



République algérienne démocratique et populaire

Faculté des sciences médicales de Tlemcen

Service de Pédiatrie Général

EHS (Hôpital Mère-Enfant de Tlemcen)



*Thème :*

## **.L'atteinte hépatique au cours de leishmaniose viscérale**



**Encadré par :** Dr. Smahí

**Présenté par :** Dr Kochier fatima

Dr Jondi Saket

الأستاذة هيسو ماسين  
طبيبة الأطفال  
Pr. ZOUHOUR MASSEN  
Pédiatre

المدرسة الإستشفائية المتخصصة  
مستشفى الأم-الطفل تلمسان  
الدكتورة سماحي شمس الدين  
رئيس مصلحة حديثي الولادة

**Année universitaire : 2011-2012**

Boit 614 1010.52-552/02

## REMERCIEMENTS

*Au-delà de la formalité d'usage, c'est avec un grand plaisir que nous remercions :*

*D'abord et avant tout notre dieu le tout puissant de nous avoir aidé et éclairé le chemin. Merci pour avoir guidé nos pas pendant toutes ces années.*

*A nos parents qui grâce à eux on a pu accéder à cette formation.*

*Nous nous sommes forcés en effet de travailler, de chercher, d'étudier et d'aider les autres, ajoutons que nous avons été constamment soutenus par l'encouragement de nos amis et nos proches surtout nos parents.*

*On adresse nos vifs et sincères remerciements à Monsieur Massen.Z Professeur et chef de service de Pédiatrie Générale EHS Mère-Enfant de Tlemcen de nous avoir accueillis dans son service.*

*On est honoré et il nous est agréable d'adresser nos remerciements les plus sincères à Monsieur Smahi, notre encadreur de qui nous avons tiré un immense profit de son savoir ; par ses conseils éclairés et sa vision objective et rationnelle de la problématique ainsi que sa bienveillante disponibilité.*

*On remercie enfin tous le personnel du service de Pédiatrie Générale EHS Mère-Enfant de Tlemcen ainsi que tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

# *Table des matières*

## *Chapitre A : Partie théorique*

- I. *Introduction /Généralités .....*
- II. *Historique.....*
- III. *Epidémiologie.....*
- IV. *Etiologie.....*
  - a) *Agent causal*
  - b) *le vecteur*
  - c) *le réservoir de parasite*
  - d) *le cycle parasitaire*
  - e) *Progression de la maladie*
- V. *Diagnostic positif de leishmaniose viscéral.....*
  - a) *Les signes cliniques*
  - b) *Les signes biologiques*
- VI. *le foie et le kala azar.....*
  - a) *La clinique*
  - b) *Les signes biochimiques*
  - c) *La preuve histologique*
  - d) *Place de*
  - e) *s cellules phagocytaires*
  - f) *Rôle des cellules immunocompétentes*
  - g) *Relation structure-activité du granulome hépatique*
  - h) *Conditions environnementales influant sur la formation du granulome hépatique*
- VII. *Considérations thérapeutiques.....*
  - a) *Buts du traitement*
  - b) *Armes du traitement*
- VIII. *Evolution de maladie.....*
- IX. *Prophylaxie.....*

## Chapitre B : Partie pratique

### A. Etude épidémiologique

- I. But de l'étude.....
- II. Matériels et méthodes.....
- III. Résultats.....
- IV. Discussion.....
- V. Conclusion.....

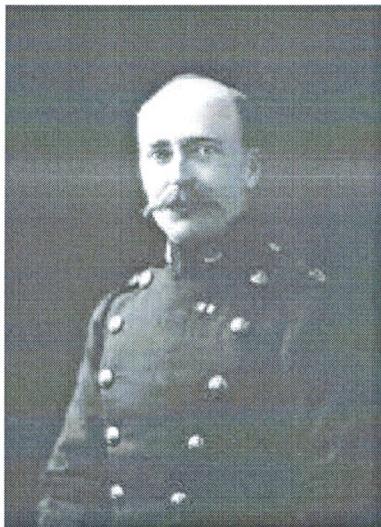
### B. Etude de cas

- X. Conclusion.....

## **I. INTRODUCTION**

Les leishmanioses sont des maladies secondaires à l'infection par un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*, transmis lors d'une piqûre par un insecte vecteur, le phlébotome. Les leishmanies infectent les cellules du système des phagocytes mononuclées dans la moelle osseuse, la rate, le foie et les ganglions, et ont développé de nombreuses stratégies d'évasion à la réponse de l'hôte. Le phénotype de l'infection résulte d'une complexe relation entre l'espèce parasitaire et des facteurs d'hôtes, réponse immunitaire et terrain génétique. Une vingtaine d'espèces ont été impliquées en pathologie humaine, responsables de leishmaniose cutanée spontanément résolutive, de leishmaniose cutanéomuqueuse avec délabrements muqueux, voire d'un tableau de leishmaniose viscérale mettant en jeu le pronostic vital.

## **II. Historique**



**William Boog Leishman**

La maladie, également autrefois nommée Bouton d'Orient, Clou de Biskra, Bouton d'Alep, Kala-azar, fièvre noire, fièvre à phlébotome, fièvre Dum-dum ou espundia n'a été complètement médicalement décrite qu'en 1901 par l'anatomopathologiste écossais William Boog Leishman, mais la transmission de la leishmaniose par certains de ses vecteurs (moucheron en l'occurrence) avait déjà été étudiée dès 1786 par l'Italien Scopoli, sans qu'il ait toutefois compris le rôle des phlébotomes. Il faudra pour cela attendre les expériences des frères Sergent (de 1901 à 1904). La transmission de *Leishmania infantum* du chien à l'homme par l'intermédiaire du phlébotome n'a été établie qu'en 1926 par Parrot et Donatien.

### **III. Épidémiologie :**



La leishmaniose peut être contractée dans de nombreux pays tropicaux et subtropicaux ainsi que sur le pourtour du Bassin Méditerranéen. Elle est trouvée dans des régions relevant de 88 pays environ. Environ 350 millions de personnes vivent dans les zones d'endémie. Les conditions climatiques compatibles avec le développement de la leishmaniose sont très larges, allant des forêts tropicales d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud aux déserts d'Asie occidentale. Plus de 90 pour cent des cas mondiaux de leishmaniose viscérale se rencontrent en Inde, au Bangladesh, au Népal, au Soudan et au Brésil.

La leishmaniose est également retrouvée au Mexique, en Amérique Centrale, et en Amérique du Sud, du nord de l'Argentine au sud du Texas (sauf en Uruguay ou au Chili), l'Europe méridionale (la leishmaniose n'est pas répandue chez les voyageurs à destination de l'Europe méridionale), l'Asie (sauf le Sud-est asiatique), le Moyen-Orient, et l'Afrique (particulièrement l'Afrique du Nord et de l'Est, avec quelques cas ailleurs). La maladie n'existe pas en Australie ou en Océanie.

La leishmaniose est présente en Irak et a été contractée par un certain nombre de soldats des troupes impliquées dans l'invasion de ce pays en 2003 et dans son occupation. Les soldats ont surnommé la maladie le furoncle de Bagdad. On a rapporté à l'Agence France-Presse que plus de 650 soldats des États-Unis auraient contracté la maladie entre le début de l'invasion en mars 2003 et fin 2004 .

En 2004, environ 3 400 hommes de troupe de l'armée colombienne, opérant dans la jungle du sud du pays (en particulier autour des départements de Meta et de Guaviare), ont été atteints par la leishmaniose. Apparemment, une des raisons qui a contribué à cette épidémie était le fait que plusieurs

des soldats atteints n'avaient pas utilisé le produit répulsif, mis à leur disposition en raison d'une odeur prétendument désagréable. Il est estimé que près de 13 000 cas de la maladie ont été enregistrés dans l'ensemble de la Colombie tout au long de l'année 2004, et environ 360 nouveaux cas parmi des soldats avaient été recensés en février 2005.

