

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



Année 2010

Thèse N° 094/10

LA LEISHMANIOSE VISCERALE DE L'ADULTE **(Etude de 18 observation en médecine interne)**

THESE
PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 13/05/2010

PAR
M. BEN GHAZI ABDELKADER
Né le 09 Mars 1983 à Goulmima

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Leishmaniose - Leishmania infantum - Aplasie médullaire - Kala Azar
Splénomégalie - Pancytopénie - Antimoine de Glugantime

JURY

M. HIDA MOUSTAPHA.....	PRESIDENT
Professeur de Pédiatrie	
M. BONO WAFAA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. CHAOUKI SANA.....	JUGE
Professeur agrégé de Pédiatrie	

SOMMAIRE

INTRODUCTION	5
PAPELL PARASITOLOGIQUE.....	8
1. L'agent pathogène.....	9
1.1 Taxonomie du parasite	9
1.2 Morphologie et structure cellulaire	9
1.2.1 Forme promastigote	10
1.2.2 Forme amastigote.....	11
1.3 Culture	12
2. Les vecteurs	13
2.1 Le phlébotome.....	13
2.2 Les autres vecteurs	14
3 Réservoirs du parasite.....	14
4. Cycle de vie et pouvoir pathogène.....	15
5. Modes de transmission	17
5.1 Transmission vectorielle.....	17
5.2 Autres modes	17
6. Immunologie	18
6.1 Immunité humorale.....	18
6.2 Immunité cellulaire	18
6.3 Auto-immunité.....	19
6.4 Effets de salive de phlébotome sur l'immunité.....	19
MATERIEL ET METHODES	20
I. Objectifs.....	21
II. Méthodes	21
III. Résultats.....	22
1. Fréquence	22
2. Répartition mensuelle et saisonnière.....	24
2.1 Répartition mensuelle.....	24
2.2 Répartition saisonnière	25
3. Répartition selon l'âge.....	25
4. Répartition selon le sexe	26
5. Répartition géographique	26
6. Etude clinique	27
6.1 Circonstances de découverte.....	27

6.2 Données de l'examen clinique.....	27
7. Données biologique.....	29
7.1 Examens d'orientation	29
7.1.1 Syndrome hématologique.....	29
7.1.2 Syndrome inflammatoire	31
7.1.2.1 Vitesse de sédimentation.....	31
7.1.2.2 Protidémie.....	31
7.2 Examens de certitudes.....	31
7.2.1 Le myélogramme	31
7.2.2 La sérologie leishmanienne	32
7.2.3 Autres sérologie	32
7.3 Autres bilans	32
7.4 Bilan préthérapeutique.....	33
8. Le traitement.....	33
8.1 Traitement spécifique	33
8.2 Thérapeutique adjuvante	33
9. Evolution.....	34
DISCUSSION ET RECOMMANDATIONS	35
1. Données générales	36
2. Données épidémiologiques	36
2.1 La fréquence	36
2.2 L'âge.....	37
2.3 Le sexe	37
2.4 Répartition saisonnière	38
2.5 Répartition géographique	38
3. Etude clinique	39
3.1 Les antécédents.....	39
3.2 Circonstances de découverte	40
3.3 Données de l'examen clinique	40
4. Données biologiques	45
4.1 Examens d'orientation.....	45
4.1.1 Syndrome hématologique	45
4.1.2 Syndrome inflammatoire	45
4.2 Examens de certitudes.....	46
4.2.1 Le myélogramme	46

4.2.2 La sérologie	47
5. Particularités thérapeutiques	51
5.1 Traitement curatif.....	51
5.1.1 Les dérivés pentavalents de l'antimoine	51
5.1.2 Les diamidines.....	54
5.1.3 L'Amphotéricine B.....	55
5.1.4 Autres moyens thérapeutiques.....	58
5.2 Traitement symptomatique.....	60
6. Prophylaxie.....	60
6.1 Prophylaxie individuelle.....	60
6.2 Prophylaxie collective	61
6.2.1 Elimination des réservoirs	61
6.2.2 Lutte contre les vecteurs	62
6.3 Vaccination	64
6.3.1 Stratégie de vaccination anti-leishmanienne.....	64
6.3.2 Perspectives de vaccination.....	64
6.3.2.1 Vaccin de 1ère génération.....	64
6.3.2.2 Vaccins moléculaires ou à sous unités	65
6.3.2.3 Vaccins de 3ème génération.....	65
PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LES LEISHMANIOSES.....	66
Conclusion	68
Résumé	70
Bibliographie	74

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION

La leishmaniose est une zoonose cosmopolite due à des protozoaires flagellés appartenant au type leishmania. Elle est transmise à l'Homme par un vecteur hématophage ; le phlébotome. Elle touche 88 pays, 350 millions de personnes y sont exposées.

Cette parasitose prend plusieurs formes, la plus grave étant la leishmaniose viscérale qui attaque le foie et la rate en donnant des accès irréguliers de fièvre et une perte de poids importante.

L'évolution spontanée sans traitement aboutit généralement à la mort. [1]

Décrite initialement chez l'enfant, la leishmaniose viscérale n'épargne pas l'adulte surtout si un terrain immunodéprimé est associé.

La tendance actuelle à l'extension et à l'augmentation de la fréquence de la maladie en fait un sujet d'actualité qu'il convient de rappeler.

Cette recrudescence rapproche le profil épidémiologique de cette parasitose dans notre pays de ceux déjà rapportés dans d'autres pays méditerranéens. Cette augmentation intéresse principalement des sujets non infectés par le virus de l'immunodéficience humaine mais présentant dans la plupart des cas une pathologie associée. Les manifestations cliniques de la leishmaniose viscérale se caractérisent chez l'adulte, par rapport à la forme infantile, par l'inconstance de certains symptômes majeurs de la maladie comme la fièvre et la splénomégalie, ce qui rend le tableau clinique incomplet et le diagnostic peu évident. Les tests biologiques restent primordiaux pour la confirmation du diagnostic. Certains, bien que non spécifiques, semblent fort contributifs chez l'adulte comme l'hyper gamma globulinémie. Les techniques classiques de la sérologie peuvent par contre être prises à défaut, de faux négatifs peuvent être rencontrés, à cause probablement de l'état d'immunodépression dans lequel étaient certains patients. [2]

Ces formes de l'adulte méritent d'être mieux connues car à la relative rareté de cette affection, s'associent des tableaux cliniques souvent trompeurs, expliquant les difficultés du diagnostic positif.

La Leishmaniose viscérale touche particulièrement le bassin méditerranéen notamment le Maroc où elle est en nette expansion. Cette situation alarmante résulte de l'augmentation de la transmission vectorielle et de l'augmentation du réservoir lié à l'infection par le VIH. [4]

Les antimoniés pentavalents restent les médicaments de première ligne de la leishmaniose viscérale. Mais en présence de souches stibio-résistantes, d'autres molécules ont été mises sur le marché.

La leishmaniose, en particulier la forme viscérale reste un problème de santé publique.

