non faite	Glucantime Non démarrée Josacine Triaxone Paracétamol	Favorable
N°69 Août 2009 1 jour	75571	8 mois	F	Fès	Fièvre ↑ abdo Hgie SMG	HB : 9,5 GB : 76000 PNN : 4788 Pq : 5000 VS : 9/28 EPP : NF	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 jours Transfusion Corticoïdes	Favorable
N°70 Août 2009 20 jours	71974	4 mois	F	Taza	Fièvre ↑ abdo Pâleur Sx dig SMG HMG	HB: 8,7 GB: 2861 PNN: 14100 Pq: 155000 VS: 13/27 EPP: NF	MO : + Sérologie -	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 j	Favorable
N°71 Sep 2009 19 jours	78768	3 ans	M	Taza	Fièvre Asthénie AMG ↑ abdo SMG HMG œdème	HB : 8 ?6 GB :619000 PNN : 1920 PQ : 76000 VS : 17/26 EPP :NF	MO : + Sérologie -	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 j Paracétamol	Favorable
N°72 Oct 2009 20 jours	93728	1an 1/2	M	Taounate	Fièvre pâleur Asthénie AMG ↑ abdo SMG	HB : 6,8 GB : 3560 PNN : 720 Pq : 58000 VS : 95/128 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αg	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 j Paracétamol Transfusion Traixone	Favorable
N°73 Nov 2009	93728	4 ans	M	Fès	Fièvre pâleur Asthénie AMG ↑ abdo SMG	HB : 9 GB : 3500 PNN : 1200 Pq : 14000 VS : 83/160 EPP : Hypo albu ↑γgl ↑αg	MO : + Sérologie +	Glucantime 80mg 1x/jr – 21 j Paracétamol	Favorable

II. RESULTATS :

1. Les Données épidémiologiques :

A. La fréquence de la LVI:

Notre étude décrit 73 cas exploités entre janvier 2006 et décembre 2009. Ce chiffre représente une incidence de 1,9% du total des hospitalisations au sein du service de pédiatrie pendant la période de notre travail. Le tableau suivant illustre la répartition des cas selon les années d'étude.

Tableau 2 : Le nombre de cas de leishmaniose viscérale par année d'étude :

Années	Nombre de cas exploités	Pourcentage par rapport au total des cas
2006	22	30,1%
2007	16	21,9%
2008	13	17,8%
2009	22	30,1%
Total	73	100%

Le nombre de cas répertorié en fonction des années est variable. Il est maximal en 2006 et en 2009 (22cas) et minimal en 2008 (13 cas) avec une moyenne de 18 patients par an.

Sur une statistique qu'on a réalisé sur la répartition des nouveaux cas selon les mois de l'année, on remarque :

- En 2006 : un maximum de patients en juin avec 4 nouveaux cas et un minimum en février, juillet, octobre et décembre sans aucun nouveau cas.
- En 2007 : juillet était le mois où on a reçu le plus de patients avec 4 nouveaux malades, par contre aucun malade n'a été enregistré en janvier, février, octobre et novembre.
- En 2008 : 3 patients enregistrés en janvier. Février, mai, octobre et novembre n'ont enregistré aucune hospitalisation pour cette maladie.
- En 2009 : on a constaté un nombre de cas maximal en juillet (tableau 3).

Tableau 3 : Nombre de cas hospitalisé pour une LVI réparti sur les mois :

Années	Mois												Total
	Jan	Fev	Mar	Avr	Mai	Juin	juillet	Aout	Sep	Oct	Nov	Déc	
2006	3	0	2	5	3	4	0	1	3	0	1	0	22
2007	0	0	1	2	1	2	4	2	1	0	0	3	16
2008	3	0	1	2	0	2	1	2	1	0	1	0	13
2009	0	4	3	1	0	2	5	4	1	1	1	0	22
Total	6	4	7	10	4	10	10	9	6	1	3	3	73
pourcentage %	8,2	5,5	9,5	13,6	5,5	13,6	13,6	12,3	8,2	1,4	4,1	4,1	100

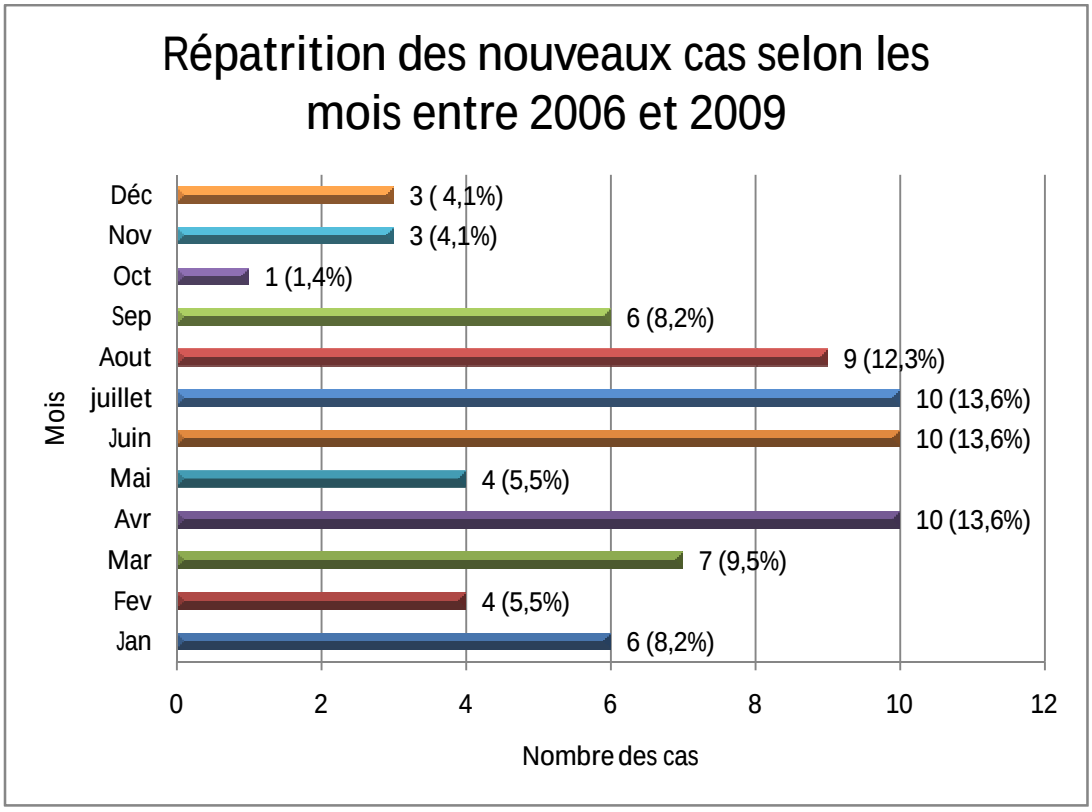


Diagramme 2 : Répartition des nouveaux cas selon les mois

B. L'âge :

Le nourrisson et le petit enfant sont les plus touchés par la maladie. En effet la tranche d'âge entre 1mois et 2 ans constitue 65% du total des cas, celle entre 2-4 ans en représente 20%. L'âge moyen de nos patients est de 2,5 ans avec des extrêmes de 4 mois à 13 ans.

Tableau 4 : Tranches d'âge des patients par année d'étude

	Nombre de cas en fonction de l'âge des patients					
Age	2006	2007	2008	2009	Total	%par rapport au total des cas
1m- 1an	04	04	07	09	24	34,3
1- 2 ans	09	04	04	06	23	30,9
2- 4ans	04	05	02	05	16	20
4- 10ans	05	03	00	02	10	14,3
10-13 ans	00	00	00	01	01	1,40
Total	22	16	13	22	73	100

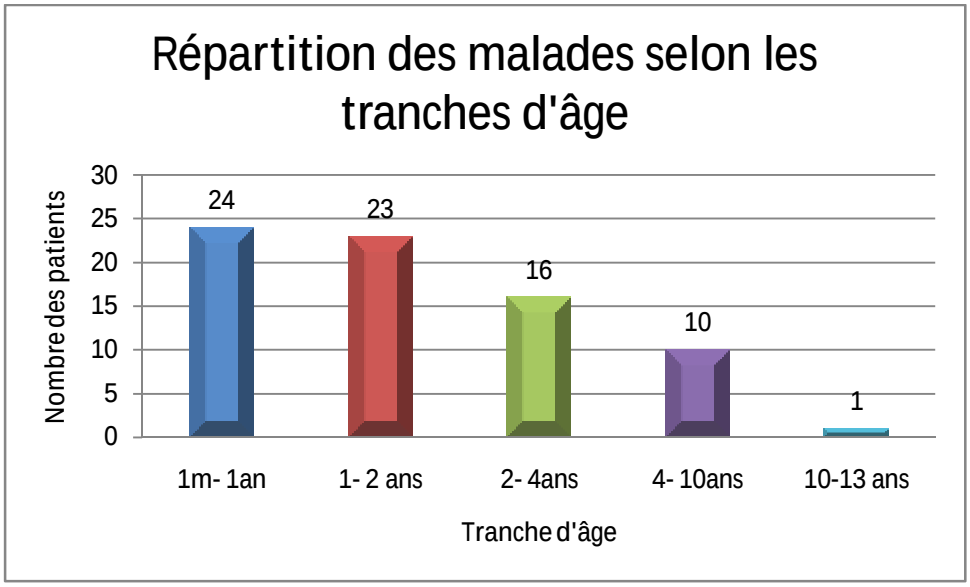


Diagramme 3 : Répartition des malades admis selon les tranches d'âge entre 2006-2009

C. Sex-ratio :

Parmi les 73 cas de leishmaniose viscérale infantile étudiés, on a enregistré 35 filles et 38 garçons. Le sex-ratio était de 1,08 et on note alors presque une égalité entre les deux sexes.

Tableau 5 : Répartition des malades selon le sex-ratio

sexe	Nombre	Pourcentage (%)
Féminin	35	49,2
Masculin	38	50,7
Sex-ratio	1,08	-

D. Origine Géographique :

En ce qui concerne l'origine géographique, Taounate et régions sont en tête avec 40% des cas, en suite viennent les villes de Fès et de Taza avec respectivement 25,7% et 12,9% des cas.

Soixante pourcent de nos patients provenaient d'un milieu rural Le graphique ci-dessous met la lumière sur la répartition géographique des cas admis au CHU Hassan II pour prise en charge de la LVI.

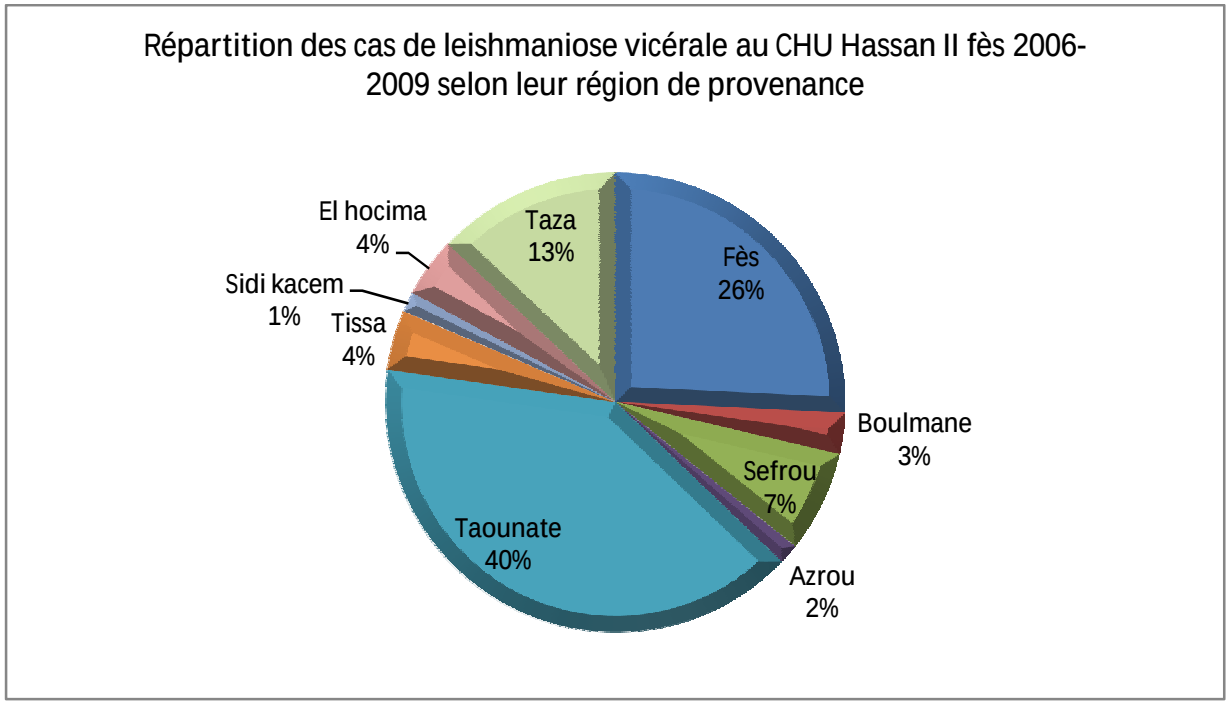


Diagramme 4 : Répartition des cas de LVI admis au CHU Hassan II selon les régions de provenance.

E. Niveau socio-économique :

Nos patients étaient issus d'un bas niveau socio- économique dans 72% des cas.

2. Les données cliniques :

A. Les Antécédents :

En termes d'antécédents, 3 enfants ont été déjà hospitalisés pour une 1ère cure (N°12, 15,67) et un pour 3 cures de traitement de leishmaniose viscérale infantile (GLUCANTIME®) (observation N°63). On a noté chez 3 autres enfants des cas similaires dans la fratrie (observations N° 23, 29, 48).

B. Délai de consultation :

Le délai de consultation après l'apparition des premiers signes de la maladie varie entre 1 semaine et 2 ans avec une moyenne d'environ 81jours soit 2,8 mois.

C. Durée d'hospitalisation :

Sur les 73 cas traités, la durée de l'hospitalisation en moyenne est de l'ordre de 20 jours avec des extrêmes de 8 et 47 jours.

D. Motif d'hospitalisation :

Des signes généraux de la maladie ont été rapportés chez la plupart des patients, en particulier la fièvre dans 70% des cas. Elle représentait le motif de consultation le plus fréquent suivie de la distension abdominale (67,1%) et la pâleur (34,3%). Le graphique suivant met en évidence les principaux motifs de consultation dans notre série:

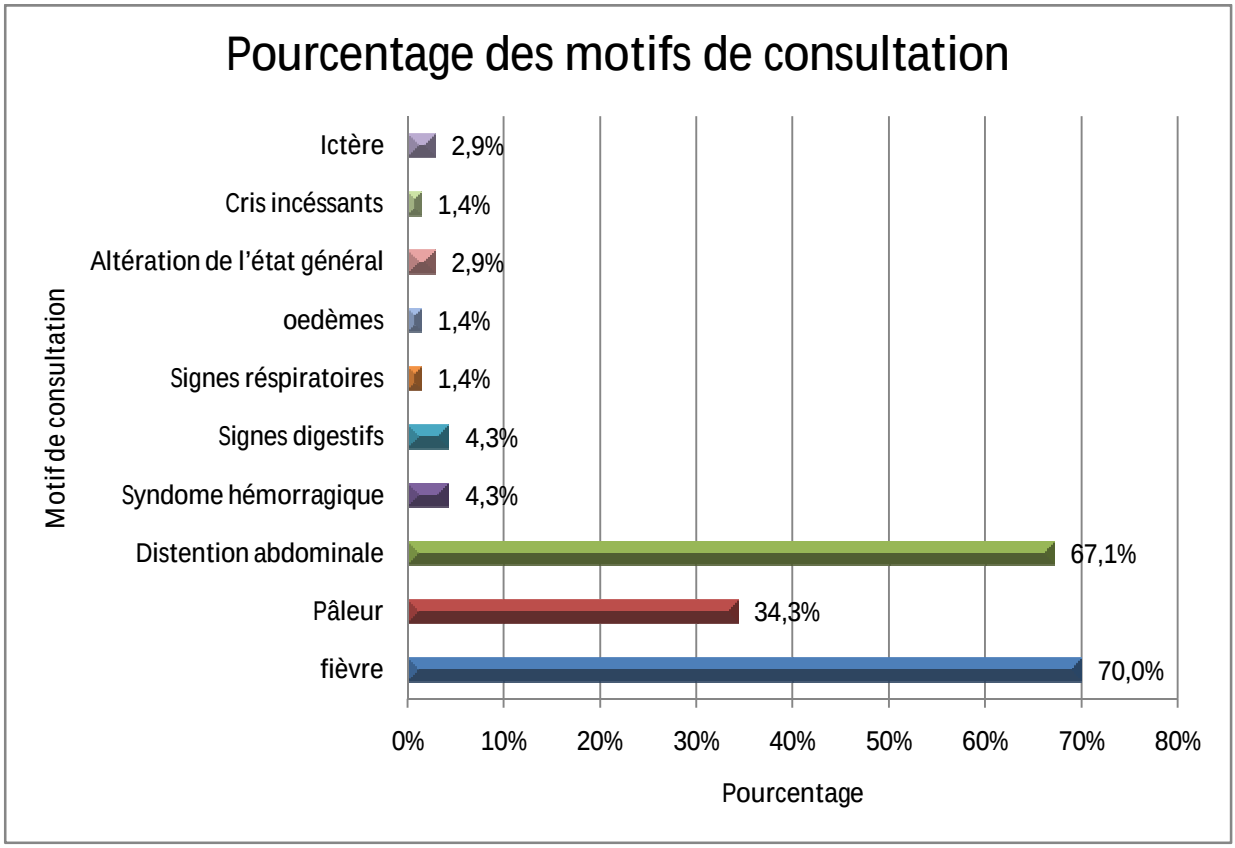


Diagramme 5 : Pourcentages reflétant l'importance des signes motivant la consultation

E. Examen clinique à l'admission :

Les signes physiques à l'admission sont représentés par :

- La fièvre, de caractère anarchique, retrouvée chez 95,7% des cas.
- La pâleur cutanéo-muqueuse d'intensité variable a été mise en évidence chez 52 patients soit 74,2%.
- L'ictère cutanéo-muqueux dans 2 cas.
- La splénomégalie : présente dans 91,4% des cas. Elle va d'un simple débord costal à la présence d'une énorme rate dépassant l'ombilic jusqu'à la fosse iliaque gauche.
- L'hépatomégalie était retrouvée chez 33 patients. Elle est généralement lisse, ferme, indolore et plus modérée que la splénomégalie.
- Les adénopathies (27,1%) trouvées ne dépassaient pas 1,5cm et étaient de localisation variable, généralement cervicales, sous maxillaires et inguinales.
- L'asthénie (40%) et l'amaigrissement (61,4%).
- Les signes digestifs à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, et des troubles de transit ont été présents dans 52,8% des cas.
- Les signes respiratoires surtout la présence d'une toux sèche ou productive et ou d'une dyspnée ont été détectés chez 14 cas.
- Les signes neurologiques à type d'agitation et de perturbations du sommeil (insomnie nocturne, somnolence diurne et nocturne) ont été notés chez 4 patients (5,7%).
- Le syndrome hémorragique avec épistaxis, otorragies ou purpura (20%).
- Les œdèmes des membres inférieurs et du visage (18,6%).
- La dénutrition avec 29,5% des patients ayant un poids inférieur à -2 dérivations standards.