En septembre 2005 la maladie a été contracté par au moins quatre marines hollandais qui ont stationné à Mazari Sharif, en Afghanistan et ont été rapatriés pour traitement.

Au Maroc dans la région de Errachidia, 500 à 600 cas de leishmaniose sont enregistrés par an avec des pics épidémiques tous les 5 ans.

En France, la leishmaniose est présente dans tout le Sud du pays, plus particulièrement dans les régions du Sud Ouest mais aussi dans certains départements de la région Rhône Alpes comme l'Ardèche ou la Côte d'Azur, et elle tend à gagner en importance.

## **VI. ETIOLOGIE :**

C'est un protozoaire flagellé de la famille des trypanosomidés et de l'ordre des kinétoplastida.

### **a) aspect du parasite**

La leishmaniose se présente sous 2 formes : la forme promastigote et la forme amastigote

#### **1.1 Les amastigotes :**



**Figure 1 : Amastigotes de leishmanies dans des macrophages.**

Ovoïdes, ils mesurent seulement 2 à 5  $\mu$  et présentent en microscopie optique après coloration panoptique de routine (MGG) deux inclusions pourpres juxtaposées caractéristiques : le noyau, arrondi, et le kinétoplaste en bâtonnet plus sombre. Ils se multiplient par scissiparité dans la ou les

vacuoles parasitophores dans le cytoplasme des macrophages, libérés par rupture du macrophage, ils sont phagocytés et évoluent dans d'autres macrophages.

### 1.2. Les promastigotes :

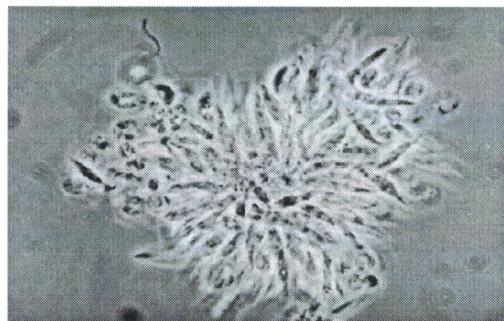


**Figure 2 : Promastigotes de leishmanies en culture**

En culture entre 24 à 28°C, sur milieu NNN (Novy, McNeal, Nicolle) ou d'autres, les amastigotes se transforment en promastigotes comme dans l'intestin du vecteur.

Pendant la phase de culture exponentielle les promastigotes dits procycliques se multiplient par scissiparité longitudinale.

**Figure 3 : Rosette de promastigotes procycliques en culture**



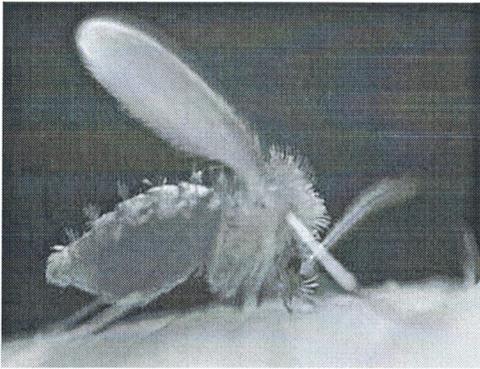
Quand la culture atteint son plateau la majorité a évolué en promastigotes métacycliques qui sont seuls infectieux pour les macrophages mais qui ne se multiplient plus à moins qu'ils ne soient phagocytés et n'évoluent en amastigotes.

#### **b) Le vecteur :**

*C'est un petit moucheron piqueur qui est le phlébotome qui mesure 0,4mm de long et dont les ailes restent ouvertes. Pendant la journée, ils vivent au sommet des arbres (situés dans des régions dont l'altitude varie entre 300 et 1200mètres) le soir ils quittent leur gîte seule la femelle hématophage pique.*

Le phlébotome apparait (est donc actif) seulement en été donnant un caractère saisonnier de la maladie. Le phlébotome est particulièrement actif à la tombée du jour, quand le vent est faible le degré hygrométrique élevé.

- Le chancre d'inoculation
- La piqûre du phlébotome femelle se fait en zone cutanée découverte, est douloureuse et s'accompagne d'un chancre d'inoculation sous forme d'une lésion vésicopapuleuse fugace. Ce chancre n'est pratiquement jamais retrouvé à l'interrogatoire dans le Kala AZAR méditerranéen il est vite oublié car l'incubation de la maladie est longue.



**Photo 4 : Phlébotome femelle au *perniciosus* femelle gorgée**

**naturel des environ de Nice**

**moment de la piqûre de la peau**

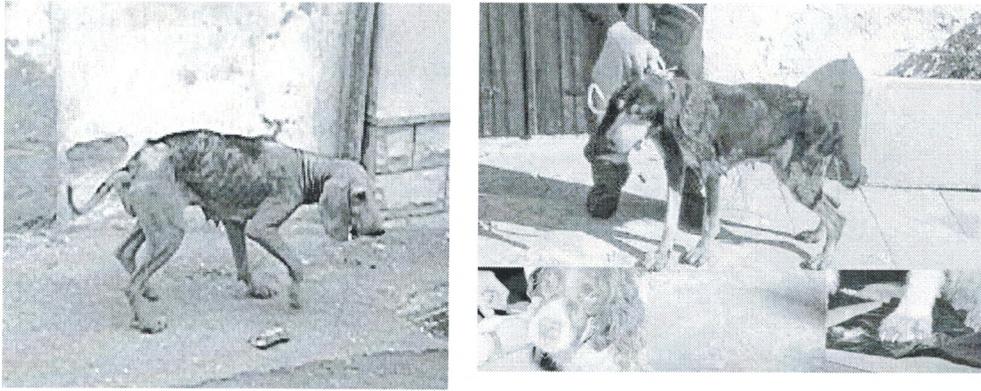


**Figure 5 : *Phlébotomus*  
dans son cadre**

### **c) Le réservoir de parasites :**

Ce sont des canidés (chien, chacal, renard) ou des rongeurs (gerbille, rat). Cela varie selon les régions géographiques (voir tableau). En Inde c'est l'homme (voir tableau) et dans la leishmaniose viscérale méditerranéenne c'est le chien.

Chez le chien la maladie entraîne un vieillissement, des adénopathies multiples, une épistaxis, un amaigrissement, une dépilation avec dermite purpuracée.



**Photo 6 et 7: Leishmaniose du chien**

-On constate l'amaigrissement, l'altération de l'état général, le vieillissement, la dépilation et la dermatite)

#### **d) Cycle parasitaire des *Leishmanioses***

Le Kala-azar est transmis par un insecte vecteur, le phlébotome du genre *phlébotome* dans l'ancien monde et le genre de *Lutzomyia* dans le Nouveau Monde. Ce sont des créatures minuscules, 2 ou 3 millimètres de long, que l'on trouve dans les régions tropicales ou tempérées du monde entier. Les larves de phlébotome se développent dans la matière organique chaude et humide, aussi les vieux troncs d'arbres, les murs de maison ou les ordures sont leurs terrains de prédilection multipliant les réservoirs ce qui les rend plus difficile à éradiquer.

Le phlébotome femelle adulte est un suceur de sang, qui s'alimente habituellement la nuit sur sa proie ensommeillée. Quand la mouche pique un homme atteint de *L. donovani*, le germe pathogène est ingéré avec le sang de la proie. À ce moment le protozoaire se présente sous la plus petite de ses deux formes, appelé amastigote, non mobile, ronde, de seulement trois à sept micromètres de diamètre.