Notre travail consiste en étude rétrospective portant sur les cas de leishmaniose viscérale chez l'adulte, colligés au service de médecine interne au CHU HASSAN II sur une période de 8 ans entre 2003 et 2009, qui a pour objectif l'analyse des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de cette affection, avec une comparaison analytique avec d'autres travaux.

RAPPEL

PARASITOLOGIQUE

II. PARASITOLOGIE

Les leishmanioses sont des maladies provoquées par les protozoaires du genre *Leishmania* appartenant à la famille des trypanosomiades transmis par la piqure d'un insecte vecteur, généralement le phlébotome.

1. L'agent pathogène

Les leishmanies sont des protozoaires flagellés de l'ordre kinétoplastide et de la famille trypanosomiade qui par leur présence dans les cellules du système des phagocytes mononuclées de l'Homme, déterminent diverses leishmanioses. [4]

1.1 Taxonomie du parasite

La taxonomie des leishmanioses a été longtemps basée sur des critères cliniques, épidémiologiques, et biogéographiques. Dans ces dernières années, l'identification des iso enzymes par électrophorèse a connu une utilisation de plus en plus large et a servi à caractériser les isolats obtenus dans le monde entier.

Chaque souche se caractérise par un profil enzymatique c'est-à-dire par la liste de ses électomorphes. Les différents électomorphes de la même activité iso enzymatique (catalytique) peuvent être codés par un ou plusieurs gènes.

L'analyse conjointe d'un nombre suffisant de systèmes enzymatiques judicieusement choisis, permet de caractériser chaque souche par ses zymogrammes tant qu'aucune mutation n'intervient.

Les souches et à fortiori les clones possédant les mêmes zymogrammes, sont considérés, comme appartenant à la même unité taxonomique élémentaire.

Le concept de zymodème s'applique précisément à ce type d'unité. [6]

1.2 Morphologie et structure cellulaire

Au cours de son évolution le parasite passe obligatoirement par 2 formes morphologiquement distinctes : une forme promastigote et une forme amastigote.

1.2.1 La forme promastigote

C'est le stade d'évolution, dans le tube digestif du phlébotome, il est mobile et flagellé mesure entre 12 et 16 μm de long et 1,5 à 3,5 de large, le flagelle mesure de 15 à 20 μm , ce stade est subdivisé en quatre sous stades : nectomade, haptomonade, promastigote et metacyclique, cette dernière forme est infectieuse et se trouve dans la cavité buccale de l'insecte.

Le parasite est limité par une membrane unitaire typique doublée du côté interne par une couche de microtubules d'environ 20nm de diamètre à fonction de cytosquelette.

Le kinétoplastide, organe typique des flagelles, est situé à la base du flagelle à une faible distance du corpuscule basal d'où démarre le flagelle.

Sa position relative au noyau sert de critère taxonomique dans le diagnostic différentiel des genres de trypanosomatidies.

De structure mitochondriale, le kinétoplaste est un corpuscule à double paroi dont la partie centrale est occupée par une masse fibrillaire d'acide désoxyribonucléique (DNA).

Le corpuscule basal est situé à la base du flagelle ayant une structure centriolaire classique. Le flagelle, quant à lui, présente le schéma d'organisation classique, avec 9 paires de tubules périphériques et une paire centrale. [7]

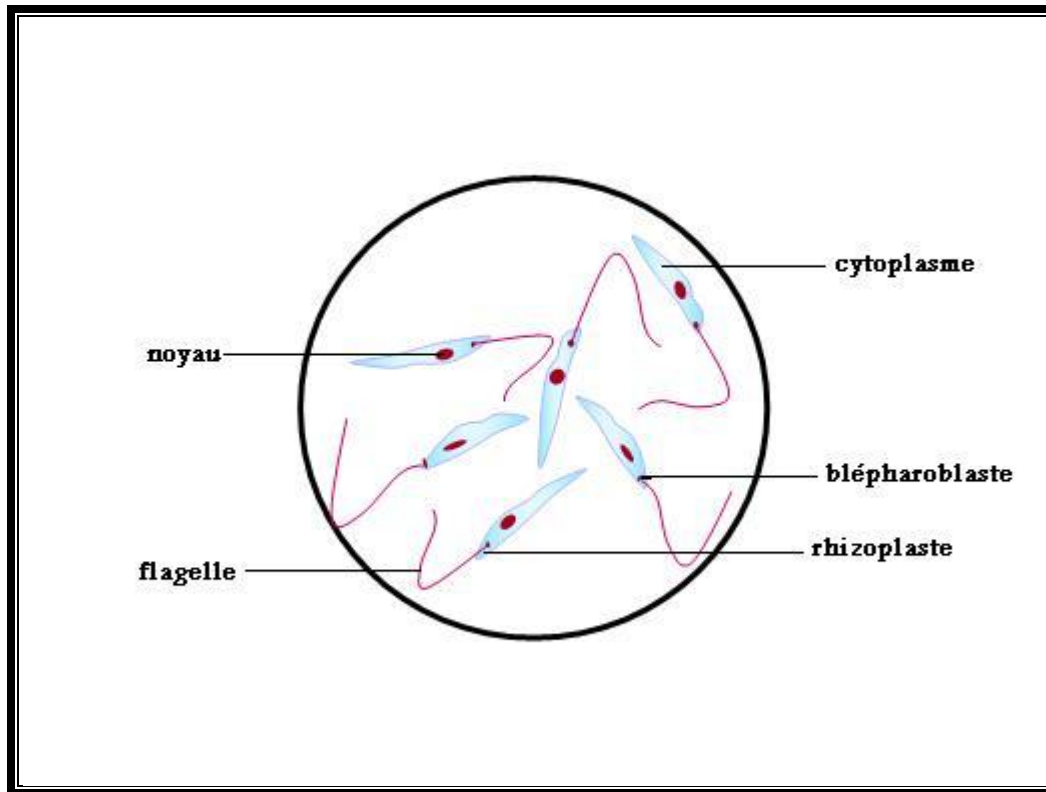


Figure 1 : Forme promastigote [8]

1.2.2 La forme amastigote

Le parasite est ovoïde de 2 à 6 μm de diamètre. Coloré au Giemsa, le noyau et le kinétoplaste prennent une coloration rouge sur un fond bleu du cytoplasme. Le flagelle est réduit à une ébauche apicale antérieure et intra cytoplasmique. Cette forme est endocellulaire, elle colonise les éléments du système réticulo-endothélial de l'hôte vertébré. Elle est encore obtenue, *in vitro*, sur des cultures cellulaires.

Leur multiplication se fait par scissiparité dans la ou les vacuoles parasitophores dans le cytoplasme des macrophages libérés, ils sont phagocytés et évoluent dans d'autres macrophages.