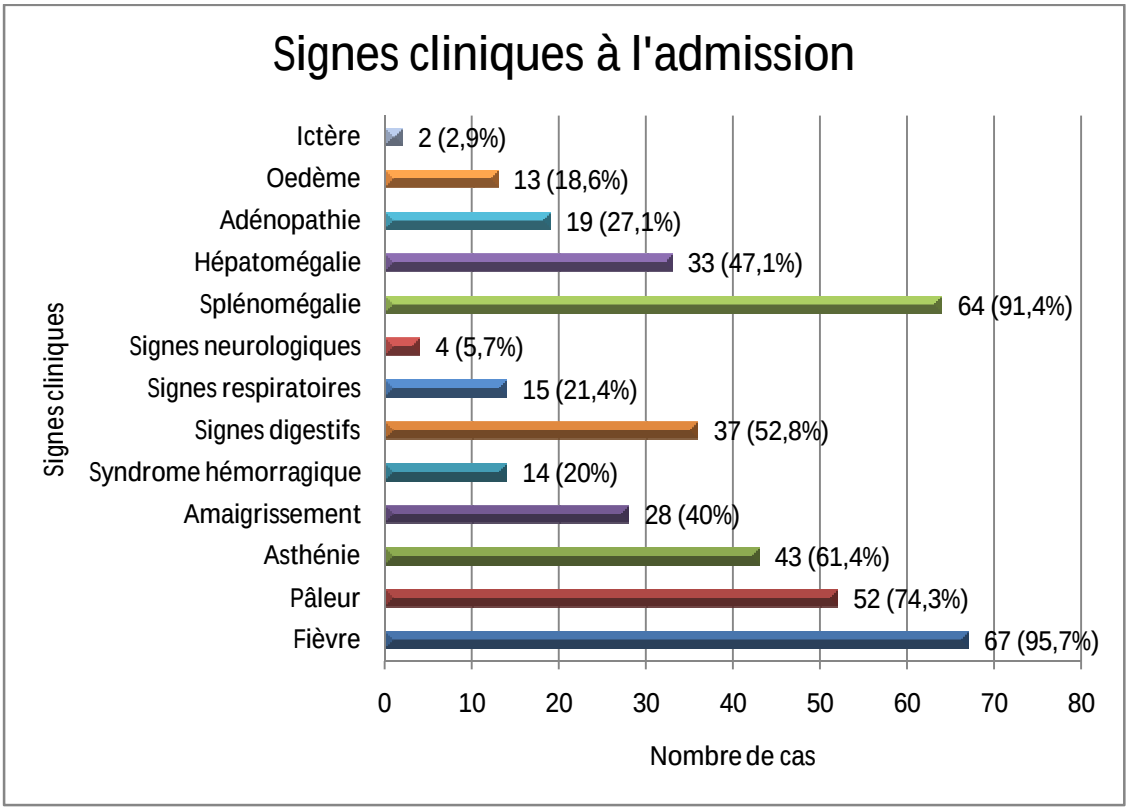


Diagramme 6 : Répartition des signes cliniques mis en évidence à l'admission

3. Les données biologiques :

A. Hémogramme :

La numération de la formule sanguine était pratiquée chez tous nos patients. On constate que l'anémie était retrouvée chez tous les enfants, suivie par ordre de fréquence par la thrombopénie 75.7% et la leucopénie 60%.

Tableau 6 : Les anomalies de l'hémogramme

NFS	nombre de cas	Pourcentage (%)
Anémie	73	100
leucopénie	43	60
Thrombopénie	54	75,7

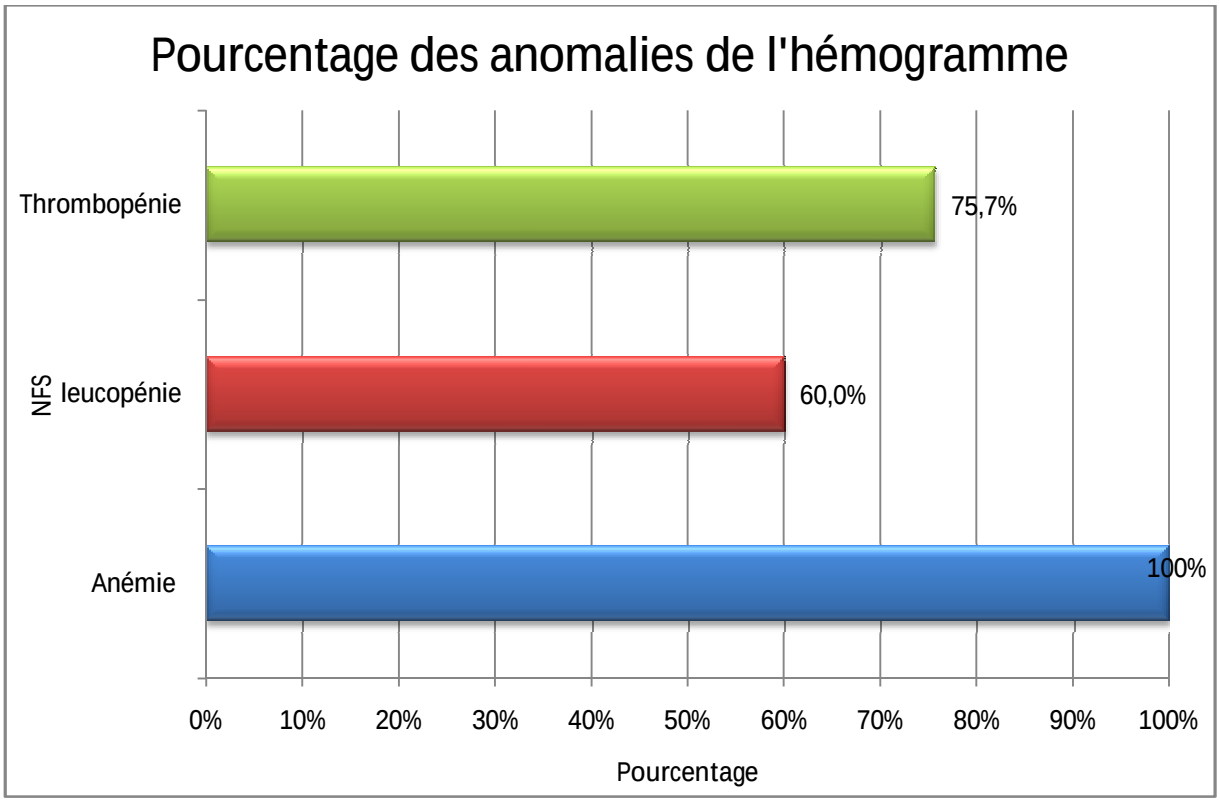


Diagramme 7 : Anomalies de l'hémogramme en pourcentage

L'anémie hypochrome microcytaire et celle normochrome normocytaire sont majoritaires avec respectivement 34 et 22 malades (soit 48.6% et 31.4%).

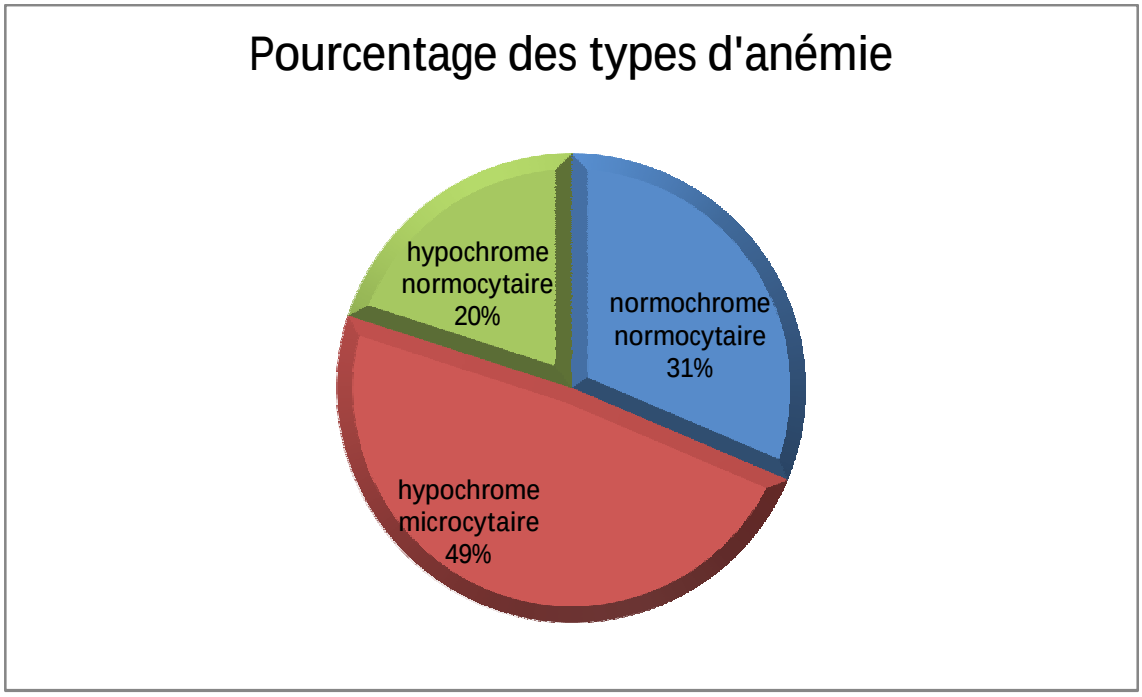


Diagramme 8 : pourcentage des types d'anémie dans notre série.

- 40 enfants ont présenté une pancytopénie soit 54,3% des cas.

- Dix huit cas de bicytopénie ont été découvert soit 25,7% du total des cas dont :

  - 14 cas associant une anémie et une thrombopénie (soit 83.35% des bicytopénie).
  - 4 cas associant une anémie et une leucopénie (soit 22.2% des bicytopénie).

- La monocytopénie présente dans 14 cas, a été dominée par l'anémie (13 cas). La leucopénie a été mise en évidence dans un seul cas.

- Dans notre série aucune NFS normale n'a été retrouvée.

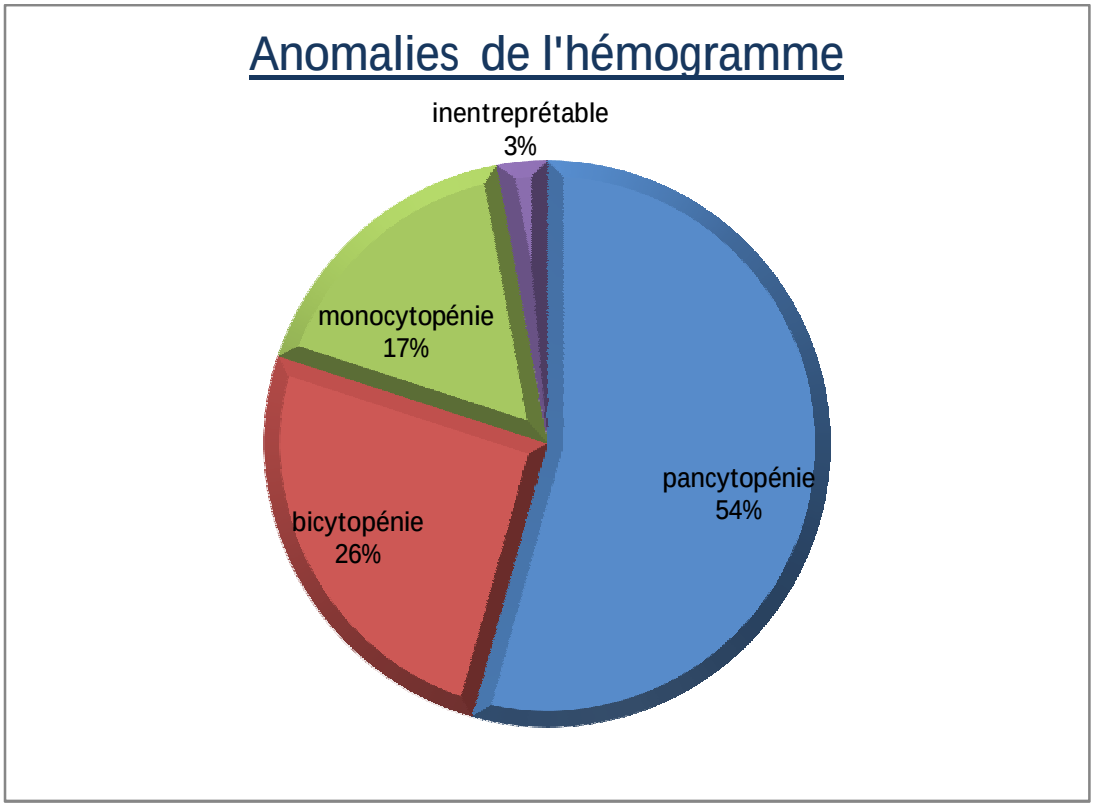


Diagramme 8 : Les associations des anomalies de l'hémogramme

B. Vitesse de sédimentation (VS) :

La VS a été pratiquée de façon systématique chez tous nos malades, avec 90% des cas où la valeur a dépassé 5mm à la première heure. Le graphique suivant illustre les variations de la VS et sa fréquence chez les malades de notre série.

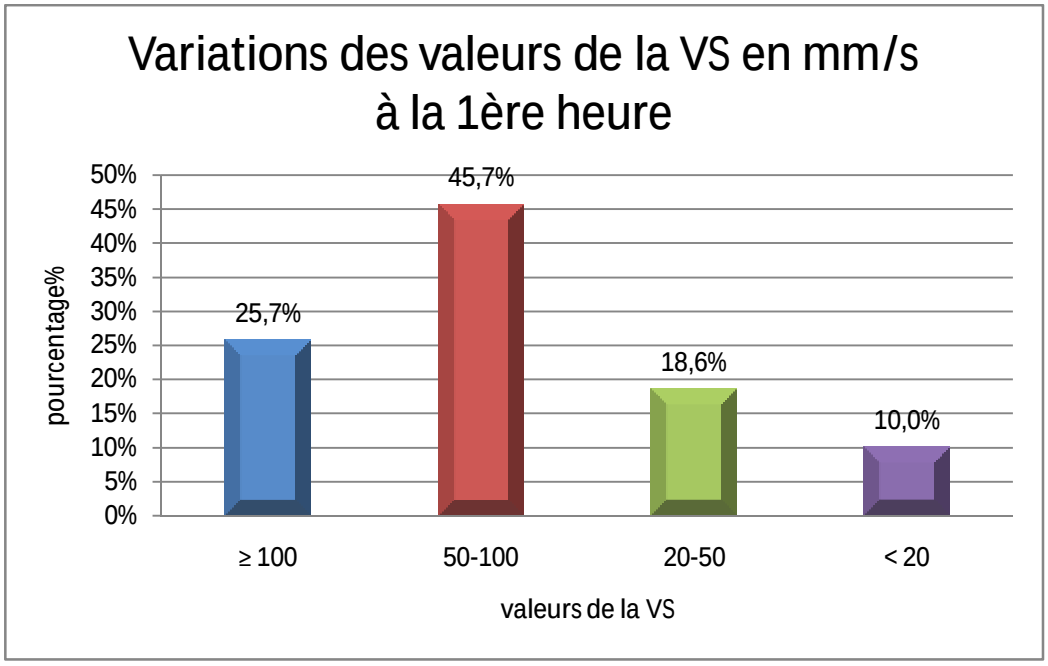


Diagramme 9 : Les variations de la valeur de la VS en mm/s à la 1ère heure

C. La protéine C réactive CRP :

Dans les 55 cas où la CRP a été pratiquée, 94.5% des résultats étaient positifs.

Tableau 7 : Les résultats de la CRP observés dans nos dossiers.

CRP	total des cas	pourcentage%
Positive	52	94,5
négative	3	5,5
total	55	100

D. Electrophorèse des protéines sériques (EPP) et taux de protides :

Le taux de protides a été demandé systématiquement chez tous nos patients, il a objectivé une hyperprotidémie chez 52 cas soit 71,2%. Quant à L'EPP seuls 41 enfants ont pu en bénéficier. Elle a montré une hypoalbuminémie dans tous les cas (100%) et une hyper gammaglobulinémie dans 40 cas (97.5%) où elle a été réalisée.

E. Myélogramme :

Pratiqué chez 72 patients, il était positif dans 71 cas soit 98,6% des cas et négatif chez un seul enfant qui avait une sérologie positive (observation 41). Dans un seul cas le myélogramme n'a pas eu lieu a cause du décès précoce du patient (N°60).

La ponction est réalisée sous anesthésie locale, après désinfection rigoureuse, avec un trocart et une fine aiguille. Le prélèvement est traité dans le laboratoire du CHU avec une coloration MGG (May-Grunwald-Giemsa), qui permet la fixation et la coloration des corps de leishmanie. L'examen se fait de façon minutieuse et prolongée pour détecter le parasite.

F. Sérologie :

Faites chez 65 patients, elle était positive dans 95% des cas et négative chez 3 enfants (4,6 %) avec un myélogramme positif (La non réalisation de cet examen chez les autres patients est certainement dû à un manque de moyens).

G. 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 et un électrocardiogramme. Dans notre étude le bilan hépatique a été réalisé chez 72 enfants (dans le dossier 60 le bilan n'a pas lieu par décès précoce du patient), il s'est avéré normal chez 63 cas (soit 87.5%). Des transaminases supérieures à 3 fois la normale ont été notées dans 9 cas dont 2 (dossier N°15,35) avec un taux >10 fois la normale dans le cadre d'un syndrome d'activation macrophagique.

Un taux de prothrombine <70% est trouvé chez 7 enfants (soit 10%). Pour le reste des patients il était normal.

H. L'ionogramme et la fonction rénale :

Ces deux examens biologiques ont été demandés chez tous les malades de notre série, aucune anomalie n'a été notée.