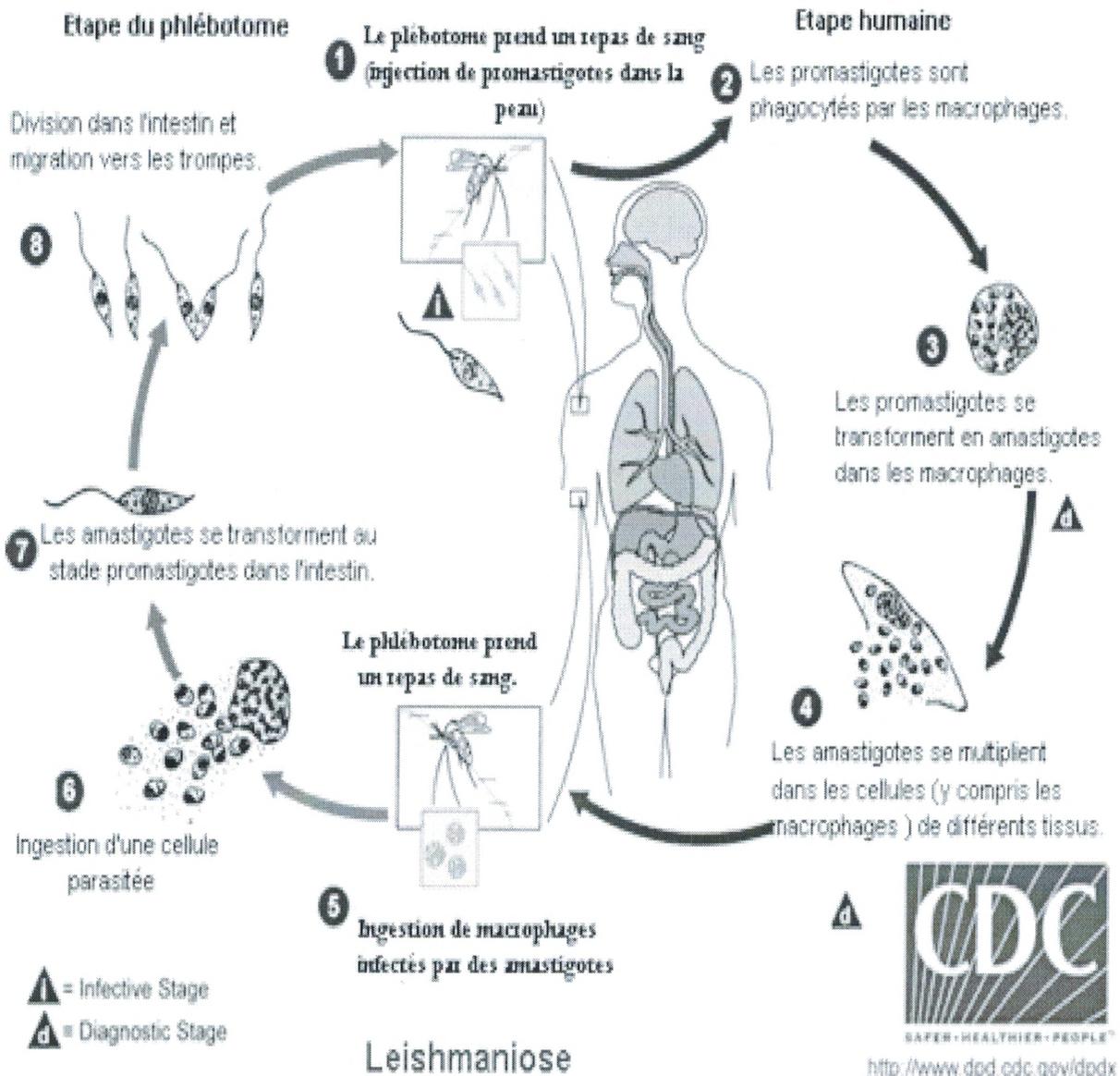
Dans l'estomac du phlébotome, les *amastigotes* se transforment rapidement en une deuxième forme du *L. donovani* appelé le *promastigote*. Cette forme est fusiforme, sa taille est triple de celle de l'amastigote, et elle possède un simple flagelle qui lui permet d'être mobile. Les promastigotes vivent à l'extérieur des cellules dans le tube digestif du phlébotome pendant quelques jours, se reproduisent par voie asexuée puis migrent vers les glandes salivaires.

C'est pour eux un moyen d'être transmis de nouveau à un mammifère hôte, car la mouche injecte sa salive dans la proie quand elle pique. Les

promastigotes sont injectés dans la circulation sanguine de la proie avec la salive de la mouche.

Une fois à l'intérieur de leur nouvel hôte, chaque promastigote s'accroche à un macrophage à l'aide de ses flagelles. Il est alors capturé vivant par la cellule sous l'action de phagocytose du macrophage. Une fois à l'intérieur, il se transforme à nouveau dans la forme la plus petite l'amastigote. Comme amastigote, *L.donovani* peut seulement se reproduire à l'intérieur d'une cellule et les amastigotes se multiplient dans la partie la plus hostile du macrophage, à l'intérieur des organites phagolysosome, dont ils peuvent empêcher la réponse défensive normale. Lorsqu'ils se sont reproduits jusqu'à un certain niveau, *L.donovani* détruit la cellule hôte sous l'effet de pression de la masse des parasites, mais il existe une hypothèse récente, selon laquelle ils peuvent quitter la cellule en déclenchant la réponse d'exocytose du macrophage.

Les cellules filles des protozoaires migrent alors par la circulation sanguine pour trouver de nouveaux macrophages hôtes. À ce moment, *L.donovani* provoque une infection systémique et s'étend à tous les organes de l'hôte, en particulier à la rate et au foie.



### e) Progression de la maladie

Chez les hôtes humains, la réponse à l'infection par *L. donovani* varie beaucoup, non seulement dans sa force mais également dans le type de la réaction immunitaire du patient. Les patients dont les systèmes immunitaires produisent un grand nombre de Cellules T de type TH1, qui renforcent les défenses des cellules mais ne stimulent pas la formation d'anticorps, résistent souvent facilement à l'infection, et après guérison sont immunisés contre la réinfection. Les patients dont les systèmes immunitaires produisent plus de cellules de type TH2, avec une production rapide d'anticorps mais pas de réponse à type d'immunité cellulaire, sont susceptibles de succomber rapidement à la leishmaniose. Curieusement, une des grandes forces de *L. donovani* semble être de pouvoir contraindre

l'hôte à passer d'une réponse immunitaire de type TH1 à une réponse immunitaire de type TH2 pour faciliter la progression de l'infection.

Quand un patient humain développe une leishmaniose viscérale, les symptômes les plus typiques sont la fièvre, la splénomégalie (grosse rate) et l'hépatomégalie (gros foie). La coloration noire de la peau qui a donné à la maladie son appellation courante en Inde n'apparaît pas dans la plupart des formes de la maladie, et il est très facile de confondre les autres symptômes avec ceux de la malaria. L'absence de diagnostic est dangereuse, puisqu'à défaut d'un traitement approprié le taux de mortalité du kala-azar atteint près de 100%.

Cependant *L.donovani* lui-même n'est habituellement pas la cause directe de la mort chez les victimes du kala-azar. La Pneumonie, la tuberculose et la dysenterie sont omniprésentes dans les régions défavorisées où la leishmaniose prospère, et, comme avec le SIDA, ce sont des infections opportunistes qui sont capables de tuer, en se développant chez un hôte dont le système immunitaire a été affaibli par l'infection à *L.donovani*. La vitesse de progression de la maladie est extrêmement variable, s'étendant sur une durée d'une à vingt semaines, mais la durée d'évolution habituelle pour la forme soudanaise de la maladie est plus courte, allant de douze à seize semaines.

Même après la guérison, kala-azar ne laisse pas toujours ses hôtes serveurs indemnes de séquelles. Quelque temps après la réussite du traitement, généralement quelques mois avec le kala-azar africain, ou plusieurs années avec la forme indienne de la maladie, peut apparaître une forme secondaire, connue sous le nom de "**leishmaniose cutanée post kala-azar**".