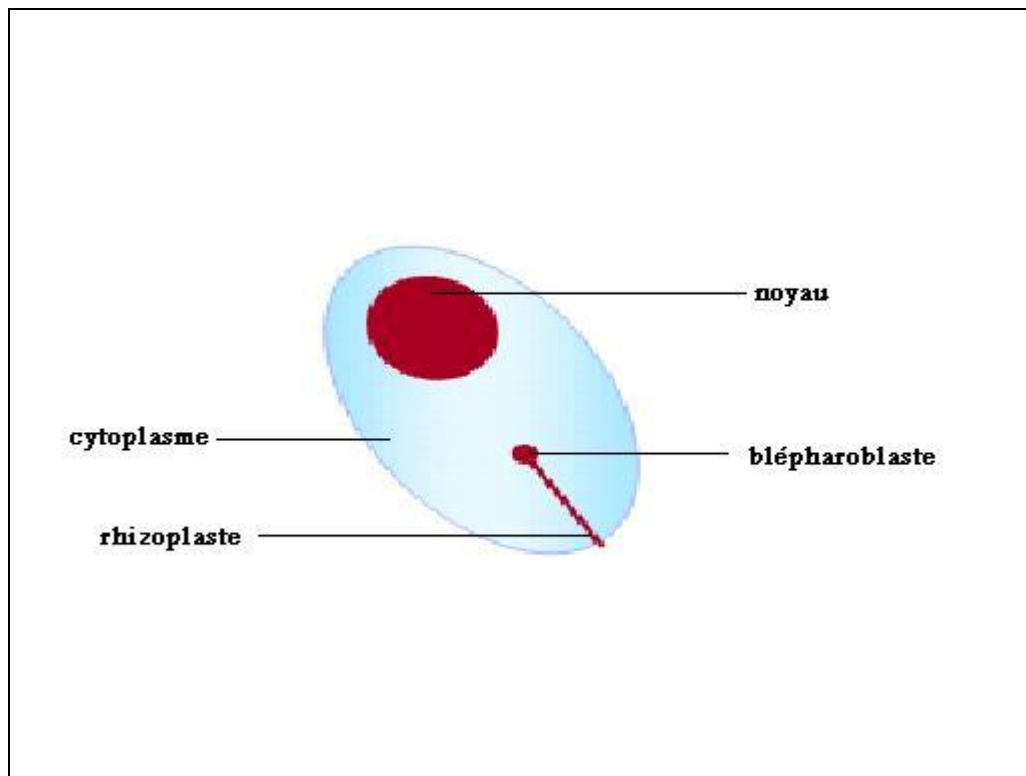


Figure 2 : Forme amastigote [8]

1.3 Culture

Toutes les espèces de *Leishmania* peuvent croître en culture axénique sous leur forme promastigote. Par contre la forme intra cellulaire (l'amastigote) est beaucoup plus difficile à maintenir en conditions axéniques et très peu d'espèces en sont capables.

Le parasite *L. Donovanii Infantum* peut être cultivé en laboratoire de façon axénique sous sa forme amastigote. La stimulation du cycle de vie se réalise par le changement du milieu.

Le milieu SDM-79 (milieu semi défini), avec un Ph de 7,2 permet la croissance de promastigotes ayant atteints la phase stationnaire dans le milieu MAA (milieu pour amastigotes axéniques) à un Ph de 5,5 et les incuber à 37°C : la différenciation en amastigotes se réalise en 4 à 5 jours. [6]

2. Les vecteurs

2.1 Le phlébotome

Le vecteur est un diptère de la tribu des Eunematocerae, de la famille des psychodidae, de la sous des familles des phlebotominae qui contient 600 espèces dont environ 70 constituent des vecteurs confirmés ou soupçonnés des leishmanioses. Dans l'ancien monde, ils appartiennent au genre *phlebotomus* et dans le nouveau monde au genre *Lutzomya*.

Pour les espèces des autres genres, rien ne permet d'affirmer que ce sont des vectrices des leishmanioses (OMS 1984).

Les phlébotomes sont des insectes de 2 à 3 mm de longueur. Ils ont l'aspect de petit papillon de nuit, ils ressemblent aux moustiques dont ils se distinguent par leurs ailes lancéolées dressées et leurs corps velus. Ils sont de couleur pale, en général jaune parfois grisâtre ou brunâtre. La tête est dotée :

Ø de pièces buccales permettant de lacérer les parois vasculaires puis d'absorber le sang accumulé dans le microhémétome ainsi formé (telmophagie).



Figure 3 : Phlébotome [1]

Ø d'une paire d'antennes comportant 16 segments velus portant souvent du 3^{ème} au 15^{ème} des «ascoides» ou épines géniculées plus ou moins transparents ;

Ø d'une paire d'yeux généralement gros et sombres.

Le thorax présente :

Ø une partie d'ailes, également velues de forme lancéolée, habituellement relevées chez l'insecte au repos sur la surface ;

Ø trois paires de pattes longues et grêles.

L'abdomen est composé de dix segments dont les trois derniers, modifiés, constituent les organes génitaux. Ceux-ci sont particulièrement développés, sous forme de coxites et de styles chez les mâles.

Les phlébotomes sont présents toute l'année dans les pays tropicaux mais n'apparaissent qu'à la saison chaude, d'où le caractère saisonnier de l'affection. Les larves se développent sur le sol niché dans les terries ou les crevasses des murs. Le passage du stade larvaire au stade adulte nécessite un mois environ. Les phlébotomes adultes sont actifs à la tombée de la nuit, leur vol est silencieux, seule la femelle est hématophage, sa pique est douloureuse et ne laisse généralement pas de trace.

Dans chaque foyer géographique existe une ou plusieurs espèces de phlébotomes adaptés aux caractères écologiques de la région. Leur répartition est liée à l'altitude, en fonction de certaines essences d'arbres.

Au Maroc, il ya deux genres : phlebotomus et sergentomiya.

2.2 Autres vecteurs

Parmi les autres vecteurs, on trouve la tique des chiens qui est fortement suspectée, mais seul le phlébotome permet une évolution des leishmanies.

3. Réservoirs du parasite

La leishmaniose est une anthroponose dont l'apparition saisonnière est en rapport avec l'activité des vecteurs ce qui montre également qu'il doit exister un

réservoir du parasite sur lequel s'infecte l'insecte avant de contaminer l'homme sain.

D'après GARNHAM [6], il existe trois foyers :

Ø Foyers primaires : Africain, Sud Américain et Asie centrale dans lesquels les animaux sauvages jouent le rôle de réservoir de base (renard, chacal et rongeurs sauvages).

Ø Foyers secondaires : Foyers méditerranéen, chinois et sud américain. Dans ces foyers la maladie est une anthroponose dont le réservoir sauvage est le chien, l'Homme n'étant atteint qu'accidentellement.

Ø Foyers tertiaires : l'Inde et le Soudan sont le siège de véritables épidémies interhumaines. L'homme constitue le principal réservoir et les vecteurs sont purement anthropophiles.

Au Maroc, la leishmaniose viscérale se focalise dans le nord du pays et elle est due à *L. Infantum* dont le principal vecteur est le *phlebotomus perniciosus* et le chien en est le réservoir.