4. Les données radiologiques :

A. Radiographie thoracique :

Faite chez tous les enfants de notre étude, elle a montré dans 3 cas (soit 4,3%) un foyer pulmonaire de type alvéolaire, dans tous les cas de localisation basale (observations N°5,39et 52).

Les autres radiographie thoraciques n'ont révélé aucune anomalie.

B. Echographie abdominale :

Elle est demandée da façon systématique chez tous nos malades, le tableau suivant illustre les résultats :

Tableau8 : les données de l'échographie

RESULTATS DE L'ECHOGRAPHIE	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE PAR RAPPORT AUX TOTAL DES PATIENTS (%)
Normale	2	2,7
Splénomégalie	68	93,1
Hépatomégalie	42	57,5
Ascite	30	41,0
Adénopathies profondes	8	10,9

5. Electrocardiogramme :

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

6. Les formes cliniques :

Notre série a mis en évidence quelques formes cliniques atypiques de la LVI :

- 15 cas ont manifesté des signes respiratoires (soit 20 %) dont 3 (observations 5, 39 et 52) ont présenté un foyer pulmonaire à la radiologie. Ces signes respiratoires étaient rebels aux traitements par antibiotiques usuels.
- L'atteinte hépatique sévère notée dans 7 cas, est représentée par:
  - 4 cas de syndrome hémorragique (Observations (5, 22, 64, 65).
  - 2 cas d'ictère cholestatique (observations 15 et 35).

- 7 cas où le TP est inférieur à 70%.

- parmi ces 7 derniers cas : 2 avaient des transaminases supérieures à 10 fois la normale.

- Tous ces patients avaient, à l'électrophorèse des protéines, une hypergammaglobulinémie et une hypoalbuminémie.

- l'échographie a montré 28 cas d'ascite infraclinique.

Parmi ces atteintes hépatiques : 4 patients ont présenté un syndrome d'activation macrophagique : (observations : 15, 28, 35 et 52) sur le plan clinique : fièvre, frisson, altération de l'état général, asthénie, signes hémorragiques, et ictère, mais aussi sur le plan biologique : altération essentiellement de la fonction hépatique et du bilan lipidique comme le montre le tableau suivant :

Tableau 9 : bilan du syndrome d'activation macrophagique

N°de l'observation	Triglycérides (g/l)	Fibrinogène (g/l)	Taux de prothrombine	Transaminases (UI/l)	LDH
15	3,7	2	70%	10X normale	740
28	2,93	1,4	68%	9X normale	675
35	3,1	1,6	60%	7X normale	512
52	5,62	1,1	34%	10X normale	767

7. Les modalités thérapeutiques :

Dans notre série 72 malades on été traités par l'antimoniate de méglumine : GLUCANTIME®, et un seul enfant par l'amphotéricine B libre : FUNGIZONE®.

La GLUCANTIME® a été reçue par voie intramusculaire profonde à dose moyenne de 80mg/kg/jr en une seule injection pour la 1ère cure, et de 100mg/kg/jr pour la 2ème cure. L'attitude du service consiste à administrer le traitement en doses progressives étalées sur 4 jours avec le ¼ de la dose le 1èr jour, la moitié de la dose le 2ème jour, les ¾ le 3ème jour et la dose pleine le 4ème jour, ce dernier est considéré comme étant J1du traitement.

Une surveillance des malades a été imposée pour évaluer la régression des signes de la maladie mais aussi pour évaluer la tolérance du traitement cliniquement (examen clinique quotidien) biologiquement (essentiellement le bilan hépatique et rénal) et par surveillance de l'ECG.

La FUNGIZONE® a été mise en route chez un seul malade (observation 61) après 3 cures de GLUCANTIME suivies de rechutes. Il avait commencé une 4ème cure de GLUCANTIME® avant de démarrer la FUNGIZONE® qui a été administrée à raison de 1mg/kg/j en perfusion intraveineuse atteinte de façon progressive sur 4 jours (¼ de dose puis la moitié puis les ¾ et enfin la dose complète). Une surveillance du malade pendant la perfusion a été obligatoire vu les pic fébriles qu'il présentait et qui ont nécessité le ralentissement et parfois l'arrêt temporaire de la perfusion. Une surveillance clinique et biologique (en particulier la fonction rénale) ainsi qu'un calcul régulier de la dose cumulée, ont été instaurés. Ainsi notre malade a bénéficié de 63 jours de FUNGIZONE® pour atteindre une dose cumulée de 1g.

D'autres thérapeutiques adjuvantes ont été mises en route selon les états des patients comme l'illustre le tableau suivant :

Tableau 10 : les thérapeutiques adjuvantes dans notre série

Traitement	Transfusion	Antibiotiques	Corticoïdes	Vitamine K	Paracétamol
Nombre des cas	68	46	4	7	70
pourcentage	93,1%	63%	5,5%	10%	95,8%

8. Evolution et complications :

Sur les 73 cas étudiés, 69 malades (Soit 94,5%) ont évolué favorablement sous traitement.

L'apyrexie dans notre série a été obtenue dans une durée moyenne de 7 jours, la régression des signes biologiques et de la splénomégalie dans respectivement 20 et 1,2 mois en moyenne.

Quatre enfants ont rechuté après la première cure, une 2ème cure a été mise en route avec succès et évolution vers la guérison pour 3 d'entre eux (N°12,15, 67), le quatrième patient était celui qui a bénéficié d'un traitement à base de l'amphotéricine B libre (FUNGIZONE®). Ce dernier est toujours suivi de façon régulière en consultation avec une bonne évolution clinique et biologique.

On a malheureusement déploré 3 décès pendant notre période d'étude dans le cadre probable d'un syndrome d'activation macrophagique :

- Un décès en Juin 2009 (observation : 60) après hospitalisation de 3 jours dans le cadre d'une fièvre à 39°C avec frisson, altération de l'état général et syndrome hémorragique.
- Un décès en Mars 2008 (observation N°42) après hospitalisation de 8 jours dans un contexte, de fièvre non répondant aux antipyrétiques et des hémorragies

(gingivorragies, épistaxis importants et fréquents), avec arrêt cardio-respiratoire et échec de la réanimation.

- Un décès en Juin 2007 (observation N°27) après une durée d'hospitalisation de 3 jours et après 2 injections de GLUCANTIME®, dans un tableau de fièvre à 40°C, ictère et altération profonde de l'état général.

On n'a pas pu suivre l'évolution dans un seul cas a cause de sa sortie contre avis médicale.

DISCUSSION

ET

COMMENTAIRES

I. Epidémiologie :

1. Fréquence de la maladie

A. Epidémiologie dans le monde :

On décrit la leishmaniose viscérale dans 61 pays sur quatre continents où environ 200 millions de personnes sont exposés au risque. Son incidence au niveau mondial est de 500.000 cas par an dont 90% sont recensés dans 5 pays (Inde, Népal, Bangladesh, Soudan, Brésil). De grandes épidémies meurtrières sont survenues en Inde : 300.000 cas entre 1977 et 1980, dans l'état Bihâr, avec 2% de mortalité et au Soudan : 100.000 morts entre 1989 et 1994. Dans les trois pays du Maghreb (Maroc, Algérie, Tunisie), elle se développe dans 95% des cas chez les enfants de moins de 5ans(13).

Depuis les années 80, la leishmaniose viscérale est une maladie opportuniste émergente dans le Sud-ouest de l'Europe (Espagne, Portugal, France, Grèce, Italie) où près de 1500 cas de co-infection VIH-leishmania ont été rapportés. La leishmaniose viscérale se classe en 3ème rang des infections opportunistes au cours du SIDA après la toxoplasmose et la cryptosporidiose (14, 15, 16, 17).

Les leishmanioses viscérales sont provoquées par des espèces appartenant aux complexes systémiques *leishmania donovani*. Classiquement l'infection au complexe *leishmania infantum* (*leishmania donovani infantum* dans l'ancien monde et *leishmania donovani Chagasi* dans le nouveau monde) est zoonotique. Celle au complexe *leishmania donovani* (*leishmania Donovani Donovani, leishmania Donovani Archibaldi*) est anthroponotique.

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.

A.1. Aire géographique de leishmania infantum (18) :

La leishmaniose viscérale dite autrefois « infantile », se manifeste sporadiquement. Elle s'étend dans l'ancien monde de l'Afrique occidentale jusqu'au nord-est de la Chine. Mais elle intéresse en particulier la région méditerranéenne. Dans cette vaste aire de répartition, sa permanence dépend de deux facteurs essentiels : la présence d'un hôte réservoir approprié et d'un vecteur convenable.

A.1.1.1. Les hôtes réservoirs :

Le chien domestique est le réservoir principal chez lequel la maladie est plus ou moins chronique. La densité du réservoir est sans rapport avec la distribution du parasite. Ces commensaux étant présents presque partout où vit l'homme, il ne peut leur être attribué un rôle déterminant dans l'infection humaine à L.infantum.

D'autres carnivores ont été trouvés infectés par le parasite ou par ses variants : le renard rouge patéarétique *(Vulpes vulpes),* plusieurs espèces de chacals *(canis spp)* et le chien viverrin *(Nycéreutes procyonoïdes)*.

A.1.1.2. Les hôtes vecteurs :

Si l'infection est maintenue sur une densité suffisante de chiens parasités, sa focalisation est déterminée par telle ou telle espèce du genre *phlebotomus*. Les vecteurs de *L.infantum* sont plus nombreux que ceux des autres leishmanies. Seuls quelques facteurs écologiques (comme le climat et la végétation) sont connus parmi ceux régissant la distribution des phlébotomes.

Sur le pourtour du bassin méditerranéen occidental, deux vecteurs essentiels interviennent : *phlebotomus ariasi* et *phlebotomus perniciousus*.

Des études poussées ont démontré des liens étroits entre d'une part la distribution des phlébotomes, et d'autre part les zones bioclimatiques(19).

A.2. Aire géographique de Leishmania donovani :

Tout en étant plus méridionale que celle de *L.infantum,* l'aire de distribution de la L.Donovani s'étend de l'Est d'Afrique au Sud-est Asiatique.

En fait, l'existence de la maladie est conditionnée par celle de deux vecteurs :

- *Phlebotomus Orientalis*, lié à la zone arborée : forêts d'*Acacia seyal* et de *Balanites Aegyptiaca*, principalement installées sur des dépôts alluviaux et des argiles.
- *Phlebotomus Martini,* rencontré dans des savanes sur sols latéritiques, parsemés de termitières construites par les *Macrotermes spp.*

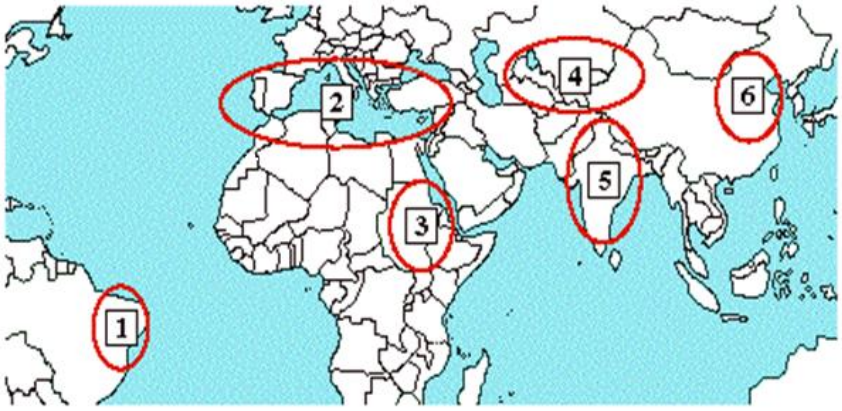
Dans l'Afrique tropicale, la distribution de la parasitose varie considérablement dans le temps. Alors qu'une endémicité stable semble s'être installée dans le Sud-éthiopien et au nord du Kenya, cette leishmaniose évolue ailleurs de façon épidémique, flambe puis se déplace ou disparaît. Lors des épidémies, la transmission serait exclusivement interhumaine, et la progression de la parasitose dépendrait des mouvements de population dans le territoire potentiel de la *L.donovani*.

En Inde, les premières épidémies de Kala-azar reconnues du siècle dernier ont affecté les vallées de Gange, de Brahmapoutre ainsi qu'à moindre degré, le Sud-est de la Péninsule. La distribution de la maladie est en relation étroite avec les populations péri-domestiques du vecteur *P.argentipes*. Celui-ci est l'un des rares phlébotomes dont les sites de reproduction sont assez bien connus.

A.3. Aire transitionnelle :

Dans certaines régions *L.infantum* et *L.donovani* ont des aires géographiques qui se superposent. Au soudan méridional : lors d'une épidémie (1990), les deux espèces ont été mises en évidence, ainsi qu'une troisième *Leishmania Archibaldi*. Les souches de cette dernière et de *L.donovani* ont des zymogènes qui ne diffèrent que par une seule enzyme.

Au Yémen et en Arabie Saoudite les deux espèces se rencontrent . Dans un même village, les humains peuvent être infectés par *L.donovani*, et les chiens par *L.infantum*.



Carte 6. Leishmaniose viscérale. Principaux foyers d'endémie :
oyers 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.)

Fig 1 : principaux foyers d'endémie de la leishmaniose viscérale infantile

B. Epidémiologie au Maroc :

La leishmaniose est endémique dans le bassin méditerranéen, notamment au Maroc. La région nordique constitue un foyer actif de cette infection. La

leishmaniose viscérale est due à *L.infantum*, le vecteur est le *P.perniciosus* avec le *P.ariasi*. Le chien est le principal réservoir (22, 23, 24).

A l'échelle nationale et pendant la période du 1997-2004, l'évolution de la maladie est en progression : 154 cas en 2004 contre 76 cas en 1997 (77). Cette incidence parait supérieure à celle mentionnée en France lors d'une étude rétrospective sur 15 ans (1981-1987) et qui était faible chez l'enfant, probablement inférieure à 30 cas/an, mais il n'existait pas de registre de notification des cas (42).

Durant de nombreuses années, le profil de la maladie restait identique avec l'atteinte quasi exclusivement pédiatrique. Depuis 1980, l'épidémiologie de la maladie s'est modifiée avec survenue de l'infection chez les adultes immunodéprimés (36). La recrudescence des formes viscérales dans certains pays du pourtour méditerranéen est liée d'une part à la recrudescence de la forme animale et d'autres part, à un terrain d'immunodépression (48, 36, 35, 25).

Fig 2 : Répartition des leishmanioses au Maroc

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.

C. Modalités de transmission :

La piqûre infectante du phlébotome femelle représente le mode habituel de contamination. Des cas exceptionnels de transmission transplacentaire et par la transfusion sanguine ont été rapportés dans la littérature. L'échange de seringues usagées est incriminé pour expliquer l'atteinte élevée des toxicomanes au cours de la co-infection leishmaniose viscérale et le Sida dans le Sud de l'Europe (14, 15, 16, 17).

Notre étude porte sur 73 cas colligés sur une période de 4 ans (2006-2009) dans le service de Pédiatrie du CHU Hassan II de Fès. Le tableau suivant illustre les études faites dans la même région concernant la leishmaniose viscérale infantile à travers les années.

Tableau 11 : Etudes faites sur LVI réalisées dans les hôpitaux de Fès

Etude	Lieu	durée	Nombre de cas
LEMSAHLI (72)	Hôpital Ibn Al Khatib	5 ans (1993-1997)	58
El OUARDI(76)	Hôpital Ibn al Khatib	4 ans (1998-2001)	66
IDRISSI (95)	CHU Hassan II	6 ans (1998-2004)	209
Notre série	CHU Hassan II	4 ans (2006-2009)	73

2. Age :

Les enfants de deux et de trois ans sont le plus souvent infectés (27, 34, 1,8). La leishmaniose a gardé son caractère infantile au Maroc, à titre d'exemple 93,9% des cas colligés en 2003 sont des enfants de moins de 10 ans, dont 71% sont âgés de 2 à 4 ans (74).

Dans notre série l'âge moyen est de 2,5 ans (soit 30,2 mois) avec une prédominance chez le nourrisson (1-2ans : 64,28%), et le jeune enfant (2-4ans : 20%).

Des résultats similaires ont été rapportés dans plusieurs séries d'études comme celle de Minodier (73), Lemssahli(72), Besbes (102) et El ouardi (76), alors que l'âge moyen révélé par l'étude Idrissi (95), Maaroufi (101), Agoumi (10) et Thimou (96) est compris entre 3 et 4ans.

Dans l'étude Rathore et al, chez les enfants pakistanais atteints de leishmaniose viscérale infantile, 76% ont un âge inférieur à 5 ans et 14% ont moins d'un an. Par contre dans une ancienne étude nommée Giraud (1922- 1949), on ne rapporte aucune atteinte du nourrisson (5). La fréquence, particulièrement élevée chez le nourrisson, serait en rapport avec l'immaturité des moyens de défenses immunitaires.

Tableau 12 : Age moyen des malades selon différentes études

ETUDE	ANNEE	NOMBRE DE CAS	AGE MOYEN
AGOUMI	1975-1989	216	3-4 ans
BESBES	1980-1989	221	1-3 ans
MAAROUFI	1975-1994	354	3- 4 ans
THIMOU	1985-1994	40	4 ans
MINODIER	1981-1997	59	1-2 ans
LEMSSAHLI	1993-1997	58	1-3 ans
EL OUARDI	1998-2001	66	1-3 ans
IDRISSI	1998- 2004	209	3.7 ans
Notre série	2006- 2009	73	2,5 ans

3. Sexe :

Il ressort de plusieurs études une prédominance masculine : Maaroufi (57%), Besbes (65%), El ouardi (54.5%), Thimou (65%) et Idrissi (58.8%).

Dans notre série les garçons sont touchés presque dans la même proportion que les filles (sexe ratio de 1,08 en faveur des garçons), ce qui est similaire à la série Lemssahli (50% des garçons).

L'étude Minodier (73), réalisée en France par contre, a mis en évidence une prédominance féminine avec 57% du total des cas étudiés.

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. Au Maroc 3 zones ont été précisées comme étant particulièrement exposées (1,2) :

- Zone nord : joignant Rif à Ouazzane et s'étendant jusqu'à Nador en passant par Tétouan et Al-Hoceima.
- Zone centre : axe joignant Oujda et Taza à Casablanca en passant par Fès et Meknès, s'infléchissant vers Khénifra puis vers Marrakech.
- Zone sud : comprenant Ighrem, Tafilalet, Arfoud en dessous du haut Atlas.