**Photo 8: corps de leishmanie (amastigotes) libérés après éclatement d'un macrophage infesté (coloration MGG)**

## V. **DIAGNOSTIC**

**Deux entités nosologiques** diffèrent par leur agent étiologique, leur épidémiologie, leur expression clinique, leur degré de chimiorésistance.

Même si on estime que le portage asymptomatique est 30 à 100 fois plus fréquent que la maladie patente, il faut souligner paradoxalement que cette dernière, dans les 2 cas, est mortelle en l'absence de contrôle thérapeutique.

Dans le déclenchement de la maladie interviennent des facteurs qui ne sont pas tous bien élucidés, immunodéficience d'origine virale, iatrogénique, ou nutritionnelle, fond génétique de l'hôte, virulence de la souche parasitaire.

### 1. **LEISHMANIOSE VISCÉRALE ZONOTIQUE**

#### 1.1 **Agent étiologique**

C'est *Leishmania infantum*. Il est parfois dénommé *L. chagasi* en Amérique latine, espèce tombée en synonymie avec la première.

#### 1.2. **Epidémiologie**

Les cas humains sont sporadiques. Le réservoir principal est le chien.

**Figure 9: Chiens leishmaniens : état cachectique, squamosis, ulcération de la truffe, Onychogribose**



Ils sont répartis sur le pourtour méditerranéen (au sens très large, du Portugal aux Confins des Indes), certaines provinces chinoises, l'Amérique latine (surtout le Nordeste Brésilien). La prépondérance infantile historique n'est plus, notamment en France, par contre le caractère opportuniste (lié à l'immunodépression) de la maladie est plus en plus net.

### 1.3. Expression clinique

a) *Incubation* : Elle est de plusieurs mois à plusieurs années (voire infinie...)

b) *Tableau typique du jeune enfant* : Il met plusieurs semaines à se constituer avec un Trépied symptomatique : fièvre « folle » irrégulière dans la journée et d'un jour à l'autre, Pâleur « cireuse » témoin de l'anémie et splénomégalie pouvant dépasser l'ombilic.

L'hépatomégalie est moins fréquente et les adénopathies sont exceptionnelles.

c) *Autres tableaux* : Ils sont dissociés, pauci-symptomatiques chez l'adulte, ou avec des localisations inhabituelles (digestives, cutanées, muqueuses, pleuro-pulmonaires) chez le sidéen.

e) *Diagnostic différentiel* : Il se pose principalement avec les hémopathies.

f) *Evolution* : Sans traitement elle est fatale (cachexie terme d'un amaigrissement de plus en plus marqué, infections intercurrentes)

**Figure 10 : Aspect clinique d'un enfant atteint de leishmaniose**



## **2. ARGUMENTS BIOLOGIQUE :**

### **1. ARGUMENTS BIOLOGIQUES DE PRÉSOMPTION**

#### **a) Pancytopénie :**

L'anémie normochrome arégénérative apparaît d'abord. La leucopénie intéresse surtout les granulocytes. La thrombopénie est plus tardive.

#### **b) Hypergammaglobulinémie :**

Elle est polyclonale et s'accompagne d'hypoalbuminémie. Le déséquilibre protéique est à l'origine de la positivité de l'historique réaction de formolgelification.

#### **c) Syndrome inflammatoire :**

La vitesse de sédimentation est de plus de 100 mm à la 1ère heure. Les marqueurs protéiques de l'inflammation sont augmentés.

## **2 .ARGUMENTS SÉROLOGIQUES DE CONFIRMATION**

#### **a) Recherche d'anticorps :**

Dans ce contexte clinique les nombreuses techniques disponibles ont une excellente sensibilité et spécificité variable.

Quatre méritent une mention particulière, l'immunofluorescence, le DAT (Direct Agglutination Test), la bandelette d'immunochromatographie à l'antigène rK39 faciles à pratiquer dans les zones endémiques reculées d'une part et l'immunoempreinte, moins rustique, très sensible et permettant de distinguer malades et porteurs asymptomatiques d'autre part.

#### **b) Recherche d'antigènes :**

Un test en permet la recherche dans les urines, avec une bonne spécificité mais une médiocre sensibilité (KAtex).

## **3 .ARGUMENTS PARASITOLOGIQUES DE CERTITUDE**

Même si sa sensibilité n'est pas parfaite, il est encore indispensable de le tenter, pour la certitude diagnostique, la possibilité de cultiver la souche en vue de son identification précise et d'éventuels test de sensibilité in vitro aux antileishmaniens.

### **a) Les prélèvements :**

Ils sont invasifs (ponction sternale, ponction ou biopsie de crête iliaque, ponction splénique en milieu de tradition anglo-saxonne, ...). Chez le sidéen, ou dans la LVA, la parasitémie étant plus importante, la recherche dans le sang peut suffire (leuco-cyto-centrifugation).

### **1. Les modalités techniques**

La recherche microscopique sur frottis après coloration panoptique en est la première étape. La demande doit être précisée, les amastigotes pouvant être très rares et la lecture d'autant plus prolongée.

Une partie du prélèvement prélevé sur citrate de sodium pourra faire l'objet de culture sur milieux spéciaux (NNN, Schneider, RPMI, MEM...) et exceptionnellement d'une inoculation au hamster. Les délais de réponse varient d'1 à 4 semaines pour la culture, plusieurs mois pour le hamster.

**Tableau I.** – Principales méthodes diagnostiques de la leishmaniose viscérale.  
*Diagnostic methods for visceral leishmaniasis.*

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

<sup>a</sup> techniques les plus sensibles chez le sujet immunodéprimé.  
MGG : May Grunwald Giemsa.  
NNN : Novy MacNeal Nicolle.  
RPMI-1640 : Roswell Park Memorial Institute-1640.

## **4. ARGUMENTS BIOMOLÉCULAIRES**

L'amplification génique est de pratique de plus en plus courante. Le gain de sensibilité qu'elle apporte en autorise la réalisation sur le sang périphérique voire sur du sérum.

Le choix de la cible à amplifier dépend de la sensibilité et du degré de spécificité dont on a besoin. Avec certaines cibles on peut détecter de faibles parasitémies transitoires chez des porteurs asymptomatiques.

## **VI. Le foie et kala azar**

*L'atteinte hépatique*, bien que fréquente au cours de la leishmaniose viscérale, est très variable dans son expression clinique, biologique et histologique. Les manifestations hépatiques sont habituellement au second plan de la symptomatologie. Il s'agit le plus souvent de formes correspondant à l'hépatite granulomateuse leishmanienne qui est fréquente si elle est systématiquement recherchée.

L'hépatomégalie est retrouvée chez 50 à 95 % des malades dans les foyers indiens et africains. En France, de 50 à 65 % des malades ont une hépatomégalie. L'ictère, l'ascite et l'anasarque sont des signes tardifs et considérés comme de mauvais pronostic.

### **A) Clinique :**

- L'hépatomégalie est modérée, indolore, lisse et régulière avec un bord inférieur tranchant, de consistance molle ou ferme



**Figure 1. Hépatomégalie chez un malade présentant une leishmaniose viscérale**

### **B) Les signes biochimiques d'atteinte hépatique :**

Sont habituellement discrets associant une hypoalbuminémie et une diminution du taux de prothrombine modérées ; parfois, l'atteinte hépatique est sévère avec insuffisance hépatocellulaire, une cholestase et une cytolyse majeures. La souffrance hépatocytaire pourrait résulter d'interactions avec les macrophages infectés comme l'ont démontré des expériences de co-culture d'hépatocytes avec les cellules de Kupffer.

Enfin, l'infection directe des hépatocytes par les leishmanies a également été démontrée in vitro et observée in vivo chez l'homme ou chez le chien.

### C) L'histologie :

L'étude des modifications histopathologiques du foie chez 47 malades atteints de leishmaniose viscérale à *L. donovani* à partir de 16 biopsies hépatiques réalisées devant une hépatomégalie persistante après traitement et 31 nécropsies effectuées chez des malades traités et non traités permet de définir trois types de lésions décrits dans le tableau II : des lésions hypertrophiques, des lésions nodulaires et une grande majorité de lésions fibreuses.