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

4. Cycle de vie et pouvoir pathogène

C'est un cycle dimorphique nécessitant deux hôtes : phlébotome et mammifère. Après que le phlébotome infecté pique un hôte mammifère, il salive au site de piqûre et régurgite la forme promastigote du parasite, qui infecte un phagocyte et se transforme en amastigote qui se multiplie par une fission dans les phagolysosomes, le phagocyte se lyse et libère ces parasites qui vont être phagocytés par des cellules avoisinantes où le processus se poursuit.

Le cycle est achevé lorsqu'un phlébotome pique au site d'infection et aspire les phagocytes infectées, puis il y a une différenciation en promastigotes dans le tube digestif après 12 à 18 heures aux stades pro cycliques puis le stade des nectomonades après 4 jours.

Au 7^{ème} jour, le parasite migre vers la partie antérieure de l'intestin médian et se transforme en haptomonade et en promastigotes métacyclique qui sont infectieux pour les mammifères puis il y a migration vers l'œsophage, le pharynx et le proboscis.

Les leishmanies ont une affinité particulière pour le système réticulo-endothélial superficiel (histiocyte de la peau, monocyte, endothélium vasculaire) et profond (rate, ganglions, moelle osseuse, foie, rein, poumons et intestins) avec comme conséquence une hyperplasie réticulaire chez un hôte vertébré.

La leishmaniose est actuellement considérée comme le modèle des infections à germes intracellulaires. L'infection induit chez l'hôte des réponses immunitaires humorales et cellulaires.

Les caractères immunologiques consistent en une suppression spécifique et transitoire de l'immunité cellulaire contre les antigènes leishmaniens et une hyperproduction d'immunoglobulines poly clonales non spécifiques ayant ou non une activité anticorps détectable.

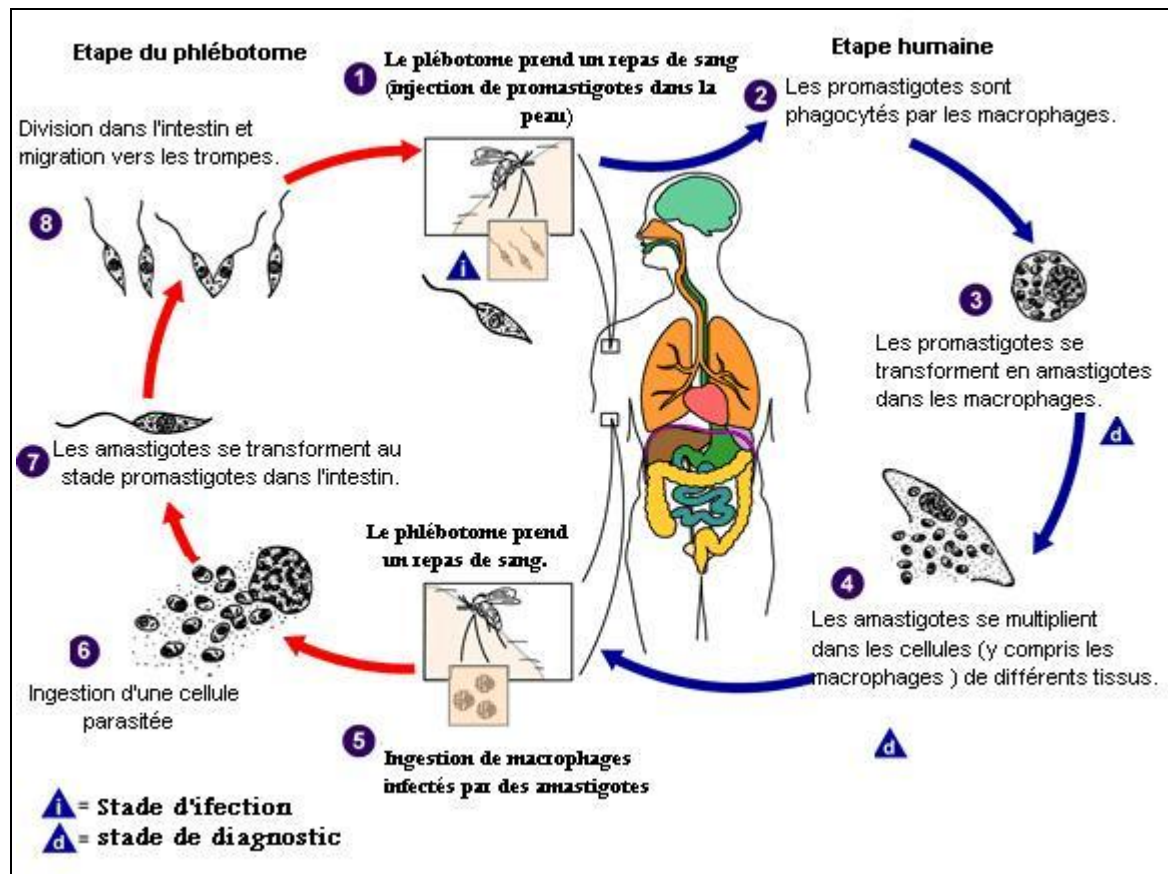


Figure 4 : cycle de vie des leishmanies [5]

5. Modes de transmission

5.1 La transmission vectorielle

Le parasite ingéré se multiplie activement dans l'intestin de l'insecte pendant 7 à 8 jours. C'est par régurgitation au moment de la piqûre des phlébotomes que les leishmanies sont transmises à l'Homme ou autres animaux.

Une transmission par écrasement de l'insecte sur la peau est possible, mais elle très improbable à distance par l'eau, le lait de chèvre, les objets souillés en raison de la fragilité du parasite.

5.2 Autres modes

Des auteurs rapportent des transmissions interhumaines directes exceptionnelles par voie digestive, muqueuse ou cutanée mais surtout vénérienne ou transfusionnelle.

Une transmission transplacentaire a été décrite, mais la transmission mère enfant est peu claire.

6. Immunologie

6.1 Immunité humorale

La présence des parasites à l'intérieur des macrophages soustrait les amastigotes à l'action des facteurs sériques spécifiques (anticorps) ou non spécifiques (complément). L'activation du complément permet la formation des complexes immuns circulants faisant intervenir les Immunoglobulines : IgA, IgG et IgM. Ces anticorps ne sont pas très importants dans la défense contre le Kala-azar, car les formes à sérologie négative en IFI ne sont pas plus graves que celles où l'on détecte des anticorps.

6.2 Immunité cellulaire

La dépression des réponses immunes spécifiques particulièrement l'incapacité des cellules T à profiter surtout des T- helper (TCD4), produisant l'interféron gamma, peut aboutir à un abaissement du rapport CD4/CD8 en dehors de toute infection HIV (QOZAN et COLL)

Le phénomène d'hypersensibilité cutanée de type retardée (réaction de MONTENEGRO) est habituel dans la leishmaniose indienne et africaine, alors qu'il est régulier dans le Kala-azar méditerranéen (RANQUE et QUILICI).

Des études expérimentales sur des animaux ont montré que les lymphocytes T et les macrophages sont le pilier de l'immunité anti leishmanienne.