Des enquêtes et des études épidémiologiques menées dans les régions de Fès, Taza, Chefchaoun et Taounate montrent la prédominance de la leishmaniose canine : le chien reste le réservoir principal de la maladie. En effet, Rami et al (24) ont évalué la séropositivité de la leishmaniose chez les chiens dans la localité du versant Nord-est du Rif ; ils ont trouvé que 40% des chiens collectés étaient

séropositifs (102 cas parmi 257 chiens collectés). Nejjar et al (77) ont réalisé une autre étude dans les provinces de Zouagha, Taounate, Al-Hoceima et Chefchaoun, elle a porté sur 1013 chiens. Une séroprévalence de 8,6‰ des chiens leishmaniens a été rapportée. Malgré la forte prévalence enregistrée chez le chien, l'incidence annuelle chez l'homme reste rare par rapport à la masse du réservoir (0.7 pour 10^5 habitants dans la région de Nador en 1999 (24). Cette relative rareté des cas humains peut être expliquée soit par les préférences cynophiles du foyer, soit par la faible réceptivité de l'homme par rapport au chien ou même aux formes asymptomatiques.

Les malades de notre étude proviennent essentiellement de la région de Fès-Boulmane (35, 7%), et de la province de Taounate (44,2%), puis vient El Hoceima avec 4,2%, et 1,4% pour chacune des villes d'Azrou et de Sidi kacem. Ces résultats sont en concordance avec l'étude Idrissi (95) qui rapporte un pourcentage de 90% d'appartenance des patients à la région de Fès dont 65.6% de Taounate, et avec la série Agoumi et al (1957-1989) qui démontre que Fès et Taounate représentent le chef de fil des régions ayant un étage bioclimatique semi-aride avec 17,9% des cas sur l'ensemble de leishmaniose viscérale infantile au Maroc(10). La série Thimou également déclare la région de Fès- Taounate la plus touchée par cette infection avec 47% du total des villes de provenance des malades (96).

II. Clinique :

A. Délai de consultation (1, 5, 8, 27, 34,35) :

Le délai séparant le début des symptômes et la date d'hospitalisation dans notre étude, varie entre une semaine au minimum et deux ans au maximum, avec une moyenne de 2.8 mois (soit 83 jours), Cette moyenne est presque identique à celle mentionnée dans la série El ouardi (76) (3 mois avec des extrêmes d'une semaine à 1 an) et légèrement supérieur à celle rapportée par l'étude Idrissi (95) (2.26 mois avec des extrêmes de 12jours à 1an).

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'à 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 (79).

B. Tableau clinique :

La progression de la maladie se fait sur plusieurs phases (27, 34, 1, 8) :

L'incubation : Totalement silencieuse, elle est en moyenne de trois à six mois. Des périodes d'incubation allant de un à trois ans sont également rapportés(34,8).

La phase de début : Correspond à l'invasion. Le début de la maladie peut être progressif avec des symptômes très discrets, ou au contraire soudains et brutaux, avec des pics fébriles élevés. De toute façon, la fièvre est le signe clinique le plus précoce et le plus constant.

La phase d'état : Les signes de la triade caractéristique apparaissent. Ils ont été rapportés dans la quasi-totalité des cas dans la littérature (8) :

- La Fièvre : irrégulière dite folle. Elle est légèrement modérée mais peut être élevée (39-40°C).
- La pâleur : est tout particulièrement évidente sur la peau claire dont la teinte cireuse attire l'œil. 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 Splénomégalie : c'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.

D'autres symptômes peuvent s'y associer :

- Hépatomégalie : en générale discrète ou modérée, rarement volumineuse.
- Micro-poly-adénopathies : superficielles (cervicales, inguinales, rarement axillaires), fermes, mobiles et indolores, apparaissant au cours de l'évolution surtout chez l'enfant.

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), 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).

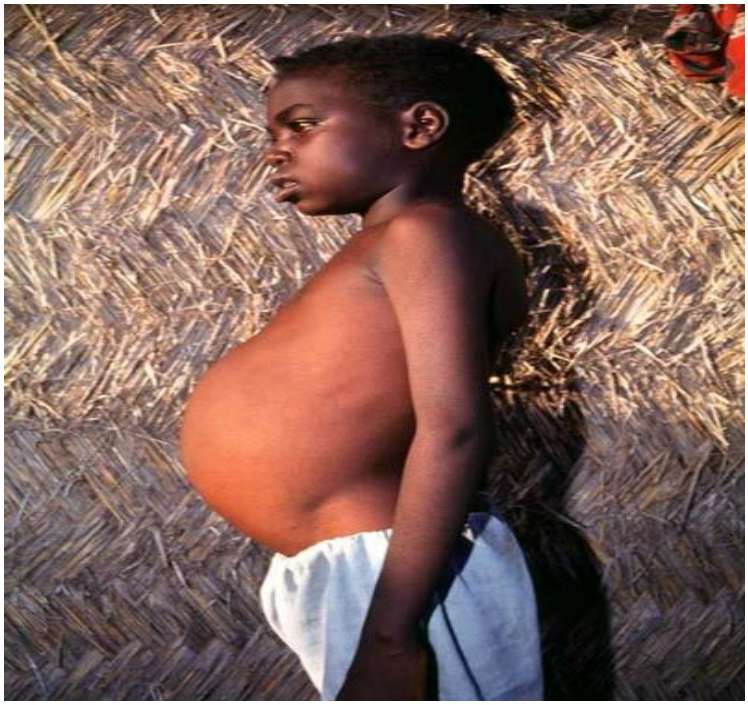


Photo 1: distension abdominale plus déformation de l'hypochondre gauche en rapport avec une importante SMG

Photo2 : Augmentation du volume abdominal au cours d'une LVI (photo du service de pédiatrie, CHU Hassan II)

Photo 3 Hépato-splénomégalie au cours d'une LVI

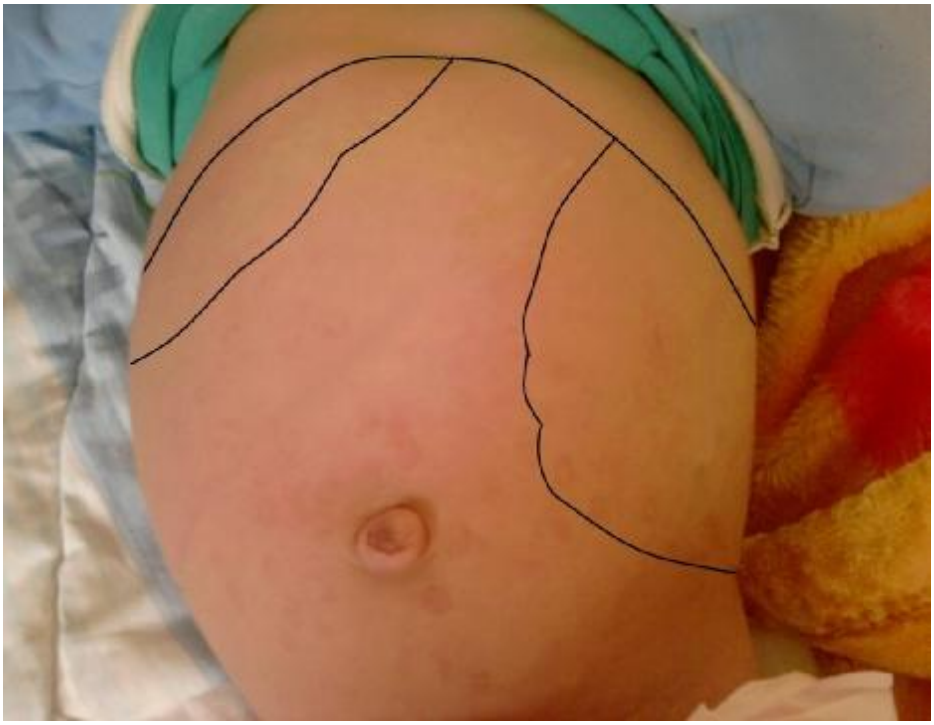


Photo 4 : Hépato-splénomégalie chez un patient hospitalisé au service de pédiatrie au CHU Hassan II

Dans une étude Minodier (80), la fièvre et la splénomégalie sont présentes dans presque 100% des cas et la pâleur dans 64 à 81%. L'hépatomégalie et les adénopathies sont rapportées respectivement chez 74% et 35% patients. La série Thimou rapporte 100% des cas avec pâleur, fièvre + /- splénomégalie.

Dans notre étude on note la présence de cette triade chez 34 patients soit 48 ,5% des cas, ce qui est inférieur en comparaison avec les résultats de la série El ouardi qui parle de 68% des cas où le tri pied était présent.

- La fièvre : 95,7% des cas étaient fébriles, l'apyrexie chez les autres peut être expliquée par le caractère anarchique de la fièvre dans le cadre de la LVI. Nos résultats concordent avec les données de la littérature (tableau 13).
- La splénomégalie : ce signe est retrouvé chez 91,4% de nos patients (soit 64 cas). On constate dans les autres séries d'étude une variation des pourcentages qui reste dans l'intervalle allant de 90 à 100% des cas. D'ailleurs une splénomégalie fébrile dans une zone d'endémie est une leishmaniose viscérale jusqu'à preuve du contraire.
- Pâleur cutanéo-muqueuse : elle s'est manifestée chez 52 cas de notre série (soit 74.3%), les données des autres études sont variables avec des valeurs inférieures dans la série Idrissi (50%) et des valeurs supérieures dans les séries Singh (81) et Lito (85) avec 100% des cas. Les deux autres études réalisées au Maroc donnent des résultats qui dépassent légèrement nos chiffres avec 90% pour Thimou (96) à Rabat et 84,9% pour El ouardi (76) à Fès. A noter que l'importance de ce signe clinique est subjective et variable selon l'estimation de l'examinateur.
- L'hépatomégalie : Notre étude révèle 47,1% de cas d'hépatomégalies, ce qui concorde avec les résultats publiés dans l'étude Idrissi (95) avec 47,4% des cas, contrairement aux chiffres rapportés dans les autres études marocaines avec 25.8% dans l'étude El ouardi et 60% rapporté par Thimou (96). Ce dernier résultat

est presque identique à celui publié par Minodier en France (63%) (73) et par Besbes en Tunisie (58%) (102). Dans les autres pays comme l'Albanie et le Népal des séries ont révélé des chiffres beaucoup plus importants avec respectivement 95% et 100% des patients.

- Les adénopathies : La littérature rapporte dans la plus part des cas de faibles pourcentages d'adénopathies. En effet, sur le plan national on note 9% pour Idrissi (95), 7,6% pour El ouardi (76) et 12% pour Thimou (96). Par ailleurs, Besbes rapporte 16% (102) et Minodier 36% (73). Dans nos dossiers on a trouvé 27,1% des enfants qui ont manifesté des adénopathies.
- Le syndrome hémorragique : entre purpura cutanéo-muqueuse, épistaxis et otorragies, 20% de nos patients ont présenté un syndrome hémorragique. Ce résultat est le plus élevé parmi les deux autres études réalisées dans la ville de Fès avec 13% pour la série Idrissi (95) et 6% pour El ouardi (76).

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

Tableau 13 : Les signes cliniques de la LVI et leurs pourcentages selon les études

Auteur	Nbr	Fièvre	SMG	Pâleur	HMG	ADP	Hgie	Sx dig	Sx resp
Singh (Népal)	20	95%	90%	100%	95%	-	15%	35%	25%
Grech (Malt)	81	96%	96%	96%	66%	4%	-	-	35%
Maltézou (Grèce)	82	95%	99%	77%	85%	39%	2%	Vom 15% Diarrhées 12% Anorexie 40%	16%
Minodier (France)	59	90%	100%	64%	63%	36%	-	-	15%
Totan (Turkie)	40	100%	100%	75%	85%	25%	30%	Vom 5% Diarrhées 10%	15%
Lito (Albani)	50	100%	100%	100%	100%	8%	8%	Vom 68% Diarrhées 32%	60%
Bebes (Tunisie)	221	91%	80%	87%	58%	16%	12%	17%	25.7%
Thimou (Maroc-Rabat)	40	100%	97%	90%	60%	12%	30%	6%	-
El ouardi (Maroc-Fès)	66	98.5%	100%	84.9%	25.7%	7.6%	6%	19.7%	7.6%
IDRISSI (Maroc-Fès)	209	94.5%	97.7%	50%	47.4%	9%	13.7 %	26.3%	11.9%
Notre série	73	95.7%	91.4%	74.3%	47.1%	27.1%	20%	51.4%	20%

III. Les éléments paracliniques

A. Bilan d'orientation : (48, 49, 38, 6, 39, 52) :

Le tableau clinique est relativement évocateur chez l'enfant originaire d'une zone d'endémie leishmanienne. L'interrogatoire doit rechercher la notion de séjour dans cette zone sus citée et l'infection par le VIH. Des bilans biologiques peuvent orienter vers le diagnostic :

A.1. Hémogramme :

Au cours de la leishmaniose viscérale, l'hémogramme est souvent perturbé (51, 39,43) :

- L'anémie : est un signe majeur de la leishmaniose viscérale. Elle est le plus souvent normochrome normocytaire arégénérative avec une anisocytose et une poïkylocytose. L'hémoglobine peut s'effondrer à moins de 4mg/dl en cas d'évolution chronique. Son mécanisme est mal connu et sa genèse reste multifactorielle. Il existe la théorie d'un mécanisme central par un étouffement des lignées sanguines dû à la prolifération des corps de leishmanie dans la moelle osseuse. Pour d'autres auteurs, cette anémie est rattachée à la production d'une toxine parasitaire entraînant un ralentissement au niveau des mitoses de la moelle. Cependant, la destruction périphérique des hématies semble plus impliquée. En effet, l'hypersplénisme en est une cause. Cette hypothèse est confirmée par l'étude de la durée de vie des globules rouges grâce aux méthodes isotopiques montrant une séquestration et une destruction au niveau de la rate. Soit un mécanisme auto-immun est impliqué, dû à l'action du complément activé par le complexe immun dont l'antigène est le corps de leishmanie fixé sur la membrane du globule rouge ; ou par une substance messagère au cours de l'activation en cascade directement lytique altérant la membrane de l'hématie et entrainant son éclatement (92, 93).

- La leucopénie : marquée sur les neutrophiles (<40% ou moins de 1500 éléments/mm ^{3} de neutrophiles). La sensibilité des patients atteints de leishmaniose viscérale aux infections intercurrentes est en partie liée à ce déficit. 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 (89, 90,91).

-La thrombocytopénie (<150 000 plaquettes/mm^3) : les plaquettes sont aussi diminuées, ce qui n'est pas sans rapport avec le syndrome hémorragique. Cette thrombopénie est rarement inférieure à 50 000 éléments/mm ^{3} et elle est plus tardive que la leucopénie. 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 étude les hémogrammes faits de façon systématique chez tous les malades, étaient caractérisés par la présence d'une anémie dans 100% des cas, une leucopénie chez 60% des enfants et une thrombopénie chez 75,7%.

Le tableau 14 présente nos résultats en comparaison avec les autres séries de la littérature.

Tableau 14 : Anomalies de l'hémogramme dans la LVI selon les études

SERIE	Nombre de cas	Anémie	Leucopénie	Thrombopénie
TANIR (Turkie) (86)	19	95%	89.4%	100%
TILGUI (Maroc) (87)	264	96%	76%	64%
SINHA (Inde) (88)	264	100%	59%	79%
MALTEZOU(Grèce)(71)	82	77%	62%	80%
MINODIER (France)	59	100%	100%	100%
BESBES (Tunisie)	221	84%	91.5%	85%
THIMOU (Maroc-rabat)	40	97%	-	-
ELOUARDI(Maroc-Fès)	66	98.4%	75%	87.76%
IDRISSI (Maroc- Fès)	209	100%	63%	76.3%
Notre série	73	100%	60%	75.7%

A.2. VS et protidémie :

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 TNFα 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, supérieur a 100mm à la première heure. Elle reflète le syndrome inflammatoire et l'hypergammaglobulinémie. L'hyperprotidémie atteint 80 à 100g/l. la C-réactive protéine (CRP) et l'orosomucoide sont augmentées. (48, 49, 38, 6, 39,52).

Ces deux paramètres sont réalisés de façon systématique chez tous nos malades. La vitesse de sédimentation était accélérée chez 90 % des patients. El ouardi (76) dans son étude décrit 92.4% des cas soit le pourcentage le plus élevé parmi les études faites au sein des hôpitaux de Fès. Thimou (96) rapporte 65% des cas d'accélération de la VS.

L'hyperprotidémie (> à 70g/l) a été retrouvée chez 71,2 % du total des cas. Cela est proche des données rapportées par Thimou (96) avec 65% des cas. Par ailleurs, d'autres auteurs ont trouvé des taux plus bas comme l'illustre le tableau suivant (tableau 15) :

Tableau 15 : Pourcentage des cas avec accélération de la VS selon les données de la littérature.

SERIE	VS	Protidémie >70 g/l
BESBES	75%	-
THIMOU	65%	65%
EL OUARDI	92.4%	35.3%
IDRISSI	86%	41.70%
NOTRE ETUDE	90%	71,2%

L'électrophorèse des protéines a mis en évidence une hypergammaglobulinémie dans 100% des cas et une hypoalbuminémie dans 97,5% . Thimou (96) a trouvé une hypergammaglobulinémie et une hypoalbuminémie chez tous ces malades. C'est cette dysglobulinémie qui explique l'accélération de la vitesse de sédimentation.

B. Bilan de certitude :

B.1. Le diagnostic parasitologique (49, 51, 39) :

Le diagnostique parasitologique, par prélèvement invasif (moelle osseuse, ponction splénique, ganglionnaire, hépatique...) est indispensable pour la certitude du diagnostic. La possibilité de cultiver la souche permet une identification précise et d'éventuels tests de sensibilité in vitro aux anti-leishmaniens.

B.1.1. Examen direct : Microscopie optique :

L'examen direct permet la recherche du parasite sur des frottis après coloration MGG (May-Grunwald- Giemsa) dans la rate (100%), le sang, le suc ganglionnaire (60%), la moelle osseuse (80%), Le prélèvement de la moelle osseuse se fait avec anesthésie locale par ponction sternal ou de la crête iliaque chez le jeune enfant, une partie du matériel est destinée à la culture et l'autre à la confection de frottis. en cas de difficulté d'obtention d'un prélèvement une biopsie osseuse peut être utile. Les biopsies digestives (chez le sujet HIV +) sont possibles.

Les parasites se présentent sous leur forme amastigote de 2 à 5 µm intra ou extracellulaire. Le noyau est rond ou ovalaire et plus petit. Cet examen reste subjectif.

Dans notre étude le médullogramme a été pratiqué chez 72 enfants, il a permis de confirmer le diagnostique chez 98,6% . Il s'est avéré négatif dans 1 seul cas (observation N° 20) soit 1.4%. Ce dernier avait une sérologie positive. Nos données concordent avec ceux des autres études comme le montre le tableau suivant (tableau 16).