**Tableau II.** – Modifications histopathologiques du foie chez 47 malades atteints de LV à *L. donovani* (16 biopsies hépatiques et 31 nécropsies) selon Duarte et al. [20].

*Histopathological patterns of the liver involvement in visceral leishmaniasis.*

Lésions hypertrophiques (N = 7)	Lésions nodulaires (N = 5)	Lésions fibreuses (N = 35)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypertrophie et hyperplasie des cellules de Kupffer (macrophages résidents) associées à un parasitisme important comblant la quasi totalité de la lumière des sinusoides.</li> <li>– Espaces portes élargis et infiltrés par des cellules mononucléées inflammatoires avec des macrophages parfois parasités.</li> <li>– Au niveau des hépatocytes : légère stéatose et lésions dégénératives modérées avec une nécrose focale et peu de régénération du parenchyme.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nodules distribués de façon irrégulière en intra lobulaire ou au niveau de l'espace porte. Ils sont constitués d'un infiltrat de cellules mononucléées inflammatoires sans différenciation épithélioïde encerclant des cellules de Kupffer peu hypertrophiées et généralement non parasitées. Les quelques parasites persistants au sein des macrophages sont cantonnés dans la partie centrale des nodules.</li> <li>– Espaces portes présentant une infiltration diffuse par des cellules mononucléées.</li> <li>– Pas de modifications morphologiques des hépatocytes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Prolifération intra-lobulaire de fibres de réticuline et/ou de dépôt de collagène.</li> <li>=&gt; Dans 15 cas : prolifération multifocale avec diminution de la trame réticulaire mais avec une architecture hépatique conservée. Les hépatocytes ne présentent pas de modifications histologiques.</li> <li>=&gt; Dans 19 cas : dépôts de collagène et de fibres de réticuline conduisant à une fibrose périsinusoïdale multifocale avec une localisation porte préférentielle associée à un infiltrat de cellules mononucléées avec de nombreuses cellules de Ito. Dans un seul cas : fibrose intra lobulaire diffuse avec altération de l'architecture hépatique associée à une dégénérescence hépatocytaire avec des signes histologiques de nécrose.</li> </ul>

## **D) Réponse immunitaire au cours de la leishmaniose viscérale et particularités du microenvironnement hépatique**

Le foie est composé de 70 % d'hépatocytes, constituant un parenchyme hautement différencié. Il est aussi l'organe non lymphoïde le plus riche en cellules immunitaires. Parmi les cellules non parenchymateuses, sont retrouvées les cellules phagocytaires et les cellules immunocompétentes

### **E) Place des cellules phagocytaires**

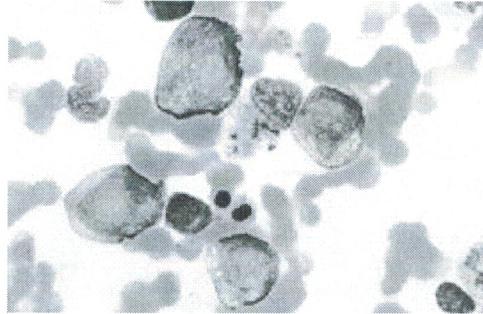
Les cellules de Kupffer sont les cellules hôtes naturelles pour les leishmanies au sein du tissu hépatique. La lyse des leishmanies et la mise en place de la réponse immunitaire sont dépendantes de la formation de granulomes autour des cellules de Kupffer infectées. Outre les cellules de Kupffer, d'autres types cellulaires ont été montrés comme permissifs au parasite. Les hépatocytes sont également permissifs aux leishmanies. Cette permissivité associée à une toxicité cellulaire modérée et à l'absence de multiplication intracellulaire pourrait correspondre à un type cellulaire sanctuaire dans lequel des parasites peuvent rester quiescents à l'abri de la réponse de l'hôte. Les cellules endothéliales des sinusoides sont également capables de phagocytose et d'endocytose. Elles expriment à leur membrane des molécules de co-stimulation des lymphocytes T ainsi que les systèmes du complexe d'histocompatibilité de classe I et II, leur permettant de jouer le rôle de cellules présentatrices d'antigène aux cellules immunocompétentes.

### **F) Rôle des cellules immunocompétentes**

Les cellules immunitaires, comprenant de nombreux types lymphocytaires (cellules B, cellules T  $\alpha\beta$  CD4+ et CD8+, cellules T  $\gamma\delta$ ), différentes classes de Natural Killer (NK), ainsi que des cellules dendritiques interstitielles représentent près de 40 % des cellules non parenchymateuses. Elles se localisent principalement au niveau des sinusoides, dans l'aire péri portale. Outre sa richesse cellulaire, le système immunitaire hépatique présente un environnement cytokinique particulier. En effet, le TGF- $\beta$  et l'IL-10 y sont sécrétés en grande quantité, créant un contexte favorable à une réponse immunitaire de type Th2 plutôt tolérogène.

Au cours d'une réponse efficace de l'hôte, les cellules de Kupffer ainsi que les cellules dendritiques interstitielles phagocytent les parasites pour tenter de les éliminer. Des lymphocytes T CD4+ et CD8+, ainsi que de l'IL-12, de l'IL-2 et de l'IFN- $\gamma$  sont nécessaires au développement du granulome. Cependant, contrairement à la rate, peu de cellules sécrétrices d'IL-12 sont détectées dans le foie et les parasites ne sont pas détruits, se multipliant même rapidement au sein des cellules de Kupffer. Les cellules infectées (cellules de Kupffer et cellules dendritiques interstitielles) produisent principalement des

cytokines de type Th2, et tout particulièrement de l'IL-10 qui peut présenter une action autocrine. Celle-ci réduit les capacités de capture et de présentation des antigènes ainsi que les possibilités d'activation des lymphocytes T CD4+ par les cellules dendritiques interstitielles, compromettant ainsi une réponse immune efficace.



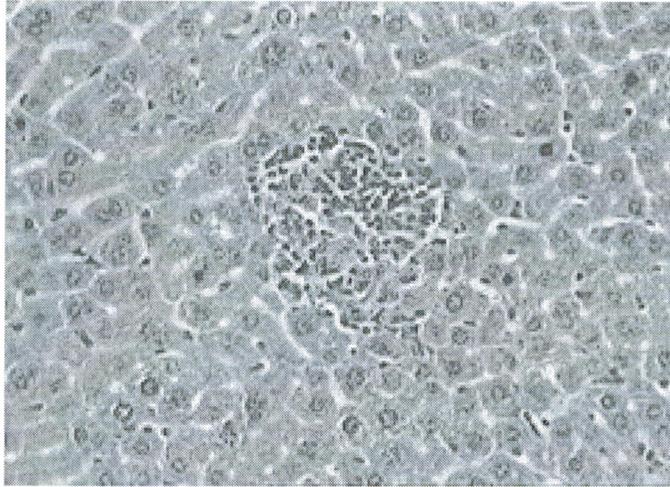
**Figure 2. Macrophage médullaire infecté par des amastigotes de leishmanies**

### **G) Relation structure-activité du granulome hépatique**

Le granulome inflammatoire constitue une réponse immunitaire antigène-spécifique médiée par les cellules mononucléées, d'apparition retardée et persistante.

Dans des conditions optimales, le granulome inflammatoire constitue un microenvironnement permettant de limiter l'extension de l'infection, de concentrer les cellules effectrices (macrophages, lymphocytes T) et les médiateurs solubles (cytokines, facteurs de croissance), de détruire la cible microbienne puis de réparer les lésions tissulaires. Dans la leishmaniose viscérale humaine, la présence de granulomes hépatiques épithélioïdes-giganto-cellulaires apparaît habituellement corrélée au contrôle de l'infection et à la latence clinique .