L'immunité non spécifique réapparaît dans les 6 semaines suivant la guérison après un traitement, cependant l'immunité cellulaire spécifique se restaure lentement (12mois), la guérison par l'immunité à la réinfestation au moins contre le parasite homologue (*L.Donovani*), mais les récives d'une réinfection peuvent se rencontrer, c'est le cas particulier de leishmaniose dermique post Kala-azar.

6.3 Auto immunité

La LV s'accompagne d'un accroissement important des immunoglobulines dont certaines sont dotées d'une spécificité contre certains antigènes autologues, ainsi plusieurs auto anticorps ont été mis en évidence tels que les anticorps anti nucléaires, anti DNA dénatures, anti muscle strié, anti muscle lisse, anti leucocytes, anti plaquettes et anti érythrocytaires. La technique d'immunodiffusion, le latex et le rhumatest ont permis de détecter des anti immunoglobulines. Une cryoglobulinémie s'observe également.

6.4 Effets de la salive du phlébotome sur l'immunité

La salive des phlébotomes contient des substances pharmacologiques douées de propriétés physiopathologiques larges, elles interviennent dans les phénomènes de coagulation lors de la piqure et dépriment l'immunité locale par inhibition de la production d'interféron gamma et de dérivés nitrogènes par le macrophages, elle inhibe aussi la prolifération cellulaire et la présentation des antigènes par le macrophage, elle contient des protéines douées d'une forte immunogénicité entraînant une forte réponse en anticorps . [6]

MATERIEL ET METHODES

I.OBJECTIFS :

Le but de notre travail est d'effectuer une étude rétrospective sur les cas de leishmaniose viscérale chez l'adulte colligés au sein du service de médecine interne durant la période comprise entre janvier 2003 et décembre 2009.

Nous Déterminerons ainsi le profil épidémiologique de cette entité en précisant les éléments du diagnostic positif. Nous allons ensuite discuter nos résultats en nous reportant aux différentes séries de la littérature. Nous rapporterons également les différents progrès thérapeutiques.

II.METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a concerné 18 observations médicales sur la leishmaniose viscérale chez l'adulte, rapportées au service de médecine interne du CHU HASSAN II de FES en une période de 7 ans, allant de janvier 2003 à décembre 2009.

Les observations ont été sélectionnées à partir de l'étude des dossiers d'hospitalisation.

Diverses données cliniques et para cliniques ont été recueillies et analysées pour chaque sujet étudié selon une fiche d'exploitation (voir annexe 1):

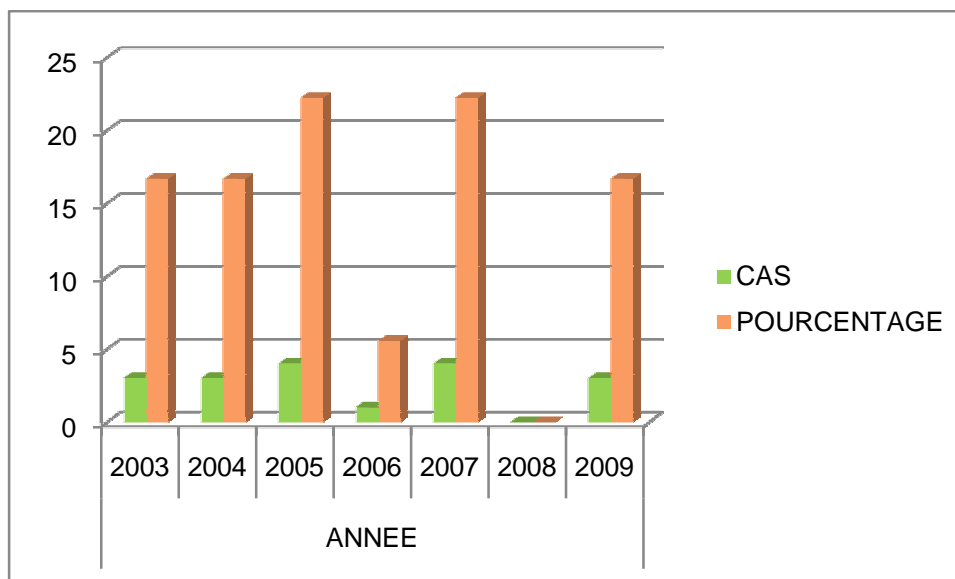
- Les données épidémiologiques (l'âge ; le sexe ; l'origine géographique et les antécédents particuliers.
- L'examen clinique et l'étude des différents appareils.
- L'étude des examens para-cliniques biologiques et radiologiques.
- Les modalités thérapeutiques et le suivi.

III.RESULTATS :

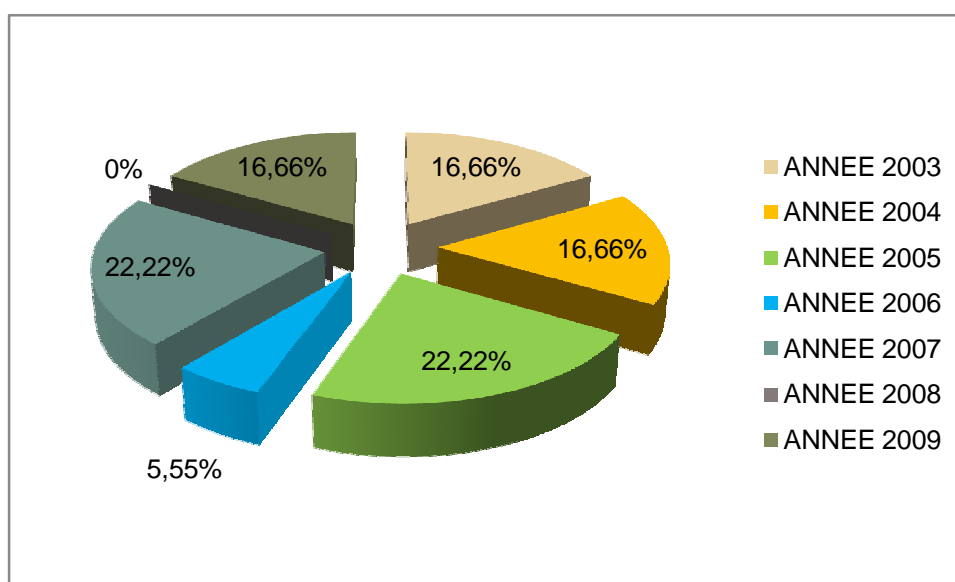
1. Fréquence :

Année	Nombre d'hospitalisations	Nombre de cas	Pourcentage (%)	% annuel par rapport au nombre d'hospitalisation
2003	482	03	16,66%	0,62%
2004	1187	03	16,66%	0,25%
2005	1425	04	22,22%	0,07%
2006	1613	01	5,55%	0,06%
2007	1632	04	22,22%	0,28%
2008	1251	0	0%	0%
2009	1825	03	16,66%	0,16%
Total	6714	18	100%	0,26%

Tableau 1 : incidence hospitalière de la leishmaniose viscérale adulte au CHU HASSAN II FES



Graphique 1 : répartition des LVA selon les années



Graphique 2 : Incidence annuelle de la LVA en pourcentage

La fréquence de la LVA varie, selon les années, entre 0 et 4 cas par an.