Tableau 16 : résultats du myélogramme selon des études maghrébines

	BESBES	THIMOU	EL OAURDI	IDRISSI	Notre série
Myélogramme positif	89%	82.5%	100%	87.9%	98,6%

B.1.2. Culture (48, 49, 39, 52) :

La culture est un examen permettant de rendre plus sensible le diagnostic parasitologique, d'identifier précisément le parasite (profil iso-enzymatique, phénotype, génotype) et de tester la sensibilité des souches aux leishmanicides. Différents milieux de culture sont utilisés, surtout le classique milieu NNN (milieu de Novy Mc Neal Nicolle).

L'incubation se fait à des températures précises (21°C à 27°C) la croissance du parasite est lente, les promastigotes sont détectés entre une à quatre semaines après l'ensemencement. Une culture n'est déclarée négative qu'après quatre à cinq semaines.

B.1.3. Recherche par amplification génique (PCR) :

La technique PCR (Polymerisation Chain reaction) est un outil de référence qui supplante les examens directs et la culture. Il permet en outre un diagnostic de genre, de sous genre voir d'espèce. Elle est particulièrement recommandée dans les leishmanioses opportunistes où le diagnostic immunologique pourrait faire défaut. L'amplification génomique par PCR permet le suivi de la maladie lorsqu'on suspecte une résistance ou une rechute, d'autant qu'elle peut être pratiquée sur sang périphérique, évitant donc la répétition de médullogramme.

B.2. Sérologie :

La leishmaniose viscérale suscite une réponse humorale importante avec un taux élevé d'anticorps spécifiques. Le diagnostic immunologique ou de confirmation notamment la recherche de la présence d'anticorps spécifiques, qui est une technique de référence, a une sensibilité de plus de 95% et permet de distinguer les malades des porteurs asymptomatiques. (27, 49, 50, 31, 39, 43).

La recherche d'anticorps spécifiques dans la leishmaniose viscérale est pleinement justifiée. En fonction des techniques (immunofluorescence indirecte, test d'agglutination directe, techniques immunoenzymatiques ELISA, immunochromatographie, immunoblotting, leucocentration) et de la nature des antigènes utilisés, des réserves dans l'interprétation des résultats peuvent être faites en raison de réactions croisées et des fausses réactions positives. Il est donc recommandé d'associer plusieurs techniques.

La sérologie est d'intérêt certain. C'est la technique de référence. La sensibilité est de 95% (48, 49, 50, 51, 30).

La réaction d'immunofluorescence indirecte est celle utilisée pour nos patients. Elle s'est avérée positive chez 95,4% des cas. Besbes (102), Idrissi (95) et Minodier (73) ont présentés des résultats presque semblables avec respectivement 96%, 91,3% et 84%.

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 (95) cela correspond aux résultats publiés en Tunisie par Belhadj (104).

C. Reste du bilan :

C.1. bilan hépatique et rénale :

Dans la leishmaniose viscérale infantile, les perturbations des bilans hépatique et rénale sont décrites. En effet Une hypertriglycéridémie sans hypercholestérolémie et surtout une augmentation des transaminases sont possibles (50, 40). 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 (97).

Dans notre étude le bilan rénal était sans particularité. Le bilan hépatique a montré quelques perturbations avec élévation modérée des transaminases chez 7 cas et sévère chez 2 cas.

C.2. 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.

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

C.3. Echographie abdominale :

De réalisation facile, elle permet de visualiser la taille de la rate, d'étudier la structure du parenchyme splénique et de rechercher l'existence d'anomalies associées (hépatomégalie, adénopathies profondes, signes d'hypertension portale) dont l'existence oriente le diagnostic étiologique.

On considère que la rate est augmentée de volume lorsque 2 de ses dimensions sont anormales [valeurs normales : 12 à 14 cm pour le grand axe (ou longueur), 4 à 8 cm pour l'axe transversal (ou épaisseur), 6 à 12 cm pour l'axe antéro-postérieur (ou largeur)]

Dans notre série l'échographie a été réalisée chez tous nos patients, et a confirmé la splénomégalie dans 93,1% et l'hépatomégalie dans 57,5%. Par ailleurs, le pourcentage d'ascite mise en évidence était de 41%. Les résultats rapportés par Idrissi (95) sont presque identiques.

IV. Les formes cliniques :

1. Les formes atypiques (27, 40, 42) :

A. Formes asymptomatiques (8,26) :

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(44), 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.

B. Les autres formes atypiques (27, 40, 42) :

On peut les distinguer en fonction du terrain ou d'une atteinte viscérale prédominante.

B.1. Formes selon le terrain :

B.1.1. Kala -azar congénitale (1, 38, 40) :

Il existe quelques observations de kala-azar congénital. Cependant, il est difficile de faire la preuve de cette transmission en pays d'endémie où le nouveau-né peut être piqué par les phlébotomes, et/ou la durée incertaine de l'incubation ne permet pas de trancher entre transmission maternelle ou due à la piqûre de l'insecte. Six cas on été rapportés comme probablement congénitaux dans divers foyers leishmaniens dont un en France. Un cas publié de kala-azar survenu au cours de la grossesse est traité par le GLUCANTIME® a conduit à la naissance d'un enfant prématuré mais indemne de parasite. Le mécanisme de la transmission mère –enfant est peu clair, mais on sait que le parasite peut être trouvé dans le placenta (40).

B.1.2. Leishmaniose viscérale et immunodépression (27, 35, 36,38) :

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'autre maladies infectieuses sévères (38, 42).

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 (35, 37).

B.2. Formes viscérales :

B.2.1. Formes pulmonaires (1,27, 42) :

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

Dans notre étude l'examen pleuro pulmonaire et la radiographie du thorax sont systématiquement faits chez tous les enfants.

La radiographie du thorax a montré dans 3 cas un foyer pulmonaire (observation N°5,39et 52) soit un pourcentage de 4,3%. Cela a été rapporté par l'étude Idrissi (95), où on a noté 6,7% de foyers pulmonaires.

L'examen clinique a révélé chez 20% des malades des signes respiratoires (15 patients). Singh (25%) (81), Maltézou (16%) (71), Minodier (73) et Totan (84) (15% chacun) rapportent de résultats proches des nôtres (tableau 13).

Une autre étude atypiques faite par IDRISSI au sein du CHU HASSAN II de Fès concernant 29 formes, a mis en évidence une atteinte respiratoire tchez 13 enfants soit 44,8% du total de ces formes (98).

B.2.2. Formes hépatiques (40) :

Une atteinte hépatique modérée est souvent notée au cours du kala-azar, sans signes cliniques avec hépatite granulomatose histologique. Parfois, l'atteinte hépatobiliaire est au premier plan. Il peut s'agir d'une lithiase pigmentaire. 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. L'évolution fulminante est décrite (40), mais le plus souvent l'amélioration est de règle sous traitement spécifique de la leishmaniose. La ponction biopsie hépatique montre une fibrose avec hypertrophie des cellules de Kupffer et des infiltrats granulomateux (37). La possibilité d'évolution à long terme vers une cirrhose a été évoquée en Inde, mais reste un problème non résolu.

Dans notre série, l'atteinte hépatique était présente dans 7 cas (10%).

Nos résultats sont proches de ceux de l'étude IDRISSI (95), 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 (98).

B.2.3. Formes Rénales :

Il s'agit le plus souvent d'une prolifération mésengiale avec épaississement de la membrane basale des glomérules.

Mais on a décrit de véritables aspects de syndrome néphrotique avec œdèmes, hypo albuminémie, plus marqués que dans les formes habituelles, et protéinurie supérieur à 50mg/kg/jr. La régression et la disparition des signes cliniques se font parallèlement à ceux de la leishmaniose (40,41).

Notre étude n'a trouvé aucun cas d'atteinte rénale. Les 13 cas d'œdèmes qui ont été recensés semblent plutôt être en rapport avec la malnutrition qu'avec l'atteinte rénale ou hépatique proprement dite.

B.2.4. Formes digestives :

Une diarrhée peut accompagner des signes classiques de la maladie. 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 des cellules mononuclées du chorion (47).

Dans notre série, 51,4% des patients ont présenté des signes digestifs (nausées, vomissements, anorexie, diarrhée). Ce pourcentage est le plus élevé par rapport aux études réalisées au sein des hôpitaux de Fès avec 26,3% dans l'étude Idrissi (95) et 19,7% pour El ouardi (76). Besbes (102) parle de 17% des cas et Thimou (96) en rapporte que 6%. Hida avait rapporté le cas d'une petite fille de 22 mois admise dans un tableau de dénutrition sévère sans splénomégalie. Après la prise en charge de ses troubles nutritionnels, elle a fait apparaître une splénomégalie. Le myélogramme et la biopsie juvénile réalisés étaient en faveur d'une LVI. (99). Un autre cas de LVI décrit par Boukthir (100) a été diagnostiqué lors de la biopsie duodénale réalisée chez un nourrisson qui avait des troubles digestifs trainants.

2. Formes compliquées :

A. Syndrome d'activation macrophagique :

Le syndrome d'activation macrophagique inapproprié du système monocyte-macrophage, dit aussi syndrome d'hémophagocytose, appartient aux histiocytoses non Langerhansiennes et non malignes. Il se caractérise par la prolifération cytologiquement bénigne systémique des macrophages, phagocytant et digérant des éléments médullaires. La définition du syndrome d'activation macrophagique est non seulement cyto-histologique mais aussi clinique et biologique :

- Clinique : la durée d'évolution des différents symptômes présentés par les patients avant la réalisation du diagnostic final varie de façon importante, entre quelques jours et plusieurs mois.
    - Symptômes généraux : les signes généraux sont en général très marqués, à début brutal et d'évolution rapidement progressive. La fièvre est quasiment constante, souvent très élevée (supérieur à 39°C) avec des frissons et des sueurs. L'altération de l'état général est habituellement profonde associant une asthénie, une anorexie et un amaigrissement.
    - Organomégalie : elle est témoin de l'infiltration tissulaire par le contingent histiocytaire : hépatomégalie, splénomégalie, et plus rarement des adénopathies superficielles.
    - Atteinte cutanée : un ictère est souvent présent. Les signes hémorragiques (purpura, hématome) sont fréquemment au premier plan.
    - Atteinte neurologique : une atteinte du système nerveux central est possible, surtout dans les formes infantiles. Ces troubles neurologiques peuvent être parfois responsables du décès du patient.
    - Atteinte pulmonaire : une dyspnée avec une toux sèche ou même un syndrome de détresse respiratoire aigue ont été rapportés.

- Signes digestifs : il s'agit essentiellement d'hémorragie digestive, parfois progressive, témoin de la thrombopénie et de la coagulopathie.

- Biologie :

  - L'atteinte hématologique : la cytopénie est un paramètre constant dans le syndrome d'hémophagocytose. Celle-ci implique au moins deux lignées cellulaires en début d'évolution, généralement les globules rouges et les plaquettes (une anémie et une thrombopénie). Cette cytopénie est de degré variable et évolue souvent vers une pancytopénie. La cytopénie relèverait d'un mécanisme mixte : infiltration tissulaire avec hémophagocytose notamment des précurseurs hématopoïétiques et libération de facteurs plasmatiques inhibant l'hématopoïèse. Les troubles de l'hémostase sont trouvés dans 50-70% des cas selon la littérature (46), nettement dominée par l'apparition d'un fibrinogénopénie isolée significative, souvent inférieur à 0,5g/l. Une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut survenir, aggravant la thrombopénie préexistante, et constituant ainsi un facteur de mauvais pronostic.
  - La perturbation du bilan hépatique : elle est fréquente, d'intensité variable. L'élévation des transaminases est en général précoce, notées dans 60-90% des cas, parfois avec des chiffres supérieurs à 100 fois la normale, et accompagnée de signes d'insuffisance hépatique
  - Les autres anomalies biologiques : elles intègrent une élévation des lactates déshydrogénases (LDH) une hyper triglycéridémie, une hyper férritinémie majeure, une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique, voir une insuffisance rénale aigue.

- Cyto-histologie : le myélogramme semble être l'examen le plus sensible. Les histiocytes représentent souvent plus de 5% des cellules nucléées de la moelle dans

ce syndrome. Néanmoins, elles sont parfois très peu nombreuses ou difficilement quantifiables. Au stade initial, l'activité hématopoïétique peut rester accrue notamment en ce qui concerne les mégacaryocytes. La lignée rouge peut apparaître dysplasique. Une plasmocytose et la présence de lymphocytes activées sont fréquemment retrouvées. En cours d'évolution, s'installe une diminution des précurseurs des lignées érythrocytaires et granulocytaires, avec une éventuelle aplasie myéloïde.

Tableau 17 résumant les manifestations cliniques, biologiques et histo-cytologiques du syndrome d'activation macrophagique.

Myélogramme	Clinique	Biologie
• Prolifération d'histiocytes activés • Hémophagocytose • Histiocytes hémophagocytaires > 5% des cellules du myélogramme	• Symptômes généraux (Température>39°C). • Organomégalie • Atteinte cutanée • Atteinte neurologique • Atteinte digestive • Atteinte pulmonaire	• Bi ou pancytopénie • Coagulopathie • Bilans hépatique perturbés • Elévation de la LDH • Hypertriglycéridémie • Hyperférritinémie majeure • hyponatrémie

Ce syndrome régresse généralement sous le traitement antiparasitaire en cas de leishmaniose viscérale.

Dans notre série, le diagnostic d'un syndrome d'activation macrophagique était retenu chez 4 enfants (observations N° 15,28, 35,52) soit 5,7%. 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 favorable dans tous les ces cas.

Idrissi rapporte 3,3% des cas de syndrome d'activation macrophagique (95) ce qui est en concordance avec nos résultats.

3. Formes associées et autres formes atypiques :

Il existe des formes associant :

- Leishmaniose viscérale- trisomie 21 : probablement par un déficit de l'immunité humorale qui prédispose ces nourrissons à la leishmaniose viscérale (35, 43).
- Leishmaniose viscérale - cérébellite aigue probablement post virale.
- Leishmaniose viscérale -rachitisme.
- Leishmaniose viscérale - drépanocytose.
- Leishmaniose viscérale -malnutrition protéino- calorique (99).
- Leishmaniose viscérale-infection urinaire.
- Leishmaniose viscérale-otite moyenne.

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. (103) 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/mm ^{3}.

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. Prasad.L.S.A décrit une forme avec migration des leishmanies dans le LCR (liquide céphalo- rachidien) réalisant un véritable tableau de méningite lymphocytaire. Cuminis.D a rapporté un cas de leishmaniose viscérale survenant après une intervention cardiaque (39).

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'immuno dépression 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 (38).

V. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel de la leishmaniose viscérale, vue la diversité clinique de l'expression de cette maladie, se pose avec : (10, 27, 41,47):

- Les hémopathies :
  - § Malignes :
    - o Leucémie aigue lymphoblastique : Dans un contexte d'insuffisance médullaire, la splénomégalie est associée à un syndrome tumoral hépato-ganglionnaire et/ou une hyperleucocytose. Le myélogramme est l'examen qui pose le diagnostic.
    - o Maladie de Hodgkin : cliniquement on trouve des adénopathies parfois responsables d'autres signes cliniques selon leur localisation (toux chronique sèche pour les localisations médiastinales), une splénomégalie, une hépatomégalie, une asthénie et une fièvre. Le diagnostic paraclinique est basé sur l'étude anatomopathologique des ganglions.
  - § Bénigne.
  - § Hémoglobinopathies :

- La drépanocytose à son début : dans un tableau d'hépato-splénomégalie de crises vaso- osslusives avec fréquence des infections. Une asplénie fonctionnelle par infarctus récidivants est décrite. Sur le plan biologique une anémie hémolytique est notée avec des globules rouges déformés en faux à l'examen au microscope des frottis sanguins.
- La thalassémie : cliniquement : fièvre, hépato-splénomégalie, fractures pathologiques, lithiase vésiculaire pigmentaire, troubles de rythme et de conduction cardiaques et des endocrinopathies sont les symptômes les plus trouvés. Biologiquement on note une anémie hémolytique. Le diagnostic se base sur l'électrophorèse de l'hémoglobine.

• Infections :

§ Bactériennes : tuberculose, brucellose, fièvre typhoïde :

- dans les infections bactériennes en général la splénomégalie est modérée, on note une fièvre et des frissons. une porte d'entrée peut être retrouvée. Les localisations viscérales sont possibles.
- En cas de tuberculose des organes hématopoïétiques le tableau clinique comporte un syndrome infectieux, une sévère cachexie et une hépato-splénomégalie. biologiquement une pancytopénie est décrite. Le myélogramme et la ponction biopsie hépatiques seront utiles pour l'isolement du bacille tuberculeux.

§ Virales : caractérisées par la fréquence des cytolyses hépatiques, situation fréquente en cas d'hépatite par infection par le cytomégalovirus

§ Parasitoses :

- Paludisme : La splénomégalie est modérée dans les premiers accès palustres, volumineuse dans le paludisme chronique, d'autres signes cliniques peuvent être présents : fièvre, anorexie, vertige, nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée. Le diagnostic paraclinique est basé sur l'examen microscopique des frottis sanguins.
- toxoplasmose : la splénomégalie au cours de la toxoplasmose est rare, le tableau clinique comporte surtout une fièvre des céphalées, des myalgies et des adénopathies.

• Affections inflammatoires : à titre d'exemple, le lupus érythémateux disséminé, maladie systémique auto-immune d'étiologie inconnue et rare chez l'enfant. ce diagnostic est évoqué dans le contexte d'une splénomégalie surtout avec une hémolyse auto-immune associée et une neutropénie. Le diagnostic sera confirmé par la positivité des anti-DNA natifs.

• Maladies métaboliques :

- Maladie de gaucher : De transmission autosomique récessive. Elle est liée à un déficit en glucocérébrosidase mis en évidence dans les leucocytes. Cliniquement on note une volumineuse splénomégalie et une hépatomégalie progressives avec lésions osseuses. le seul traitement pour cette maladie est la splénectomie, effectuée le plus tardivement possible.

- Maladie de Niemann-Pick : De transmission autosomique récessive. Elle est liée à un déficit en sphingomyélinase avec accumulation de sphingomyéline et de cholestérol dans de nombreux organes. C'est une maladie qui touche surtout le nourrisson et le jeune enfant.
- Maladie de Wilson : assez fréquente dans notre contexte : rare avant 3, le tableau révélateur typique peut être celui d'une hépatite aigue, parfois sévère. Un tableau neurologique polymorphe peut être observé. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'un anneau péricornéen, l'anneau de Kayser-Fleischer, lié à un dépôt de cuivre. Cet anneau, de couleur brun-rouge ou brun-vert, est parfois visible à l'œil nu à la périphérie de la cornée, mais, le plus souvent, il n'est mis en évidence que par l'examen au biomicroscope.