L'activation des cellules effectrices par des cytokines telles que l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  constitue la voie finale commune microbicide. Toutefois, des réponses variables sont observées, notamment du fait de variations de terrain génétique et de la réponse immune de l'hôte.



**Figure 3. Examen histologique mettant en évidence un granulome leishmanien sur coupe de foie de souris infectée par *Leishmania donovani* (coloration hématoxyline-éosine) ( $\times 400$ ).**

#### **H) Conditions environnementales influant sur la formation du granulome hépatique**

L'IL-12 joue un rôle de pivot dans le contrôle de la leishmaniose viscérale expérimentale à *L. donovani* en initiant une réponse cellulaire de type Th1, la sécrétion d'IFN- $\gamma$  et la formation du granulome.

Dans un modèle murin de souris BALB/c infectées par *L. donovani*, une analyse histopathologique a montré que le nombre de granulomes hépatiques s'accroît jusqu'à la 8<sup>e</sup> semaine puis décroît.

Pendant les quatre premières semaines après infection, on observe des petits foyers inflammatoires regroupant quelques cellules macrophagiques sans véritable organisation associées à un parasitisme élevé. Puis apparaissent progressivement jusqu'à la 8<sup>e</sup> semaine, des granulomes épithélioïdesgiganto-cellulaires formés d'un infiltrat de cellules mononuclées (monocytes, lymphocytes T CD4+ et CD8+) et d'histiocytes encerclant un amas de cellules de Kupffer, fusionnées et parasitées.

On observe des dépôts de collagène au niveau de certains granulomes et on ne retrouve pas de nécrose. A partir de la 8<sup>e</sup> semaine, 70 % des granulomes présentent cet aspect épithélioïdesgiganto-cellulaire et une diminution du nombre de parasites intracellulaires est notée.

Dans un modèle similaire, Murray et al. ont démontré que le foie participe au contrôle de la multiplication parasitaire puisque plus de 80 % des

leishmanies intra-hépatiques sont éliminées 8 semaines après l'infection. Toutefois, la persistance au-delà d'un an de formes amastigotes intracellulaires à l'état quiescent est observée chez les souris BALB/C au sein de granulomes hépatiques, traduisant un processus d'évasion à la fonction d'élimination des parasites par le granulome.

Outre le granulome efficace, un large spectre de réponses granulomateuse a été observé en faisant varier les conditions expérimentales : du granulome de structure normale incapable d'activités leishmanicides (granulome inefficace), au granulome hypertrophié avec lyse parasitaire accrue jusqu'à la présence d'une activité leishmanicides en l'absence de structure tissulaire spécifique (granulome invisible). Ces données sont récapitulées dans le tableau III.

**Tableau III.** – Relations entre la structure et la fonction du granulome hépatique dans les leishmanioses viscérales expérimentales, d'après Murray [28].

*Tissue granuloma structure-function in experimental visceral leishmaniasis.*

Structure du granulome	Fonction du granulome	Souris et conditions expérimentales
Normale	Normale	Résistance acquise souris BALB/c et C57BL/6
Aucune	Aucune	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Souris athymiques déficientes en lymphocytes T ou déplétées en lymphocytes T CD4+ ou CD8+</li> <li>– Souris traitées par anticorps monoclonaux anti CR-3 ou ICAM-1 KO avec absence d'infiltrat inflammatoire</li> <li>– Souris présentant une réponse Th1 déficiente (IL-12 KO et IFN-gamma KO)</li> <li>– Souris avec réponse Th2 induite (administration d'IL-4 et d'IL-10)</li> <li>– Souris BALB/c et C57BL/6 traitées par TNF-<math>\alpha</math> à forte dose</li> </ul>
Normale	Aucune	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Souris iNOS KO incapables de générer les dérivés du monoxyde d'azote</li> <li>– Souris transgénique IL-10 (Réponse Th1 mais macrophages désactivés)</li> </ul>
Hypertrophique	Majorée	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Souris BALB/c traitées par administration d'IL-2 ou de GM-CSF</li> <li>– Souris BALB/c IL-10 KO ou traitées par anti-récepteur de l'IL-10</li> </ul>
Nocif	Inefficace	– Souris TNF- $\alpha$ KO
Hypertrophique	Normale	– Souris BALB/c traitées par IL-1 ou G-CSF
Normale	Majorée	– Souris BALB/c traitées par IL-12 ou IFN- $\gamma$
Aucune	Normale ou Majorée	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Souris BALB/c à la phase chronique (immunes) infectées par <i>L. donovani</i> depuis 8 à 12 semaines</li> <li>– Souris immunes traitées par cyclosporine A (inhibant l'immunité cellulaire) avant et après réinfection par <i>L. donovani</i></li> </ul>

KO : knockout.

## VII. TRAITEMENT DES LEISHMANIOSES VISCÉRALES

### 1. L'ANTIMOINE PENTAVALENT

Les produits disponibles : L'ion  $Sb^{5+}$  est le principe actif du Glucantime® et du Pentostam®.

a) Modalités du traitement :

Par voie sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse.

b) La posologie :

est de 20 mg/kg/jour de  $Sb^{5+}$  pendant 4 semaines.

c) Avantages et inconvénients :

Traitement conventionnel, peu onéreux par lui-même mais obligeant à une hospitalisation pendant toute sa durée en raison de sa toxicité cardiaque (conduction ventriculaire), rénale et pancréatique.

C'est le traitement de première intention dans les zones d'endémie à faibles revenus. La fréquence de la résistance dans certaines de ces zones est très préoccupante.

d) Les effets secondaires :

Le traitement par le glucantime peut provoquer soit une stibiointolérance, soit une stibiointoxication.

#### ❖ La stibiointolérance

Peut se manifester les premières injections en particulier dans les formes graves (anémie et cachexie) et se traduire par : éruptions cutanées diverses, myalgies, hémorragies, arthralgies, diarrhées, vomissements, hémorragies graves, syndrome bulbaire (toux coqueluchoïde, hyperthermie, tachycardie) allongement du segment QT et/ou inversion de l'onde T à l'ECG pouvant exceptionnellement aboutir à des arythmies graves ou des insuffisances cardiaques

A part les myalgies et les arthralgies (symptômes modérés, qui sont soulagés par le paracétamol) les autres manifestations doivent imposer l'arrêt immédiat du traitement. Car la mort est possible.

#### ❖ Stibiointoxication

Elle est plus tardive, survenant en fin de traitement et même après arrêt. Elle relève d'une posologie excessive. A la symptomatologie précédente, il faut ajouter les complications rénales : atteinte tubulaire ou glomérulaires, cardiaques, myocardites, hépatiques et polynévrites.

L'expérience clinique a montré que les effets secondaires mineurs sont fréquents, les effets secondaires modérés sont peu fréquents et **les effets secondaires graves sont très rares.**

e) Contre indications :

Il n'existe aucune contre-indication absolue au traitement par l'antimoine pentavalent, auquel même des sujets gravement atteints réagissent. La grossesse n'est pas une contre indication. En cas de pathologie cardiaque, rénale ou hépatique sous jacente, il faut surveiller autant que possible le patient en cours de traitement et envisager un médicament de 2° intention. (réf. : guide de la leishmaniose OMS 1996). il est conseillé d'administrer le traitement en intra hospitalier.

## **2 .L'AMPHOTÉRICINE B (DÉSOXYCHOLATE)**

C'est la Fungizone®, administrée en perfusions lentes souvent mal tolérées de 0,6 à 1 mg/kg un jour sur deux pendant 3 à 4 semaines. Bien que toxique pour la fonction rénale, du fait de son prix abordable, c'est l'une des solutions au problème de la stibiorésistance.

## **3 .L'AMPHOTÉRICINE B (FORMULATIONS LIPIDIQUES)**

La forme liposomale est la plus utilisée (Ambisome®). Un des protocoles proposé est d'une perfusion quotidienne de 4 mg/kg pendant 5 jours et le 10ème jour. La tolérance, notamment rénale, est incomparablement meilleure que celle du désoxycholate.