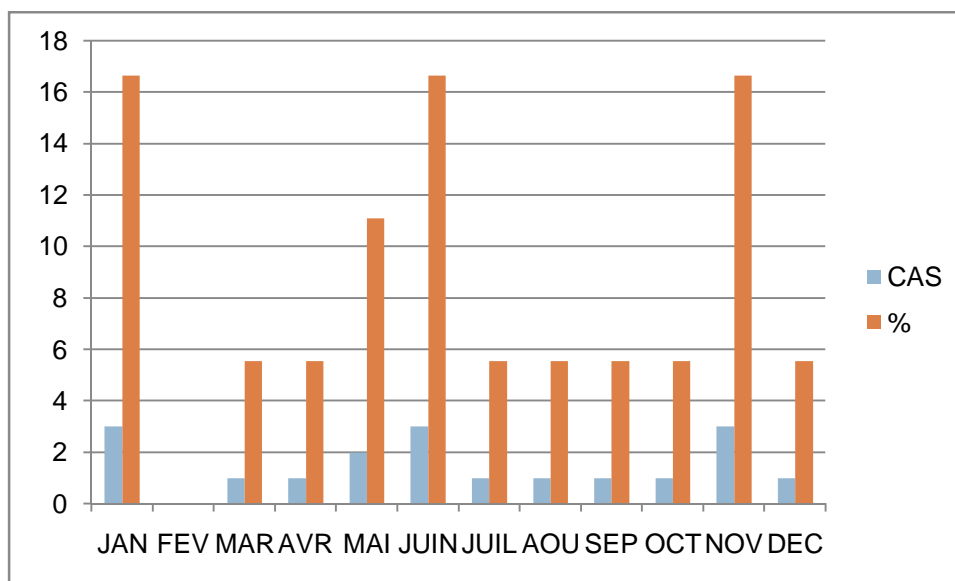
On constate une stagnation à 3 cas en 2003 ,2004 et 2009, avec un pic en 2005 et 2007 (4 cas) et une diminution en 2008 (0 cas).

Le nombre des cas de LVA est faible par rapport à toutes les hospitalisations en médecine interne.

La fréquence globale est de 0,26% avec une incidence annuelle de 2,57 cas.

2. Répartition mensuelle et saisonnière :

2.1 Répartition mensuelle :

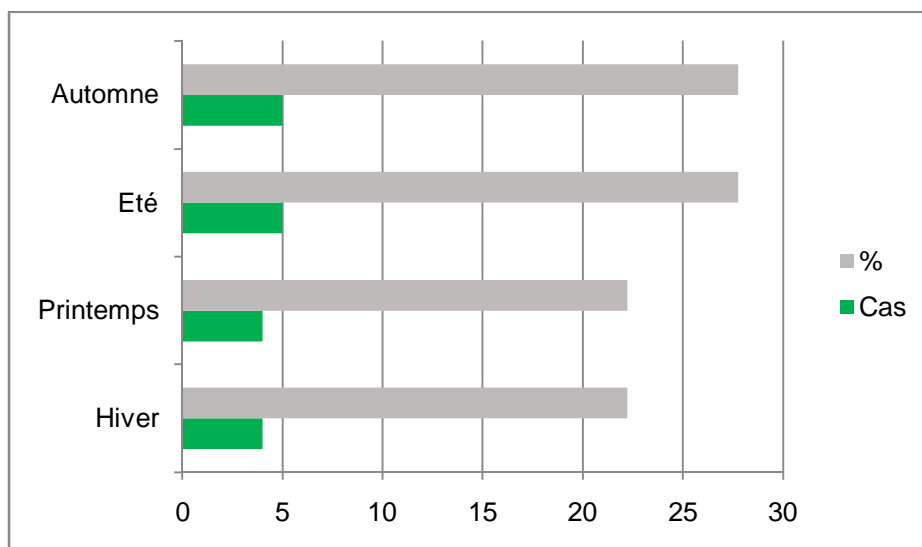


Graphique 3 : Répartition mensuelle

La LVA semble d'allure endémique avec des cas hospitalisés tous les mois sauf février.

On constate une stagnation des cas enregistrés du mois d'Juillet au mois d'Octobre, avec un pic au mois de Janvier, Juin et de Novembre.

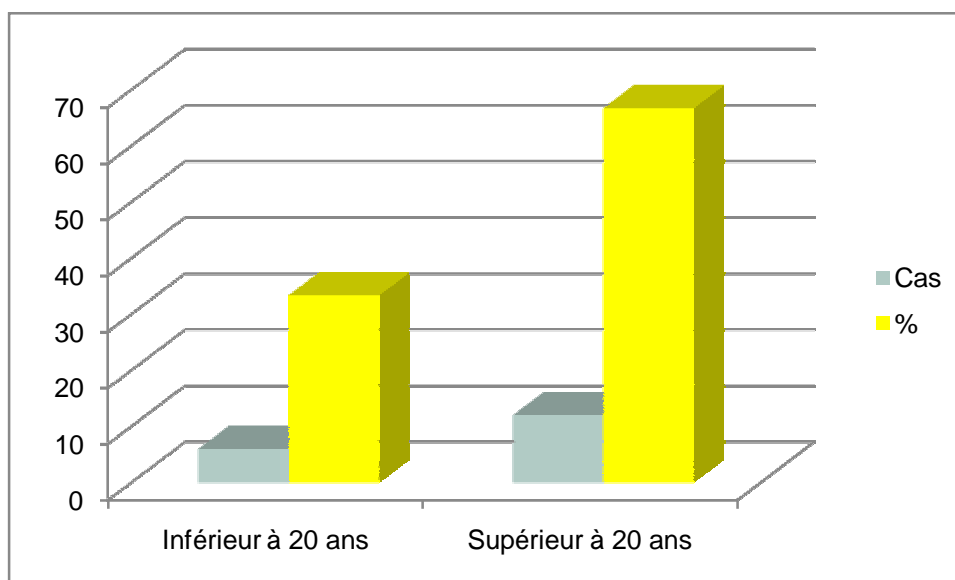
2.2 Répartition saisonnière :



Graphique 4 : Répartition saisonnière

On constate une prédominance en Été et Automne avec 55,54%, suivi par le Printemps et l'Hiver (44,46%).