VI. Prise en charge thérapeutique :

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

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

A. Le traitement spécifique (53,34, 58) :

A.1. Traitement de première intention : 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 et 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.

Fig 10 : présentations pharmacologiques des antimoniés : PENTOSTAM® et GLUCANTIME®

-Pharmacodynamique de l'antimoine : le mode d'action des dérivés stibiés est inconnu. L'antimoine a une action inhibitrice sur la synthèse d'ATP et sur l'oxydation des glucides et des acides gras. Elle favorise l'exposition du parasite au stress oxydatif (57).

-Pharmacocinétique : 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.

-Effets indésirables (28, 57) : classiquement on décrit des accidents de stibio-intolérance précoces et graves, et des accidents différés de stibio-intoxication :

- La stibio-intolérance : survient au début de la cure, elle est particulièrement fréquente dans les formes sévères et chez les jeunes enfants. Elle se manifeste par la reprise fébrile à 40°C avec altération de l'état général, toux coqueluchoïde et vomissements. D'autres tableaux (digestifs, pulmonaires, CIVD, infection suraiguë) peuvent être observés.
- La stibio-intoxication : survient en fin de cure. Ses manifestations peuvent être mineures (fébricule, arthralgies, érythème, toux) ou proche des tableaux de stibio-intolérance. Les arthralgies et les myalgies se voient surtout avec le stibogluconate de sodium. L'atteinte rénale est rare mais elle peut s'intégrer dans un tableau de stibio-intoxication. La fonction cardiaque doit être surveillée dans le but de chercher des troubles de conduction. Les anomalies de l'électrocardiogramme les plus fréquentes sont l'inversion de l'onde T, l'allongement du segment QT ainsi que des ST concaves. Des cas de pancréatites aiguës, parfois mortels ont été signalés. Les dérivés stibiés sont contre-indiqués dans les cas d'hypersensibilité à l'un de ses constituants, et dans les cas d'insuffisance hépatique et de grossesse.

-Posologie et durée du traitement : pour le sujet immuno-compétant le traitement de la leishmaniose viscérale recommandé par l'OMS (organisation mondiale de la santé) correspond à une posologie de 60mg d'antimoine de N-méthyl glutamine/kg/jr sans limitation de dose pendant 28jours, par voie intramusculaire profonde ou intraveineuse en cas de thrombopénie. La dose

quotidienne peut être administrée en une seule injection ou fractionnée en deux. Ce protocole aboutit à 90% de guérison sauf en Inde où ce il n'est plus recommandé. Une seule cure ne suffit donc pas toujours à l'obtention de la guérison et une cure de consolidation peut être reprise après un temps de repos d'un mois.

-Résistances 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. On a récemment décrit des souches résistantes de *leishmania infantum* et de *leishmania tropica* sur le pourtour méditerranéen (60).

Trois mécanismes d'échec thérapeutique d'importance inégale sont évoqués : résistances primaire, résistance acquise et statut immunitaire de l'hôte. L'échec peut être lié au parasite par résistance primaire aux dérivés pentavalents de l'antimoine qui a été décrite dés les années cinquante et dont la fréquence et le niveau varient selon le foyer épidémique. L'acquisition d'une 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'usage de médicaments aux propriétés altérées, et ce sont des situations fréquentes dans les pays en voie de développement. 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. 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 étude 72 malades ont été traités par l'antimoniate de méglumine GLUCANTIME.

La 2ème cure était mise en route chez 3 malades (observation N°12, 15, 67) en raison de la rechute après la première cure. Un seul patient (observation 63) a présenté une stibio-résistance nécessitant par la suite et le passage à la FUNGIZONE®.

La durée du traitement est de 3 à 4 semaines pour la première et la deuxième cure avec une fenêtre thérapeutique de 2 à 3 semaines.

L'étude El ouardi (76) et Idrissi (95) ont utilisé le même protocole thérapeutique que le notre pour tous leurs patients

Dans la série Besbes 91,4% des cas ont reçu un traitement spécifique à base de l'antimoniate de méglumine en IM profonde en dose croissante sur 4 jours à raison de 60mg/kg/j (102).

A.2. Les alternatives thérapeutique (53, 34, 54, 56, 59) :

A.1.1. Les polyènes :

L'amphotéricine B appartient à la classe des macrolides polyènés, il est le plus puissant des anti-leishmaniens connus. Elle est considérée comme 200 à 400 fois plus actif que l'antimoine dans les modèles animales de la leishmaniose viscérale.

- Mode d'action : par son affinité particulière pour l'épisterol des membranes parasitaires, l'amphotéricine B est capable de s'inclure dans celle-ci et d'y former des pores. Ainsi, les leishmanies ne sont plus capables de réguler leur flux ionique transmembranaire, ce qui entraine la mort du parasite. L'amphotéricine

B agirait également sur les macrophages en simulant leur production et en augmentant leur capacité phagocytaire.

- Pharmacocinétique : administrée par voie intra veineuse, l'amphotéricine B circule dans le compartiment vasculaire sous forme liée aux protéines, puis se concentre préférentiellement dans le foie, la rate, les poumons et le rein. C'est au niveau de ce dernier organe que la toxicité de l'amphotéricine B est la plus marquée. l'élimination du produit est urinaire et lente, 40% de la dose administrée est excrétée pendant les sept jours suivant l'administration.

- Effets indésirables : les signes d'intolérance surviennent au moment de la perfusion et comprennent des frissons, des céphalées, une hypotension, des vertiges, des vomissements et exceptionnellement ont été rapportés le choc anaphylactique et le collapsus cardiovasculaire. La toxicité de l'amphotéricine B est à la fois rénale et hématologique.

A.1.1.1. Amphotéricine B libre : (FUNGIZONE®) (54, 56, 58, 59) :

Très active in vitro mais son utilisation est limitée par la survenue dans près d'un tiers des cas, d'effets secondaires. Malgré sa toxicité pour la fonction rénale, c'est l'une des solutions au problème de la stibio- résistance du fait de son prix abordable. Elle est administrée en perfusion lente de 0,6 à 1mg /kg un jour sur deux pendant 3 à 4 semaines.

Un seul enfant de notre série (soit1, 4%) a présenté une stibio intolérance et a été donc traité par l'Amphotéricine B libre FUNGIZONE® en 2ème intention. Dans la série Minodier 13,5% ont reçu de l'antimoniate de méglumine puis de l'amphotéricine B liposomale (73).

A.1.1.2. Amphotéricine B et lipides : (AMBISOME®) (54, 58, 41, 59) :

Sa tolérance, normalement rénale, est meilleure mais son prix est très élevé. Elle est administrée en perfusion intraveineuse d'une heure à la dose de 3 à 4mg/kg/jr de J1à J5 et à J10.

A.1.2. Les Pentamidines (34, 54, 56) :

Le chef de fil de cette classe médicamenteuse est la pentamidine (LMOIDINE®) à la concentration de 40 mg/ml. L'iséthionate de pentamidine PENTACARINAT® (flacon de 300mg pour 10ml) a été utilisée comme traitement de 2ème intention dans les zones de résistances aux antimoniés comme l'Inde, mais elle n'est plus utilisée pour la leishmaniose viscérale en raison de ses graves effets secondaires : réactions allergiques, atteinte rénale, hépatique et hématologique.

Dans la série de Minodier, tous les malades ont reçu en 1ère intention de l'antimoniate de méglumine. 56% des cas ont été traités successivement par l'antimoniate de méglumine et de la pentamidine, 29% ont reçu de l'antimoniate de méglumine seule et 13,5% ont reçu de l'antimoniate de méglumine puis de l'amphotéricine B liposomale.

A.1.3. Miltéfosine :

La miltéfosine est un alkyl phospholipide utilisé à l' origine comme agent anti néoplasique. C'est le premier médicament par voie orale pour la leishmaniose viscérale. Il est commercialisé en Inde et en Allemagne. La posologie courante est de 100mg/jr pendant 4 semaines. Cependant son utilisation n'est pas indemne d'effets indésirables : c'est un produit tératogène contre indiqué en cas de grossesse. Sa longue demi vie (2 à 3 semaines) et son faible indice thérapeutique sont susceptibles en monothérapie, de favoriser l'apparition de résistances ; son coût

élevé (120 $ US en Inde) peut conduire à une utilisation inadéquate (durée trop courte, faible posologie) et à une mauvaise application du traitement, également source de résistances.

A.1.4. Les autres anti-leishmaniens (34, 54, 56, 57, 59) :

- Sitamaquine : aminoquinoléine administré par voie orale.
- Allopurinol (ZYLORIC®) : analogue structural de l'hypoxanthine, couramment utilisé dans le traitement de l'hyperuricémie. L'allopurinol intervient dans le métabolisme des purines en s'incorporant à l'ARN parasitaire pour lequel il a un effet létal. L'utilisation de l'allopurinol dans le traitement de la leishmaniose viscérale a été motivée par son efficacité in vitro avec une faible toxicité. IL est utilisé seul ou en association avec les dérivés antimoniés mais avec des résultats contradictoires. L'allopurinol se présente sous forme de comprimés de 100mg, 200mg et 300mg et s'administre à dose de 20mg/kg/jr en 2 ou 3 prises pendant un temps pouvant être long (8 à 12 semaines).
- Les Azolés : le Ketoconazole et l'Itraconazole sont crédités d'une activité anti leishmanienne mais pas toujours définitivement établie. Les essais cliniques étaient axés sur la leishmaniose cutanée.
- Immunothérapie : dont l'interféron gamma joue un rôle important : l'interféron gamma est une lymphokine produite naturellement par les lymphocytes T helper et les cellules tueuses NK après stimulation par certains antigènes ou mitogènes. L'interféron gamma Ib, recombinant humain, est actuellement produit industriellement par génie génétique (IMUKIN®). Le défaut d'activation des macrophages parasités par l'interféron gamma est considéré comme l'un des éléments fondamentaux du développement de l'infection leishmanienne. C'est pourquoi l'apport de l'interféron gamma de synthèse est conçu comme moyen de

thérapie substitutive destinée à relancer la production de radicaux oxygénés et de dérivés nitrogénés et augmenter l'activité microbicide des macrophages.

En dépit de l'efficacité réelle de certains principes actifs, il convient de poursuivre le développement de nouvelles molécules pour faire face aux risques permanents d'apparition de résistances. Le principales défit pour le futur est de transmettre rapidement les résultats de la recherche en outils thérapeutiques et de les mettre à disposition des patients sur le terrain. Le choix thérapeutique sera basé sur différents paramètres : niveau socio économique, statut immunitaire et nutritionnel des malades, disponibilité et accessibilité des molécules.

Tableau 18 : Les principales molécules indiquées dans la leishmaniose viscérale et leur mode d'emploi (60, 61, 62, 63, 64, 41, 58, 67)

Médicaments	Posologie	Présentations et mode d'utilisation
Antimoniate de N-Méthyl glucamine GLUCANTIME®	70 mg GLUCANTIME® /kg/jr	Ampoule de 5ml. Administrée en IM profonde à doses progressives. La dose quotidienne peut être administrée en une seule injection ou fractionnée en deux.
Amphotéricine B FUNGIZONE®	1mg/kg en perfusion dans 500cc de sérum glucosé 5% (dose totale maximale est de 3g)	Poudre pour préparation injectable à administrer en perfusion IV lente (6 à 8h). le traitement est instauré en doses progressives.
Amphotéricine B liposomale AMBISOME®	3mg/Kg /injection -sujet immunocompétent : 6 injections, dose totale de 18mg/kg. -sujet immunodéprimé : 10 injections, dose totale de 30mg/kg	Ampoule de 50mg d'amphotéricine B. le produit est administré en perfusion IV en 30 à 60 min.
Miltéfosine IMPAVIPO®	100mg/jr pendant 28 jours	Comprimés par voie orale

B. Les thérapeutiques adjuvantes (34, 54, 56,41) :

- Traitement de l'hyperthermie par des antipyrétiques en particulier le paracétamol (60mg/kg/jr).
- Traitement par antibiotiques plus ou moins adaptés à des infections intercurrentes.
- Traitement d'une anémie par transfusion de culots globulaires.
- Hydratation et alimentation protéino-calorique adaptées au patient.

Parmi nos patients, 93,1%% ont été transfusés par des culots globulaires, et 63% aussi ont reçu des antibiotiques dans le cadre d'une infection pulmonaire, ORL ou digestive.

La série Idrissi (95) décrit 62% de transfusions par culots globulaires et 36,8% de prescriptions d'antibiothérapie dans le cadre d'une infection ou d'une leucopénie sévère. Besbes (102) rapporte 76% des patients transfusés et 31,6% traités par antibiotiques alors que Thimou (96) parle de 70% des cas ayant reçu une transfusion et des antibiotiques.

C. Traitement prophylactique (34, 54, 55) :

C.1. Prophylaxie individuelle :

La lutte contre les phlébotomes reste illusoire. L'usage des phlébotomaires à mailles imbibées d'insecticides et plus serrées que celles des moustiquaires ordinaires et de produits répulsifs, permet une lutte contre les phlébotomes surtout en milieu où l'infection est importante.

C.2. La prophylaxie collective :

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

C.2.1. Elimination des réservoirs :

- Les réservoirs sauvages sont en pratique impossibles à atteindre, cependant l'élimination des gîtes larvaires effectifs ou potentiels (tas de déchets et d'ordures...) contribue à la réduction de la densité des phlébotomes.
- Le réservoir canin : seule une surveillance vétérinaire rigoureuse des cas de leishmaniose canine et l'abattage systématique de tout chien atteint de cette parasitose sont efficaces, car même après un traitement spécifique, le chien reste porteur de parasite au niveau de son derme. La mise au point d'un vaccin canin pourrait, en réduisant ce réservoir, limiter la transmission de la maladie à l'homme (55). Il est important de noter qu'un collier insecticide destiné à protéger le chien de la piqûre infectante du phlébotome dans le bassin méditerranéen a été testé et mis récemment sur le marché sous le nom de SCARLIBOR® (68).
- Le réservoir humain : le diagnostic et le traitement des cas de leishmaniose humaine est une mesure fondamentale, mais parfois restent limités en raison de la résistance partielle ou totale de certaines formes de leishmaniose aux médicaments utilisés, particulièrement celle de la leishmaniose Est Africaine, et de la leishmaniose dermique post Kala-azar qui assure la permanence du cycle des leishmanies dans les foyers considérés.

C.2.2.La lutte contre les vecteurs :

Il faut utiliser les insecticides intra- domiciliaires (notamment le DDT), les moustiquaires imprégnées sur les lits et les moustiquaires sur les portes et les fenêtres.

Il est nécessaire également de traiter les étables, les bergeries, les chenils et les caves des zones endémiques.

D. Leishmaniose et vaccination :(69)

Face au fléau que représente la leishmaniose, une seule mesure apparaît opportune, la prévention par vaccination efficace et sans complications. L'espoir d'aboutir par immuno-prévention à l'éradication progressive de ces affections repose sur plusieurs observations historiques. Une immunité de longue durée et hétérologue apparaît généralement après l'infection leishmanienne cutanée. Les mécanismes responsables de l'immunité protectrice post leishmanisation sont encore mal connus. Plusieurs types de vaccins on été préparés et testés sur divers modèles animaux sans aucun succès jusqu'à présent.

Les premiers vaccins utilisés étaient composés de promastigotes atténués ou tués, par la suite les vaccins étaient composés d'extraits antigéniques.

VII. L'évolution :

A. Eléments de surveillance :

La surveillance des malades mis sous GLUCANTIME® doit viser les signes de stibio-intolérance touchant surtout les enfants les plus jeunes. Elle est marquée par:

- une reprise fébrile ;
- une altération de l'état général ;
- des troubles du transit ;
- une toux coqueluchoïde ;
- des infections suraiguës.

La stibio-toxicité est évoquée devant des anomalies tels que (78, 94).

- effets cardiaques :
    - l'allongement de l'espace QT;
    - l'inversion de l'onde T ;
    - le sous-décalage du segment ST, voire l'arythmie ;
- les atteintes hématologiques avec diminution des différentes lignées ;
- les effets hépatiques comme l'élévation des transaminases ;
- les atteintes rénales comme l'élévation de la créatininémie ;
- la protéinurie

De ce fait :

- Des bilans hépatiques et rénaux sont réalisés en pré-thérapeutique puis de façon régulière après démarrage du traitement jusqu'à la guérison. En cas de toxicité le traitement peut être diminué ou même arrêté selon la gravité de la perturbation biologique avec reprise progressive des injections après normalisation du bilan.
- L'ECG est enregistré régulièrement avant et après le début du traitement. En cas d'anomalie détectée un enregistrement 1 jour sur deux est recommandé. L'avis d'un cardiologue est parfois nécessaire pour la poursuite du traitement.

B. Modalités évolutives :

- Sans traitement, les accès fébriles se succèdent pendant plusieurs mois alors que l'anémie se majore, la splénomégalie atteint la fosse iliaque droite et les manifestations de la phase d'état s'accentuent. La mort survient après un déclin de l'état général par cachexie, insuffisance hépatocellulaire importante avec un syndrome hémorragique ou encore suite aux surinfections principalement respiratoires.
- Sous traitement spécifique, les signes cliniques régressent rapidement (la fièvre régresse en une semaine en moyenne, alors que la régression de la splénomégalie peut prendre quelques semaines à quelques mois) pendant que les normes biologiques se restaurent (2 semaines en moyenne). Le décès survient exceptionnellement.

Dans notre étude l'évolution était favorable dans 95.7% des patients. On note :

- 3 décès soit 4.28%.
- 4 cas de stibio-résistance, ont nécessité une cure supplémentaire avec succès et guérison.
- Un seul cas n'a pas pu être suivi en raison de sa sortie contre avis médical.

On constate dans l'étude Idrissi 97.12% d'évolution favorable (95), 5 enfants sont décédés. El ouardi rapporte 96.7% de bonne évolution (76) et 2 décès (3%). Thimou décrit une évolution favorable dans 75% des cas 7 .5%, de stibio-intolérance, et 2.5% de décès (un seul cas) (96).

CONCLUSION

Au Maroc, la leishmaniose viscérale est un problème de santé publique. La région de Fès constitue un foyer endémique. Cela est relié à la prépondérance du réservoir canin (le chien) et l'absence d'un vaccin.

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

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.

L'évolution en dehors du traitement est fatale, dans un contexte de cachexie et de complications surtout infectieuses.