En Europe la moindre durée d'hospitalisation compense le prix très élevé du médicament ; cela tend à devenir le traitement de première intention.

## **4 .LA MILTÉFOSINE**

C'est le premier antileishmanien actif par voie orale (2,5 mg/kg pendant 28 jours). Son autorisation de mise sur le marché est effective en Inde (Impavido®). C'est une autre solution à la stibiorésistance mais la molécule est abortive et tératogène.

## **5 .LES AUTRES ANTILEISHMANIENS**

Parmi eux est actuellement évaluée la paromomycine (aminosidine) en association avec les antimoniés.

## 6. LA SPLENOCTOMIE

Elle est d'indication exceptionnelle, son risque est une infection suraiguë mortelle. Elle a 2 indications

- Les hypersplénismes graves avec thrombopénies sévères persistantes malgré le traitement de 1° et 2° intention. il ne se voit que dans les formes de LV avec énorme rate vues tardivement.
- La résistance au traitement spécifique (de 1° puis de 2° intention) due à la séquestration splénique des parasites dans des gîtes peu accessibles aux médicaments, gîtes à partir desquels se produisent des réensemencements.

**Tableau IV.** – Principaux protocoles thérapeutiques de la leishmaniose viscérale recommandés par l'OMS pour le sujet immunocompétent, d'après Gradoni et al. [32].  
*Therapeutic approaches for mediterranean visceral leishmaniasis.*

Médicaments	Protocoles
Antimoniés pentavalents organiques (Glucantime® ou Pentostam®)	20 mg d'antimoine pentavalent/kg/j pendant 20-28 jours (soit 60 mg/kg/j de Glucantime®, seul dérivé disponible en France)
Amphotéricine B liposomale (AmBisome®)	3 mg/kg/j les jours 0, 1, 2, 3, 4 et 10 (dose totale = 18 mg/kg/j)
Aminosidine [= paromomycine] <sup>a</sup>	12-16 mg/kg/j pendant 14-63 jours <sup>a</sup>
Antimoine pentavalent (Glucantime® ou Pentostam®) + Allopurinol <sup>b</sup>	20 mg d'antimoine pentavalent/kg/j + 15 mg/kg/j d'allopurinol pendant 20-28 jours

<sup>a</sup> non commercialisée en France et protocole non défini de manière consensuelle. <sup>b</sup> protocole peu utilisé en France.

## 7. EVALUATION DE LA THÉRAPEUTIQUE

### A) En l'absence de traitement :

La mort est pratiquement constante (85 % des cas) et survient en quelques mois à un an voire deux dans un état de cachexie (semblable au kwashiorkor ou à la kwashiorkor marastique) .Elle est souvent précipitée par une infection intercurrente, une hémorragie, un paludisme, ou une diarrhée infectieuse.

## **B) En cas de traitement :**

### **a) Guérison :**

La fièvre et les marqueurs de l'inflammation cèdent en quelques jours. La normalisation des lignées sanguines et du volume de la rate est plus tardive. L'intra-dermo-réaction à la leishmanine (non disponible en France), négative pendant la phase clinique, ne se positive qu'après plusieurs mois.

### **b) La résistance primaire**

Elle est rare (2 à 8 % des cas) elle est définie par l'absence d'amélioration après une cure de 30 jours de traitement par le glucantime (bien que certains auteurs ne la définissent qu'au bout de 3 cures) Elle impose le recours au traitement de 2° intention voie à la splénomégalie. , qui n'évite pas toujours l'issue fatale.

## **C) Après guérison de la maladie**

### **a) La rechute**

Est rare si le traitement a été correcte elle s'observe en général dans les 6 mois qui suivent traitement mais parfois jusqu'à 2 ans. Elle sera traitée de la même manière que la situation de non réponse à la 1° cure de 30 jours de glucantime d'un 1° épisode (voir traitement).

### **b) La Leishmaniose cutanée post Kala Azar.**

Peut se voir si tous les parasites n'ont pas été éradiqués par le traitement .Elle peut survenir quelques semaines ou mois après la guérison de la LV.

Se voit surtout dans le Kala azar indien et Est africain

## **VII. PROPHYLAXIE :**

S'adresse aux réservoirs des virus, aux vecteurs et aux sujets réceptifs.

### **A) le réservoir de virus :**

a- réservoir primaire : animaux sauvages : rongeurs, canidés ; impossible à atteindre.

b- réservoir secondaire : abattage des chiens malades ou errants, vaccination (des autres chiens) à l'étude.

### **B) les vecteurs :**

- Suppression des sites
- Urbanisation bien conduite
- Usage d'insecticides (discutés car toxiques).

**C) la protection des sujets réceptifs :**

- Plébotomaires a mailles serrées
- Produits répulsifs.
- Isolement du chien dans un endroit protégé en fin de journée et durant la nuit pendant toute la saison : mesure efficace de prévention de la leishmaniose.

Les tentatives de vaccinations du chien ont été très décevantes.

## *Partie pratique*

### **A. Etude épidémiologique :**

#### **I. Objectifs :**

L'objectif de notre étude était :

D'étudier le profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif de l'atteinte hépatique au cours du kala azar chez l'enfant.

#### **II. Matériels et méthodes :**

**Type de l'étude :** c'est une étude rétrospective analytique.

**Durée de l'étude :** cinq années s'étalant du début Janvier 2007 au 31 Janvier 2012.

**Lieu d'étude :** Service de Pédiatrie Générale de l'E H S « Hôpital Mère - Enfant » de Tlemcen.

**La population cible :** tous les enfants admis au service de Pédiatrie Générale de l'E H S « Hôpital Mère - Enfant » de Tlemcen pour leishmaniose viscérale.

#### **Recueil des données :**

Les données ont été recueillies à partir des fiches standardisées des dossiers médicaux des enfants qui ont été hospitalisés au **service de Pédiatrie Générale de l'EHS «Hôpital Mère-Enfant » de Tlemcen** depuis le 01 Janvier 2007 au 31 Janvier 2012 dont les résultats ont été analysés en fonction :

- De sexe
- L'âge
- Le motif de consultation
- Les signes cliniques
- L'atteinte hépatique clinique et biologique au cours de kala azar
- L'efficacité de traitement

### III. Résultats :

#### 1) Selon le sexe

Le sexe	L'effectif	Le pourcentage
Garçon	13	62%
Fille	08	38%
Total	21	100%

#### 2) L'incidence d'HPM en fonction des années

Année	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Nombre	03 20%	01 07%	04 27%	03 20%	03 20%	01 07%

#### 3) Selon l'âge

Age / nombre	Nombre	%
Moins de 01 an	07	33%
01an-03ans	11	53%
03ans-06ans	02	10%
06ans-09ans	01	05%
Total	21	100%

#### 4) Selon le motif de consultation

Motif de consultation	Effectif	Pourcentage
Fièvre	17	81%
Anémie	02	10%
SPM	17	81%
HPM	08	38%
Pancytopenie	04	19%
Sd hémorragique	01	05%

#### 5) Selon les signes cliniques et le sexe

Sexe / S.C	Triade(T°+SPM+Anémie)	Triade+Syndrome hémorragique	Triade+HPM
Garçon	06 27%	00 00%	06 27%
Fille	06 27%	01 05%	03 16%
Total	12 54%	01 05%	09 43%

### 6) La fréquence de l'atteinte clinique et biologique en fonction de sexe

Sexe/atteinte clinique, biologique	FH+, TGO+, TGP+	FH nl, TGO+, TGP+	FH+, TGO, TGP nl	FH nl, TGO nl, TGP nl
<b>Garçon</b>	04 19%	03 14%	02 10%	02 10%
<b>File</b>	03 14%	04 19%	00 0%	03 14%
<b>Total</b>	07 33%	07 33%	02 10%	05 24%
		76%		24%

### 7) Le moyen des transaminases dans l'atteinte hépatique

Sexe/transaminase	TGO (ASAT)	TGP (ALAT)
<b>Garçon</b>	98,7 u/l	80,95u/l
<b>File</b>	70,25u/l	64,97u/l

### 8) L'efficacité de traitement

Evolution	Effectif	Pourcentage
<b>Guérison</b>	18	86%
<b>Rechute</b>	01	05%
<b>Décès</b>	02	09%

## VI. Analyse et discussion :

- ✦ La plus part des enfants hospitaliser au service de Pédiatrie EHS de Tlemcen ont été de sexe masculin
- ✦ Le pic d'HPM dans notre étude a été enregistré en 2009 ; 27% des cas et qui reste toujours inférieur a celle qui a été enregistré en France (50 à 65% des cas représente une hépatomégalie).
- ✦ Le nombre des cas de l'atteinte hépatique au cours de kala azar à Tlemcen connait une nette diminution ces dernières années et cette diminution peut être en rapport avec l'efficacité des mesures et des moyens préventifs utilisés.