3. Répartition selon l'âge :

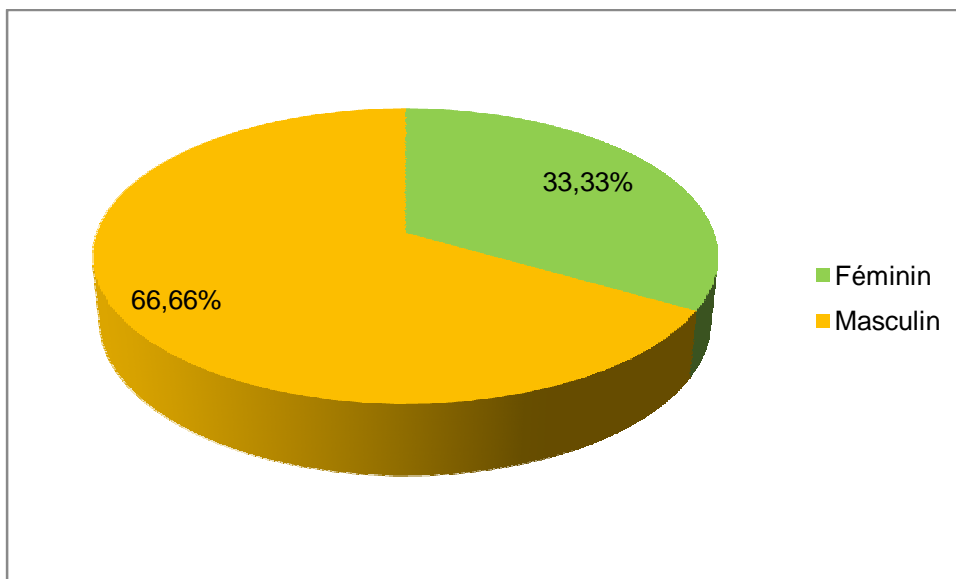


Graphique 5 : Répartition selon l'âge

Dans notre série, l'âge des malades varie entre 14 ans et 65 ans.

On note une nette prédominance de la LVA chez les malades âgés de plus de 20 ans (12cas) soit un pourcentage de 66,66%.

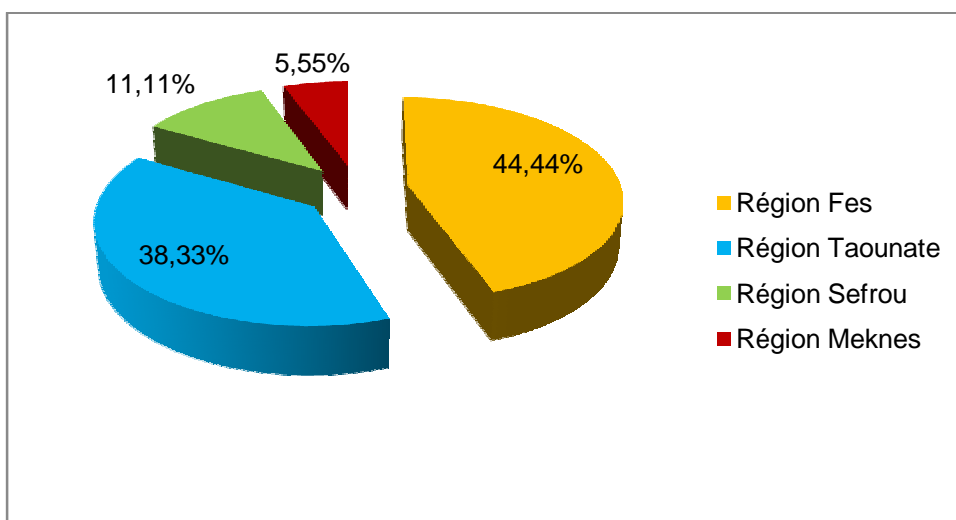
4. Répartition selon le sexe :



Graphique 6 : Répartition selon le sexe

La LVA touche les deux sexes avec une prédominance masculine (66,66%). Le sexe ratio est de 2.

5. Répartition géographique :



Graphique 7 : Répartition géographique

Les malades proviennent de quatre provinces : Fès, Meknès, Taounate et Séfrou.

44,44% Proviennent de Fès, et 38,33% de Taounate.

6. Etude clinique :

Le début de la symptomatologie avant l'hospitalisation varie entre 13 jours et 7 mois.

6.1 Circonstances de découverte :

Dans notre série, le trépied clinique comportant : splénomégalie, pâleur cutanéomuqueuse et fièvre fait parfois défaut :

- Ø Le syndrome fébrile existe chez 11 patients, soit 61,11%.
- Ø La splénomégalie fait défaut chez un seul malade, soit 5,55%.
- Ø La pâleur cutanéomuqueuse existe chez 13 patients, soit 72,22%.

Cette symptomatologie était associée chez certains patients avec d'autres signes cliniques.

6.2 Données de l'examen clinique :

Signes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Fièvre	11	61,11
Pâleur	13	72,22
Splénomégalie	16	88,88
Hépatomégalie	5	27,77
Adénopathies	4	22,22
Amaigrissement	14	77,77
Hémorragie	6	33,33
Douleur abdominales	11	61,11

Tableau 2: répartition des signes cliniques

Ø La fièvre :

C'est une fièvre intermittente. Elle est présente chez 61,11% des patients.

Ø La pâleur cutanéomuqueuse :

Elle est présente chez 72,22%.

Ø La splénomégalie :

Elle est présente chez 88,88% :

- Enorme chez 4 malades, soit 22,22%.
- Arrivant jusqu'à l'ombilic chez 3 patients, soit 16,66%.
- Inférieur à quatre travers de doigts chez 10 malades, soit 55,55%.
- Absente chez un seul cas, soit 5,55%.
- L'hépatomégalie :

Elle est présente chez six patients, soit 33,33%.

Ø Les adénopathies :

Elles sont présentes chez quatre malades, soit 22,22% ; inguinales dans deux tiers des cas, et sous maxillaires dans l'autre tiers.

Ø L'amaigrissement :

On note la présence de l'amaigrissement chez 14 malades, soit 77,77%. Il est non chiffré chez la totalité des cas concernés.

Ø L'hémorragie :

Elle est retrouvée chez six cas, soit 33,33%. Elle est sous forme d'épistaxis et de gingivorragie.

Ø Les douleurs abdominales :

Elles sont présentes chez 11 malades, soit 61,11%. Elles sont diffuses chez deux malades, (soit 18,18%). Concernant l'hypochondre gauche chez 7 patients, (soit 60,63%) et atteignant l'hypochondre droit chez deux cas, (soit 18,18%).

7. Données biologiques :

7.1 Examens d'orientation :

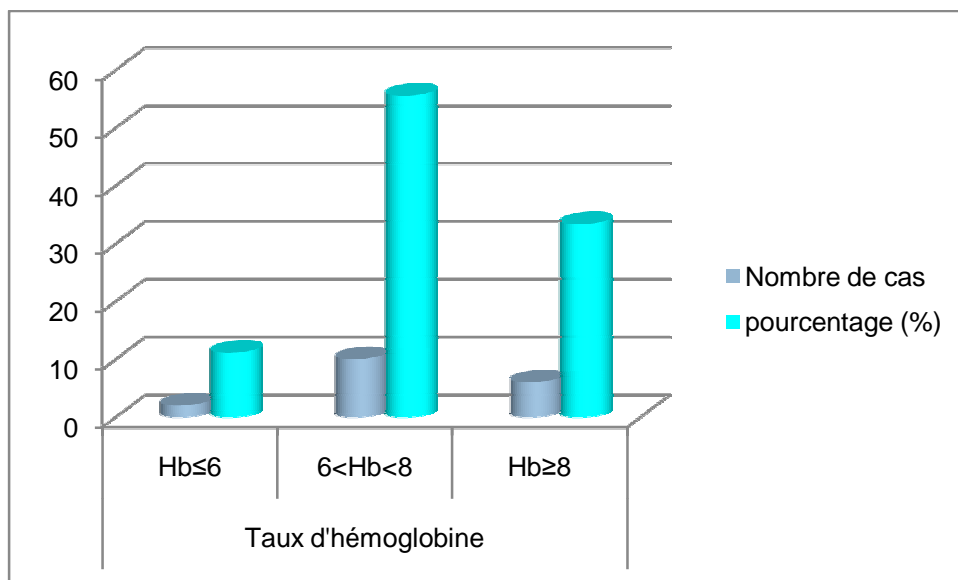
7.1.1 Syndrome hématologique :

La pancytopénie est présente chez neuf patients, soit 50%.