Les antimoniés pentavalents (GLICANTIME®) restent le traitement de première intention dans le bassin méditerranéen. Le cas d'échec thérapeutique impose une collaboration clinicien-parasitologue pour le choix de la conduite à tenir à suivre. L'AMBISOME® (amphotéricine B) est le traitement le mieux placé dans le cas de la non amélioration sous les dérivés antimoniés. Cependant son coût cher limite son utilisation dans les pays en voie de développement.

RESUME

RESUME

La leishmaniose viscérale est une parasitose due à la multiplication dans le système réticulo-endothéliale d'un protozoaire flagellé du genre Leishmania.

Elle est transmise par la piqûre d'insecte appelé phlébotome. Dans ce travail, nous proposons de mettre en relief les caractéristiques de cette affection parasitaire.

L'étude menée est rétrospective. Elle a porté sur 73 observations de leishmaniose viscérale infantile diagnostiquées au sein du service de pédiatrie du CHU Hassan II sur 4 ans (janvier 2006- décembre 2009).

L'âge moyen des patients est de 2.5 ans, le sex-ratio est de 1,08 avec presque une égalité d'atteinte entre les garçons et les filles, provenant en grande partie de la région Fès- Boulmane et Taounate.

Sur le plan clinique, la fièvre est retrouvée chez 95,7% des patients, la splénomégalie chez 91.4% et la pâleur cutanéo-muqueuse chez 74.3%.

Sur le plan hématologique, l'anémie s'est retrouvée chez 100% des enfants, la leucopénie chez 60% et la thrombopénie chez 75.7%. La confirmation diagnostique a été portée par le médullogramme avec mise en évidence des corps de leishmanie chez 71 enfants (98,5%). dans un seul cas le médullogramme était négatif tandis que la sérologie s'est avérée positive. La sérologie a permis une confirmation diagnostique chez 95% des enfants sur l'ensemble des 65 cas chez lesquels elle a été pratiquée.

La prise en charge thérapeutique s'est basée essentiellement sur la GLUCANTIME® administrée en intramusculaire de façon progressive avec une surveillance clinique, biologique et électro-cardiographique.4 cas de rechute après

1ère cure de Glucantime ont été décrits dont un seul malade a été traité par la FUNGIZONE® en intraveineux après 3 rechutes. Une évolution favorable était mentionnée dans 87.14% des cas. On a malheureusement déploré 3 décès.

ABSTRACT

☒Visceral leishmaniasis is a parasitic disease caused by the multiplication in the reticuloendothelial system of a flagellate protozoan of the genus Leishmania. It is transmitted by the bite of a sandfly insect called phlebotomy.

In this work, we propose to highlight the features of this parasitic disease. The study is retrospective. It focused on 73 cases of infantile visceral leishmaniasis diagnosed in the pediatric service of CHU Hassan II of 4 years (January 2006 - December2009).

The average age of patients was 2.5 years, the sex ratio is 1.08 with almost equal between boys and girls, largely from the region of Fez- Boulmane and Taounate.

Clinically, fever was found in 95.7% of patients, splenomegaly in 91.4% and mucocutaneous pallor in 74.3%.

On the haematological side, anemia was found in 100% of children, leukopenia in 60% and thrombocytopenia in 75.7%.

Diagnostic confirmation was given by the medullogram with evidence of bodies of Leishmania in 71 children (98.5%). in one case it was negative while serology was positive. Serology has confirmed diagnosis in 95% of children in all 65 cases in which it was performed.

The therapeutic management was based primarily on Glucantime ® administered intramuscularly in a progressive manner with a clinical, biological and electro-cardiographique control.4 children relapsed after the first cure of Glucantime were described, only one patient was treated by FUNGIZONE ® intravenously after 3 relapses. A favorable evolution was mentioned in 87.14% of cases. Three deaths were recorded, 1 before the initiation of treatment.

ملخص

لليشمانيا الحشوية عند الطفل داء يعزى إلى تكاثر طفيلي في الجهاز اللمفاوي من نوع ليشمانيا. و ينتقل هذا المرض عن طريق لسعة حشرة تسمى ذبابة الرمل.

في هذه الدراسة نلقي الضوء على مقومات هذه الآفة الطفيلية. لقد قمنا بدراسة استرجاعية ل-73 حالة لهذا الداء شخصت بجناح طب الأطفال بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بمدينة فاس لمدة امتدت بين يناير 2006 إلى ديسمبر 2009.

معدل السن عند مرضانا هو سنتين ونصف، بينما معامل الذكورة كان 1,08 مما يشير إلى تقارب كبير بين إصابة الذكور والإناث بهذا المرض. أما انتماؤهم الجغرافي فقد كان في معضم الحالات من منطقة فاس بولمان ومدينة تاونات.

على المستوى السريري تمثلت الحمى عند 95,7% من المرضى، أما تضخم الطحال و شحوب الجلد والأغشية المخاطية فقد وجدا بالترتيب عند 91,4% ثم 74,3% من الأطفال.

على الصعيد البيولوجي، وجدنا فقر الدم بنسبة 100% ، و نقص الكريات البيضاء بنسبة 60% ، أما نقص الصفائح الدموية فقد وجد عند 75,7% من المرضى..

تم تأكيد تشخيص المرض عن طريق الفحص المجهري للنخاع العظمي الذي أظهر وجود جسيمات الليشمانيا عند 71 طفل. في حالة واحدة فقط كانت نتيجة هذا الفحص سلبية بينما تحليل المصل كان إيجابياً. تم اللجوء أيضاً إلى تحليل المصل كطريقة أخرى لتأكيد التشخيص السريري في 95% حالة من بين 65 طفلا استفادوا من هذا الفحص. اعتمدت الخطة العلاجية أساساً على دواء الغليكانتيم المحقون في العضلات على جرعات تصاعدية مع مراقبة سريرية و بيولوجية للمريض وكذا بإجراء دوري لتخطيط القلب.

شهدنا في هذه الدراسة 4 حالات عدم إستجابة لهذا العلاج بعد الجرعة الأولى من بينهم طفل لجأنا في حالته إلى العلاج بالفانجزون عن طريق حقنات في الأوردة. تماثل للشفاء 87% من الاطفال بينما فقدنا 3 منهم.

ANNEXES

Annexe 1

EXAMEN CLINQUE A L'ADMISSION

signes cliniques à l'examen	2006																					2007																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
pâleur	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×		×		×		×	×	×			×	×	×	×	×		×	×	×			×	×	×	×	×	×
asthenie		×	×	×	×		×		×		×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×			×	×	×		×	×	×	×	×	×		×
Amg	×	×		×	×						×	×		×				×	×		×	×		×			×	×			×	×	×	×				×
Hgie			×		×		×						×																	×		×					×	
signe dig	×	×	×		×			×	×		×								×			×		×		×	×	×		×	×			×	×	×		×
s resp	×		×	×							×		×									×		×			×			×	×							×
s neuro																					×	×																	
spleno	×	×	×	×	×	×	×	×				×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	
hépato				×	×	×	×					×								×		×					×		×	×	×				×		×	
adp		×		×	×	×																		×			×		×			×	×	×			×	×
œdème		×						×			×																										×	
Ictère															×													×										

signes cliniques à l'examen

| | 2008 | | | | | | | | | | | | | 2009 | | | | | | | | | | | | |

Annexe 2

LE BILAN BIOLOGIQUE

Année		2006																					2007																
N° de cas		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38
NFS	Anémie	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	leucopénie	×	×	×	×		×	×		×		×	×	×	×	×	×		×				×	×		×		×	×	×	×			×		×	×	×	
	Thrombopénie	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×						×	×	×	×		×	×	×	×		×	×		×		×	×
	NFS normale																																						
VS 1ère heure	≥ 100	×		×		×		×					×	×		×	×				×		×		×				×					×			×	×	
	50-100		×				×				×	×			×				×	×							×	×	×	×	×		×		×	×			×
	20-50								×									×				×		×		×						×							
	< 20				×					×																													
CRP	Positive				×		×			×	×	×	×			×	×	×	×	×		×	×		×		×				×	×	×	×	×	×		×	×
	négative																																						
EPP	↘ albumine		×	×	×	×	×	×		×	×	×				×	×		×		×	×				×		×	×	×						×	×	×	
	↗ γ Globuline	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×				×	×		×		×	×				×		×	×	×						×	×	×	
Protides > 70 g/l		×	×	×	×		×	×			×		×	×	×	×	×	×			×			×		×	×		×	×	×	×	×	×	×		×	×	
Myelogramme	positif		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×		×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	négatif																					×																		
	Non fait	×																																					
Serologie	positive	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×		×	×	×		×	×	×	×	×	×
	Négative																																						
	Non faite													×									×						×				×							

Année		2008													2009																								Total	%
N° de cas		39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73		
NFS	Anémie	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	73	104,3%
	leucopénie		×		×	×	×	×						×	×	×	×	×	×	×			×	×			×			×		×		×	×	×	42	60,0%
	Thrombopénie		×	×	×	×	×	×	×		×		×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×		×	×		×	×	×		×	×	×	×	50	71,4%
	NFS normale																																				0	0,0%
																																					0	
VS 1ère heure	≥ 100									×						×									×									×	×	×	21	28,8%
	50-100		×		×	×	×				×	×	×	×			×	×	×	×		×		×		×	×	×	×	×						32	43,8%
	20-50	×		×				×	×						×					×	×																13	17,8%
	< 20																×										×				×	×	×				7	9,6%
																																					0	#DIV/0!
CRP	Positive	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×			×	×	×	×				×	×	×	48	94,1%
	négative					×																									×	×					3	5,9%
EPP	↘ albumine	×			×	×			×	×				×		×	×			×	×				×	×		×		×				×			35	-
	↗ γ Globuline				×	×			×	×				×		×				×	×				×	×		×		×				×			34	-
																																					0	
Protides > 70 g/l		×		×		×	×		×	×	×	×	×			×		×				×	×	×	×	×	×		×		×			×	×	×	45	64.3%
Myélo	positif	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	67	95,7%
	négatif																																				1	1,4%
	Non fait																						×														2	-
Séro	positive	×	×	×	×	×	×	×	×		×	×	×		×	×			×	×	×	×			×			×			×		×	×	×	×	55	94,8%
	Négative																										×		×			×					3	5,2%
	Non faite									×				×			×	×					×	×		×				×								12	-

Annexe 3

Quelques valeurs Biologiques chez l'enfant

Hématologie

Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)	
– Nouveau-né	300 à 360 g/L
– 2 mois	290 à 370 g/L
– 3 mois à 2 ans	300 à 360 g/L
– 2 à 18 ans	310 à 370 g/L
Éosinophiles	$< 0,5 \times 10^9$/L
Globules blancs	
– Nouveau-né	9 à 30 $\times 10^9$/L
– 1 mois	5 à 19,5 $\times 10^9$/L
– 1 à 3 ans	6 à 17,5 $\times 10^9$/L
– 4 à 7 ans	5,5 à 15,5 $\times 10^9$/L
– 8 à 13 ans	4,5 à 13,5 $\times 10^9$/L
– Adolescent	4,5 à 11 $\times 10^9$/L
Globules rouges	
– Nouveau-né	4,0 à 6,6 $\times 10^{12}$/L
– 1 semaine	3,9 à 6,3 $\times 10^{12}$/L
– 2 semaines	3,6 à 6,2 $\times 10^{12}$/L
– 1 mois	3,0 à 5,4 $\times 10^{12}$/L
– 2 mois	2,7 à 4,9 $\times 10^{12}$/L
– 3 à 6 mois	3,1 à 4,5 $\times 10^{12}$/L

– 6 mois à 2 ans	3,7 à 5,3 × 10^{12}/L
– 2 à 6 ans	3,9 à 5,3 × 10^{12}/L
– 6 à 12 ans	4,0 à 5,2 × 10^{12}/L
– > 12 ans	
– Fille	4,1 à 5,1 × 10^{12}/L
– Garçon	4,5 à 5,3 × 10^{12}/L
Hématocrite	
– Nouveau-né	50 à 70 %
– 2 mois	30 à 40 %
– 6 mois à 12 ans	35 à 45 %
– > 12 ans	
– Fille	35 à 45 %
– Garçon	40 à 50 %
Hémoglobine	
– Nouveau-né	145 à 225 g/L
– 2 mois	90 à 140 g/L
– 6 mois à 12 ans	115 à 155 g/L
– > 12 ans	
– Fille	120 à 160 g/L
– Garçon	130 à 160 g/L
Hémoglobine A (après la période néonatale)	> 95 %
Hémoglobine A_2 (après la période néonatale)	1,5 à 3,5 %
Hémoglobine F (après la période néonatale)	< 2 %
Neutrophiles	> 1,5 × 10^9/L
Plaquettes	150 à 400 × 10^9/L
Répartition des globules blancs (après la période néonatale)	
– Neutrophiles	57 à 67 %
– Lymphocytes	25 à 33 %
– Monocytes	3 à 7 %
– Éosinophiles	1 à 3 %
– Basophiles	0 à 1 %
Vitesse de sédimentation	< 20 mm/heure
Volume globulaire moyen (VGM)	
– Nouveau-né	98 à 118 fL
– 1 à 6 ans	70 à 86 fL
– 6 à 12 ans	77 à 95 fL
– Adolescent	80 à 96 fL

Glucose	4,2 à 6,3 mmol/L (0,76 à 1,14 g/L)

N.B. : Des valeurs plus basses peuvent être normales chez le nouveau-né et le prématuré au cours des premiers jours de vie (voir chapitre Hypoglycémie).

Glycémie	voir glucose
Haptoglobine	0,26 à 1,85 g/L
HDL	voir lipoprotéines
Hormone de croissance (GH)	lors d'un test de stimulation, au moins une valeur doit être égale ou supérieure à 8 µg/L

17-Hydroxyprogestérone
(diagnostic de l'hyperplasie congénitale des surrénales)

– 7 à 30 jours	1,0 à 7,8 nmol/L
– > 30 jours et avant la puberté	< 3,0 nmol/L
– À la puberté	
– Fille	1,0 à 2,0 nmol/L
– Garçon	2,8 à 5,1 nmol/L
– À l'âge adulte	
– Femme	
– Phase folliculaire	0,3 à 2,7 nmol/L
– Phase lutéale	0,9 à 9,7 nmol/L
– Homme	1,0 à 7,3 nmol/L

Urine

Bactéries	absentes
(pour l'interprétation des cultures quantitatives, voir chapitre Infections urinaires)	
Cortisol	55 à 248 nmol/24 heures (6,2 à 28 nmol/mmol de créatinine)
Cylindres	absents
Densité (après la période néonatale)	1 003 à 1 030
Globules blancs	< 5/champ
Globules rouges	< 3/champ
Glucose	absent
Osmolalité	50 à 1 400 mOsm/kg
pH	4,6 à 8
Pregnanetriol (diagnostic de l'hyperplasie congénitale des surrénales)	
– 2 semaines à 2 ans	0,06 à 0,6 µmol/24 heures
Protéines	< 30 mg/L
Volume	
– Nouveau-né	50 à 300 mL/24 heures
– Nourrisson	350 à 550 mL/24 heures
– Enfant	500 à 1 000 mL/24 heures
– Adolescent	750 à 1 750 mL/24 heures

BIBLIOGRAPHIE

(1) - LAGARDERE.B : Les Difficultés diagnostiques du Kala-Azar en France Rev. Prat. 1983, 33, 1249-1251.

(2) - LAGARDERE.B, CHEVALIER.B, CHERIET.R : Le Kala- Azar .Ann. Pédiatr. (Paris), 1992, 39, N° 3, 159-164.

(3) - THAKUR CP: Epidemiological, clinical and therapeutic features of Bihar Kala-Azar (including post Kala-Azar dermal leishmaniasis).Trans r Soc Trop Med Hyg 1984, 78, 391-8.

(4) -DANA. M : La Leishmaniose viscérale méditerranéenne et son diagnostic immunologique. La Nouvelle Presse Médicale, 1972, 1, n° 20, 1363

(5) - GIRAUD. P, RANQUE. J, CABASSU. H : Epidémiologie de la Leishmaniose viscérale humaine méditerranéenne, en particulier dans ses rapports avec la leishmaniose canine. Rev.Pathol.Comp.Hyg Gén 1950, 617, 282-30.

(6) - JEANNEL.D, TUPPIN.P, BRUCKERS.G, DANIS.M, GENTILINI.M: Imported and autochtonous Kala-azar in France.Br Med J 1991, 303, 336-8

(7) - P. BROUQUI, M.DRABCOURT, H.DUMONT, H.GALLAIS, D.RAOULT: Données actuelles sur la leishmaniose viscérale. Medt. Med. 1989, 390, 23-27

(8) - P. DEDET : Les Leishmanioses. Encycl. Méd. Chir. Maladies infectieuses, 8094 A10, 4, 2001, 8p

(9) - JEAN-PIERRE DEDET : Leishmaniose viscérale. La revu du praticien 1996, 10, 35-38

(10) - A. AGOUMI, M .ROUICHI, T.LAHRECH : Mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale humaine au Maroc (1957-1989).Maroc Med. 1991, XIII, 1, 5-10

(11) - EL OUARDI .M: Le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale dans le service de pédiatrie de l'hôpital Ibn Khatib de Fès entre 1998/2000 Thèse de médecine n°273/ 2002. Faculté de Médecine et de pharmacie de Rabat.

(12) - EL JAOUDI .R : Sérodiagnostic de la leishmaniose viscérale, expérience du laboratoire de parasitologie de l'hôpital d'enfant de Rabat. Thèse de pharmacie n°28 /2000, faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

(13) - MARTY.P : Epidémiologie et diagnostic de leishmaniose viscérale. Médecine et maladies infectieuses 2005, 35, 72-73.

(14) - ALBRECHT .H: Leishmaniasis: new perspectives on an underappreciated opportunistic infection AIDS, 1998, 12, 2225-2226

(15) - DEDET.J-P et ALVAR.J: Leishmania /HIV co-infection epidemiology in Europe. Annals of Tropical medicine and Parasitology. 2003, 97, 1, 3-15

(16) - DEDET.J-P, PRATLONG. F, LAMBERT.M, BASTEIN.P: Leishmaniose et immunodépressions. Les leishmanioses. Ellipse1999.

(17) - DEDET.J-P , LAMBERT.M, PRATLONG.F :Leishmanioses et infection par le virus de l'immunodéficience. Presse médicale. 1995, 24,1036- 1040

(18) - ASHFORD .R-W, JARRY. D-M : Epidémiologie des leishmanioses de l'ancien monde. Les leishmanioses. Edition Ellipse 1999.

(19) - RIOUX. J-A et coll. 1969 : Epidémiologie des leishmanioses dans le midi de la France. Monographie. INSERM n°37, 223p.