- ✦ L'âge moyen de découverte de leishmaniose viscéral dans notre étude était entre 01 an et 03 ans puis en 2ème place l'âge de 01 an, ce qui montre un abaissement très important de l'âge d'apparition de leishmaniose viscéral chez l'enfant.
- ✦ L'étude des cas selon le motif de consultation montre que la plus part des cas à Tlemcen consulte pour : une fièvre à long cours (+ de 15 jours) ; une splénomégalie (stade 3,4) et l'hépatomégalie en 3ème place.
- ✦ Le mode de début de la maladie était représenté par la triade : fièvre à long cours ; splénomégalie ; anémie dans 54% avec une égalité de sexe (27%) mais la présence de l'atteinte hépatique qui était l'objectif de notre thème représente 43% atteignant beaucoup plus les garçons que les filles.
- ✦ 76% des cas présente une atteinte hépatique au cours de leishmaniose viscérale que ce soit clinique 10% ou biologique 33% ou clinique et biologique 33%.
- ✦ Les perturbations biologiques des transaminases étaient plus importantes chez les garçons que les filles.
- ✦ Le traitement recommandé depuis 2006 une posologie de 20mg/kg d'antimoniote pentavalent 1 IM/jour pendant 1 mois montre une grande efficacité 86% des guérisons par rapport 09% des décès avec un pourcentage de rechute de 05%.

## Etude de cas

Il s'agit de l'enfant M.M, âgé de 03 ans ½, originaire et demeurant à Tlemcen, issu de parents jeunes, non consanguins, hospitalisé le 23/04/2011 pour la prise en charge d'une fièvre à long cours, splénomégalie, hépatomégalie.

Né par voie basse, Apgar 10 /10 avec un poids de naissance 03 kg 700

Vaccination correcte jusqu'à ce jour.

Bon développement psychomoteur.

L'examen clinique objectivant :

- ✓ Une pâleur cutaneo -muqueux
- ✓ Une splénomégalie stade II
- ✓ Une hépatomégalie avec notion d'arthralgie

Le reste de l'examen clinique est sans particularités.

Les examens complémentaires demandés :

- ✓ NFS : une Présence pancytopenie
  - Hb : 7,2 g/dl
  - VGM : 51 fl
  - TCMH : 15,3 pg
  - GB : 3,09
  - PL : 168
- ✓ TP : 73,1%
- ✓ CRP : 25,8
- ✓ Les transaminases :
  - TGO (ASAT) : 56 UI/L
  - TGP (ALAT) : 41 UI/L
- ✓ L'échographie abdomino -pelvien :

D'une hépatomégalie, splénomégalie (stade II) homogène et des adénopathies profondes en région épigastrique.

Devant cette triade :

Fièvre, pâleur, splénomégalie, on a suspecté la leishmaniose viscérale, un examen de confirmation a été demandé :

- ✓ la cytologie hématologique qui revenant en faveur de la leishmaniose viscérale.

L'enfant a été bénéficié d'un traitement par le Glucantime à raison de 20 mg/kg /j pendant 45 jours.

Le malade est sorti en bon état général, apyrétique avec persistance de la splénomégalie (stade II) et l'hépatomégalie.

L'enfant a été réhospitalisé le 05/10/2011 pour une rechute de la leishmaniose viscérale (fièvre à 39,5°C, pâleur ; splénomégalie (stade III), hépatomégalie) ; une deuxième cure de Glucantime a été entamé pendant 15 jours mais sans résultats avec début des signes de stibio-intolérance fait des pétéchies.

Vue la rechute ; l'enfant a été mis sous Amphotéricine B à raison de 0,5mg/kg/j en IVL en 08 heures 1jr/2 (40 dose-dose cumulée 20mg/kg).

### **Au total**

L'enfant M.M présente une rechute précoce de la leishmaniose viscérale dans les six mois qui suivre le traitement par le Glucantime pendant 45 jours ; une deuxième cure a été entamé mais sans aucune amélioration, donc ; on conclue que l'enfant M.M présente une résistance réfractaire au Glucantime.

Un traitement par l'Amphotéricine B a été prescrit qui améliore l'état clinique (l'enfant devient apyrétique avec régression de la splénomégalie stade II) et biologique (bi cytopénie) mais une l'hépatomégalie qui persiste toujours et qui dépasse la ligne médiane .

Enfin, après l'investigation de cette hépatomégalie persistante (ponction biopsie de foie) ; on a retrouvé que l'enfant présente une complication rare de leishmaniose viscérale : l'hépatite granulomateuse leishmanienne.

## **VI. Conclusion :**

L'Algérie connaît ces dernières années une augmentation remarquable de l'incidence annuelle des formes cliniques de la leishmaniose. Cette extension est de plus en plus importante à travers tout le pays.

Notre étude a été effectuée au service de Pédiatrie (EHS de Tlemcen) qui montre que la wilaya de Tlemcen est une région endémique par le kala azar.

L'examen direct représente un remarquable outil pour le diagnostic, mais il reste lié à certaines contraintes, d'où l'utilité d'un éventuel diagnostic complémentaire (sérologie, cytologie médullaire).

Et malgré l'efficacité de traitement, il est impératif de prendre en considération certaines mesures, à savoir :

- ✓ Le dépistage et le traitement des personnes malades.
- ✓ La lutte contre les réservoirs du parasite par l'abattage des chiens errants en zone d'endémie, et par le contrôle des rongeurs.
- ✓ La lutte contre les phlébotomes par :
  - Les aspersion intradomiciliaires d'insecticide à effet rémanent dans les étables, les bergeries, les volaillers, les chenils, les caves...
  - L'élimination des gîtes larvaires (déchets et ordures, etc...).
- ✓ Les moustiquaires habituelles laissent passer les phlébotomes compte tenu de leur petite taille. Les mailles doivent donc être serrées et doivent être imprégnées de pyréthrinoïdes rémanents pour assurer une bonne protection.
- ✓ Eviter de se promener à la tombée du jour en bordure des bois.

## *Bibliographie :*

[http://fr.wikipedia.org/wiki/Leishmaniose\\_vis%C3%A9rale](http://fr.wikipedia.org/wiki/Leishmaniose_vis%C3%A9rale)

<http://www.em-consulte.com/article/129976/place-du-foie-dans-la-leishmaniose-viscerale>

<http://bu.umc.edu.dz/theses/biologie/DJE4726.pdf>

<http://www.google.fr/search?um=1&hl=fr&biw=1680&bih=820&tbn=isch&btnG=&q=William%20Boog%20Leishman>

<http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/generalite/site/html/cours.pdf>

Cours de pédiatrie 2006 ; Pr.Massen.Z Chef de service de Pédiatrie Générale EHS (Mère-Enfant de Tlemcen).