(20) - RIOUX. J-A et coll. 1990: Taxonomy of leishmania, use of isoenzymes suggestions for a new classification. Annals. Parasit. Hum. Comp, 65,111-125

(21) - RIOUX. J-A et coll 1989 :Ecoépidémiologie des leishmanioses viscérales et cutanées en république arabe de Yemen. Bull.Soc.Path.Exot. 82, 658-664.

(22) - RIOUX. J-A, AKALAY. O : Relations phlébotomes bioclimats en écologie des leishmanioses corollaries épidémiologiques. L'exemple du Maroc. Bull.Soc.Bott.Fr.1984,131,549-557.

(23) - GUESSOUS IDRISSI.N et coll: Epidemiology of human visceral leishmaniosis in Taounate, a northem province of Morocco.Parasite. juin 1997,4,2,181-185

(24) - RAMI.M , ATARHOUCH.T, SABRI.M, CADI-SOUSSI.M, BENAZZOU.T et DAKKAK.A: Leishmaniose canine dans le rif (cote méditerranéenne marocaine). Enquête sero-épidémiologique. Parasite,2003.10,79-85.

(25) - BENABDENNBI.I, PESSON.B, CADI-SOUSSI.M, MORILLAS MARQUEZ.F :Morphological and isoenzymatic diffirencation of sympatric populations of phlebotomus perniciousus and phlebotomus longicuspis (Diptera : psychodidea) in northem Morocco .J.Med.Entomol. 1999,36,1, 116-120.

(26) - RISPAIL.P, DEREURE.J, JARRY.D :Risk zones of human leishmaniasis in the western mediterranean basin. Correlations between vector sand flies, bioclimatology and phytosociology. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de JANEIRO 2002,79,4,477-783.

(27) - ADNAOUI.M, MAANOUNI.A, KERKEB.O, BERBICH.A: Etude de la leishmaniose viscérale de l'adulte. (a propos de 3 observations). Maroc médicale, 1986, tom IX, n°4, 430- 436.

(28) - KATLAMA.C,REGNIER .B, BEN SALAH.N, PICHARD.E, VACHON.F: Toxicité du Glucantime. Ann med Interne, 1985, 136,321-322.

(29) - DEDET .J-P : Les leishmanioses. Collection médecine tropicale 1999. 76. 227-236.

(30) - MINODIER.P, PIAROUX.R, GARNIER.J-M, UNAL.D : Leishmaniose viscérale méditerranéenne : physiopathologie. Presse médicale 1999.28.n°1.

(31) - SAHA.S, MONDAL.S, BAERJEE.A, GHOSE.J, BHOWMICK .S et ALI.N : Immune responses in Kala-azar. Indian.J.Med.Res.March 2006, 123, 245-266.

(32) - SUZANNE.A-M, CONRAD.S-M, ALVES.R-G, JERONIMO.S-M-B et MOSSER.R-G : A role for IgG immune complexes during infection with the intracellular pathogen leishmania. J.E.M. March 2005, 7, 5, 747-754.

(33) - ATTA.A.M: Antileishmanial IgE antibodies: a marker of active in visceral leishmaniasis. Ann. J.Trop.Med.Hyg.1998,59, 426-430.

(34) - BERMAN.J-D: U.S.Food and Drug Administration approval of AmBisome (Liposomal amphotericine B) for treatment of visceral leishmaniasis. Clean infect Dis 1999, 28, 49-51

(35) - BERNARD.E, RODOT.S, MICHELS.J-F, POLITANO.S, FICHOUX.Y, DELAMONICA.P : Leishmaniose viscérale au cours du syndrome immunodéficiare acquis. Press Med 1988, 17, 872.

(36) - FERNANDEZ MIRAND.C, COLINA.A-F, DEGADO. J-M, LOPEZ- CARRIERA.M: Diffuse Nodular Regenerative Hyperplasia of the liver Associated with Human Immunodificiancy virus ans visceral leishmaniasis. The American journal of Gastro Enterology 1993 n°3 page 433-435, vol 88.

(37) - HERNE.N, HAUTEVILLE.D, VERDIER.M, CHAGNION.A, ABGRALL.J, RAILLAT.A: Kala-azar Mediterranéen chez deux adultes traits par immunosuppréssseurs. La Revue de Médecine Interne 1980, TOM I, n°2, 237-240.

(38) - BERENGUER.J, MORENO.S, CERENADO.E et al: Visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. Ann. Interne Med. 1989, III, 129-132.

(39) - IZRI.M-A, ROBINO.M, PEPTITHORY.J-C, ROUSSET.J-J: Leishmaniose viscérale diagnostic parasitologique par leuco concentration. La Presse Médicale 12 juin 93, 22, n°21, p1010.

(40) - MORIN.D, DUMAS.M-L , VALETTE.H, DUMAS.R :Insuffisance rénale aigue et diabète insuline dépendant transitoire au décours du traitement d'un kala-azar par pentamidine et antimoniate de N-méthylglucamine. Arch.Fr.Pédiatr, 1991,48,349-351.

(41) - DESJEUX.P :Options Thérapeutiques pour la leishmaniose viscérale. Médecine et maladies infectieuses 2005, 35, S74-S76.

(42) - MINODIER.P, NICAISE.C :Leishmaniose viscérale : manifestations typiques. Revue Maghrébine de pédiatrie 2000, 9, 15-20.

(43) - ROLLAND.L, MONJOUR.L, DANIS.M , GENTILINI.M :Leishmaniose viscérale. Diagnostic par immuno empreinte. La Presse Médicale 1992, 21, n°21, 971-973.

(44) - DEDET.J-P : Leishmanies, leishmaniose : biologie, clinique et thérapeutique.EMC, maladies infectieuses, 8-506-A-10,p 2001- 2011.

(45) - BONDJI.B, DEREURE.J, POSTE.B, SAME-EKOBO.A et DEDET .J-P : Leishmaniose viscérale ou Cameroun : enquête séro épidémiologique dans la région de Kousseri, nord Cameroun. Bull.Soc.Pathol.Exot 2001, 94, 5, 418-420.

(46) - KARAS.A, HERMINE .O : Revue de la Médecine Interne, vol 23, n° 9, p 768-778. Sep 2002.

(47) - MORA.M, TATALOVIC.N :La leishmaniose viscérale méditerranéenne n'est pas l'apanage de l'enfant. La Nouvelle Presse Médicale, 1975, 4, n°10, 744.

(48) - ADNAOUI.M, MAANOUNI.A, KERKEB.O, BERBICH.A :Etude de la leishmaniose viscérale de l'adulte. (à propos de 3 observations). Maroc médicale, 1986, tom IX, n°4, 430- 436.

(49) - ARNAUD-BAT TANDIER. F, BIGEL. P, VILLAIN.E et LAGARDERE.B : La biopsie d'intestin grêle peut- elle être un moyen diagnostic des leishmanioses viscérales ? Pres.Med 1985, 14, n°14, 792

(50) - GUERIN.P, OLLIARO.P: Visceral leishmaniasis : current status of control, diagnosis and a proposed research and development agenda.

(51) - IZRI M.A, ROBINEAU.M, PETITHORY.J.C, ROUSSET.J.J: Leishmaniose viscérale. Diagnostic parasitologique par leuco-concentration. La Presse Médicale, 1993,22, n°21, 1010.

(52 - BOUREE.P, MARTIN.P : Le Kala-Azar ou leishmaniose viscérale. Vie. Med. 1984, 13, 1, 493-504.

(53) - LAFEUILLADE.A, GASTRAUT.J.A, DHIVER .C, CHAFFANJON.P, HENRIC.A, AUBERT.L , QUILICHINI.R : Leishmaniose viscérale humaine : Place nosologique et problèmes thérapeutiques à propos de 3 nouvelles observations avec revue de la littérature. Sem Hôp Paris, 1990, 66, n°4, 145-149.

(54) - COUKELL. A.J., BRRGDEN.R.N : 1998. Liposomal amphotrécine B. Therapeutic use in the management of fungol infections and visceral leishmaniasis- Drug; 55: 585-612.

(55) - DES JEUX.P: Aspects de santé publique et lute.In : Dedet JP éd. Les leishmanioses. Paris : Ellipses.1999 ; 15 : 227-236.

(56) - GRECH.V, MIZZI.J, MANGION.M, VELLA.C :Visceral leishmaniasis in Malt. An 18 year pediatric, population beased study. Arch Dis Clid 2000; 82: 381-385.

(57) - BOURRE.P, ANCIAUX.M.L, TOUGOURDEAU.PH:Antimoniate de méthyl Glucamine et stibio-gluconate de sodium dans le traitement des leishmaniose. Etude de 16 cas. Path Biol, 1985, 33 (5bis), 607-610.

(58) - BADARO.R, FALCOFF.E, BADARO.F.S, CARVALHO.E.M, PEDRAL.D, SAMPAIO, BARRAL.A, CARVALHO.J.S, BARRAL NETTO.M, BRANDELY.M : Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon Gamma. N. Engl. J. Med, 1990, 332, 4-21

(59) - SMITH.OP, HANN.IM: Visceral leishmaniasis: rapid response to ambisome treatment. Arch Dis Child 1995; 73: 157-159

(60) - RAPP.C, SIMON.F, DORDAIN.ML:L'antimoine de N-methyl glucamine ou GLUCANTIME®. Médecine tropicale.2000,60 (4) : 324-343.

(61) - MINODIER.P, FARAUT-GAMBARELLI.F, PIARROUX.R, GIRE.C, GARNIER .J.M et DUMON.H : Traitement de leishmaniose viscérale infantile. Arch. Pédiatr 1999, 6 : 59-66. R44

(62) - BERMAN et coll: Pharmakokinetics for pentavalent antimony (PENTOSAM®) in hamsters. AM.J.Trop.Med.Hyg.1988,39:41-45

(63) - SUNDAR.S, CHATTERJEE.M: Visceral leishmaniasis-current therapeutic modalities. Indian.J.Med.Res.March2006, 123: 345-352

(64) - THAKUR.CP, SINGH.R.K, HASSAN.SM, KUMAR.R: Amphotericine B deoxychlate treatment of visceral Leishmaniasis with newer modes of administration and preacautions: a stady of 938 cases Trans.R. Trop.Med.Hyg.1999, 93:319-323

(65) - MINODIER P, ROBERT S, NOEL G, BLANC P, RETORNAZ K, GARNIER JM : Amphotéricine B liposomale en première intention dans la leishmaniose viscérale infantile en région Provence Alpes–Côte d'Azur–Corse. Arch Pediatr 2005;12:1102-1108.

(66) - 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.

(67) - LAGUNA.F: Treatment of Leishmaniasis in HIV- positive patients. Annals of tropical Medicine and Parasitology. 2003, 79, (1): 135-142. 53.

(68) - DEDET.JP: Les leishmanioses: actualités. Press médicale. Mai 2000/29/n°18.

(69) - CRUZCUBAS.A.B, ROLLAND.L, MONJOUR.L : vaccination antileishmanienne. Les leishmanioses. Edition ELLIPSE 1999.

(70) - DI MARTINO.L, DAVIDSON.R.N, GIACHINO.R, SCOTTI.S, RAIMONDI.F, CASTAGNOLA.E, et al : treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotrécine B.J. Peadiatr 1997; 131:271-277.

(71) - MALTEZOU.H.C, SIAFAS.C, MARVIKOU.M, SPYRIDIS.P, STAVRINDIS.C, KARPATHIOS.T et al: visceral leishmaniasis during. Child hood in southern Greece. Clint Infect Dis 2000; 31: 1139- 1143.

(72) - LEMSSAHLI.I: la leishmaniose viscérale infantile : Eprérience de l'hôpital Ibn Al Khatib des Fès, A propos de 58 cas. Thèse de médecine, 1998 n°70, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

(73) - MINODIER.P, FARAUT.F-GAMBARELLI.F : traitement de la lsiehmaniose viscérale infantile. Acrh pédiatr 2005 ; 6 : 59-66.

(74) - BARADO et coll : treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony ans interferon Gamma. New Eng. J. Med. 1990, 322: 16-21

(75) - Desjeux. P: Leishmaniasis: current situation and new perspectives. Cimid 2004;27:305–18.

(76) - EL OUARDI.M: thèse de médecine : le profil de la leishmaniose viscérale dans le service de pédiatrie de l'hôpital Ibn Al Khatib de Fès entre 1998-2001.

(77) - NEJJER.R, LEMRANI.M, IBRAHIMY.S, AMAROUCH.H, BENSLIMANE.A : canine leishmaniasis due to leishmania infantum Mon-1 in nothern Morrocco. Parasite, 1998, 5: 325-330.

(78) - GANGNEUX JP: Traitement de la LV, modalités récentes. Presse Med 1999;28:2057–66.

(79) - LAMRANI et al: lute contre les leishmanioses. Guide des activités, MSP, 1997.

(80) - PLATINIK DE SOUSA.C.B, GOMES.E.M, PARAGUI DES SOUZA.E, PLATINIK.M, LUZ.K et BOROJEVIC.R : leishmania donovani : Titration of antibodies to the fucose-mannose ligand as an aid in diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis. Tran. R. Soc. Trop. Med. Hyg, 1995, 89: 390-393.

(81) - DINGH.K: clinical and laboratory study of Kala- Azar in children in Népal. Journal of Tropical Pediatrics 1999, 45:95-97.

(82) - CRECH.V, MIZZI.J, MANGION.M, VELLA.C: visceral leishmaniasis in Malta- an 18 year paediatrique, population based study. Arch. Dis. Child. 2000, 82: 381-385.

(83) - MINODIER.P, GARNIER.J.M: la leishmaniose viscérale infantile en Provence. Archives pédiatrie 2000, 7 (3) : 572-577.

(84) - TOTAN.M, DAGDEMIR.A, MUSLU.A, ALBAYRAK.D: visceral childhood leishmaniasis in Turkey. Acta Pediatr 2002, 91: 62-64.

(85) - LITO.G, DAVANCHI.F, SULCEBE.G, BREGU.H, BASHA.M: pedtairtic visceral leishmaniasis in Albania. Int. J. Infect. Dis. 2002, 6: 66-68.

(86) - TANIR.G, OZKAN.T.O, DAGLAR.E: pediatric visceral leishmaniasis In Turkey. Pediatrics International . 2006; 48: 66-69.

(87) - TLIGUI.H, BENKIRANE.S, AGOUMI.A: Profil hématologique au cours de la leishmaniose viscérale : A propos de 264 cas. Maghreb Médical 2006, 26 n° 378.

(88) - SINHA.P.K et coll : Visceral Leishmaniasis (Kala-Azar) the Bihar (India) perspective. Journal Of Infection. 2005, 10: 1-5.

(89) - OSMAN.OF, KAGER.PA, OSKAM.L: leishmaniasis in the Sudan: a literature review with emphasis on clinical aspects. Tropical Medecine and International, Health 2000, 5: 553-562.

(90) - REY.L.C, MARTINIS.C.V, RIBEIROH.B, LIMA.A.A: American visceral leishmaniasis in hospitalized children in an endemic area. J. Pediatr. 2005, 81: 73-78.

(91) - QUEIROZ.M.A, ALVES.J.G, CORREIA.J.B: visceral leishmaniasis: clinical and epidemiological features of children in an endemic area. J. Pediatr .2004, 80: 141-146.

(92) - BENKIRANE.N, BEN OMAR.S, EL HACHIMI, AGOUMI.A: les irritations de la moelle osseuse au cours de la leishmaniose viscérale: à propos de 4 cas de leishmaniose de l'adulte. Médecine de Maghreb 1988, 9 : 19-22.

(93) - BOURAOUI.F, HARBI.A, ESSOUSSI.A.S, BEN SAID.M et KHELIF.A : dysérythropoièse et aspects cytologiques médullaires au cours de la leishmaniose viscérale. Revue Maghrébine de Pédiatrie. Jan/ Fév. 1994. 4 (1) n° 1.

(94) - MASMOUDI A, MAALEJ N, MSEDDI M, SOUISSI A, TURKI H, BOUDAYA.S, ET AL : Glucantime par voie parentérale : bénéfice versus toxicité. Med Mal Infect 2005;35:42–5.

(95) - LAKHDAR IDRISSI.M, EL OUARDI.M, ATMANI.S, ELARQAM.L, BOUHARROU.A HIDA.M : La leishmaniose viscérale infantile : à propos de 209 cas. Science direct, Journal de pédiatrie et de puériculture 20 (2007) 136–141.

(96) - THIMOU.A, HIDA.M, ERRAIMI.N, BERNOUSSI.Z, ESSALMI.M, MOUANE.N,BENNIS BOUCHTA.F, AGOUMI.A : La LVI a propos de 40 cas. Maroc médicale tome 19,N)2 juin 1996, 10-13

(97) - MIKOU.N, BALAFREJ.A, BELABBES.M, BENHAMMOU.B, MOKOUN.S
Leishmaniose viscérale sans splénomégalie initiale, avec localisation intestinale chez un enfant mal nourris. Arch. Fr. pédiatr. 1992. 49- 68

(98) - LAKHDAR IDRISSI.M: Les formes atypiques de la leishmaniose viscérale infantile à propos de 29 observations (2003-2004)- mémoire de médecine.

(99) - HIDA.M, MOUANE.N, ETTAIR.S, ERRAIMI.N, MAHLIHY.A, AGOUMI.A, BOUCHTA.E : La leishmaniose viscérale et malnutrition. Arch pédiatr 1999 ; 6 :290-2

(100) - 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.

(101) - MAAROUFI.I, AHOUMI.A, MDAGHRI ALAOUI.A: leishmaniose viscérale infantile au Maroc (à propos de 138 cas diagnostiqués à l'hôpital d'enfant de rabat entre 1990 et 1994). Biologie infectiologie, 1995,1, 2 : 50-54

(102) - BESBES.A, POUSSE.H et al : LVI du centre tunisien (221 cas) Mes- Mal-Infec.1994, 24 : 628-634

(103) - KHALDI.F, BENNACER.B, BEN OTHMAN.H, ACHOURI.F, AYACHI.R ET REGAIEG.R : les formes sevères d'atteinte hépatique au cours de la leishmaniose viscérale à propos de 7 cas. Arch pédiatr Fr 1009, 47 : 257-260

(104) - BELHADJ.S, PRATLONG.F, MAHJOUB.H, TOUMI.N.H, AZAEIZ.R, DEDET.J.P, CHAKER.E : 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

(105) - PAPO.T : syndrome d'activation macrophagique, syndromes hémophagocytaires. EMC. AKAOS. Encyclopédie pratique de Médecine, 4-0300, 2000, 3p