Ø L'anémie :

Taux d'hémoglobine(Hb)	Hb≤6	6<Hb<8	Hb≥8
Nombre de cas	2	10	6
Pourcentage(%)	11,11	55,55	33,33

Tableau 3: taux d'hémoglobine en nombre de cas et en pourcentage



Graphique 8: taux d'hémoglobine en nombre et pourcentage

L'anémie est présente chez tous les malades. Le taux d'hémoglobine se situe entre 5,4 et 10,3 g/dl.

- ✓ 2cas ont un taux d'hémoglobine inférieur ou égale à 6 g/dl, soit 11,11%.
- ✓ 10cas ont un taux d'hémoglobine compris entre 6 et 8 g/dl, soit 55,55%.
- ✓ 6 cas ont un taux d'hémoglobine supérieur ou égale à 8g/dl, soit 33,33%.

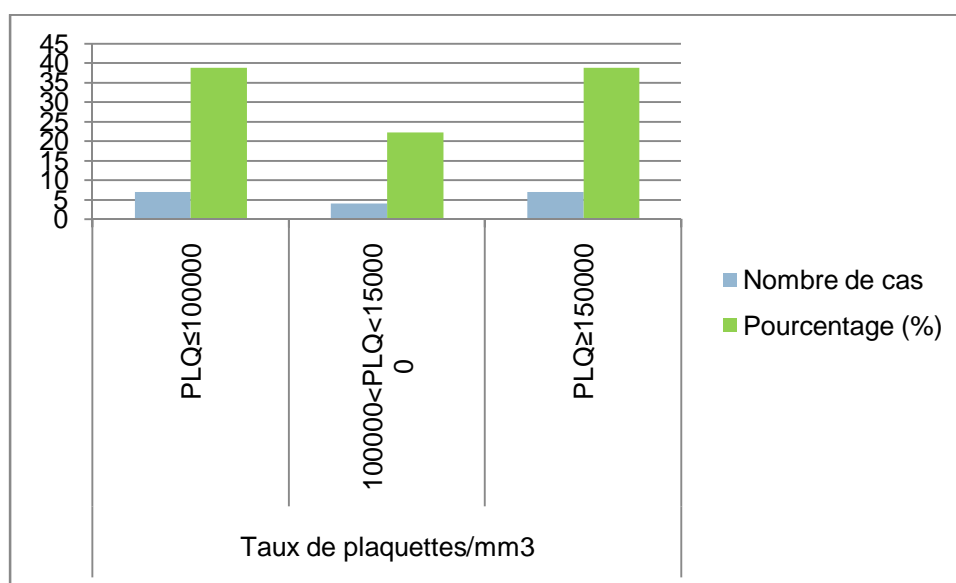
Ø La leucopénie :

Elle est présente chez 9 patients, soit 50%.

Ø La thrombopénie :

Taux de plaquettes/mm ³	PLQ≤100000	100000<PLQ<150000	PLQ≥150000
Nombre de cas	7	4	7
Pourcentage (%)	38,88	22,22	38,88

Tableau4 :Taux de plaquettes en nombre de cas et de pourcentage.



Graphique 9 : taux de plaquette en nombre de cas et en pourcentage

La thrombopénie est retrouvée chez 11 patients :

- ✓ 7 patients ont un taux de plaquettes ≤ 100000 /mm³, soit 38,88%.
- ✓ 4 patients ont un taux de plaquettes compris entre 100000 et 150000 /mm³, soit 22,22%.

7.1.2 Syndrome inflammatoire :

7.1.2.1 Vitesse de sédimentation :

VS en mm après la 1 ^{ère} heure	<100	≥100
Nombre de cas	7	11
Pourcentage (%)	38,88	61,11

Tableau 5 : Vitesse de sédimentation en nombre de cas et pourcentage.

La vitesse de sédimentation(VS) était élevée chez tous les malades. Avec une VS moyenne de 84 mm.

Ø 7 cas ont une VS inférieure à 100mm à la 1^{ère} heure, soit 38,88%.

Ø 11 cas ont une VS très accélérée, supérieure à 100 mm à la 1^{ère} heure, soit 61,11%.

7.1.2.2 La protidémie :

Dans notre série, le dosage des protéines sériques a été réalisé seulement chez quatre malades. Elle était élevée, avec une augmentation de taux des gammaglobulines.

7.2 Examens de certitude

7.2.1 Le myélogramme :

Tous nos patients ont bénéficié d'une ponction sternale, dans le cas échéant on a procédé à la biopsie ostéo médullaire.

Examen	Ponction sternale	Biopsie ostéo médullaire
Nombre de cas positifs	15	3
Pourcentage (%)	83,33	16,66

Tableau 6 : Résultats de myélogramme en nombre de cas et pourcentage.

Ø La ponction sternale était revenue positive chez 15patients, soit 83,33%. Le myélogramme montre généralement une moelle osseuse riche en lignées

cellulaires avec la présence de corps de leishmanies intra et/ou extra cellulaires.

- Ø La biopsie ostéo médullaire à confirmer le diagnostic chez 3 cas, soit 16,66%. Elle montre en plus, des renseignements histologiques en cherchant un processus intra médullaire.

7.2.2 La sérologie leishmanienne :

Sérologie leishmanienne	Résultats positifs	Résultats négatifs
Nombre de cas	14	1
Pourcentage (%)	93,33	6,66

Tableau7 : résultats de la sérologie leishmanienne en nombre de cas et en pourcentage.

La sérologie leishmanienne n'a été demandée que chez 15 malades :

- Ø Elle était positive chez 14 cas, soit 93,33%.
- Ø Cette dernière est revenue négative chez un seul cas, soit 6,66%.

7.2.3 Autres sérologies :

- Ø La sérologie VIH a été pratiquée chez 13 patients, et elle a été négative chez tous ces patients.

7.3 Autres bilans :

Une radiographie pulmonaire a été réalisée chez tous les patients, et elle revenue sans aucune anomalie.

L'échographie abdominale effectuée chez la totalité des patients montrait une splénomégalie homogène. A noter, que chez deux cas elle a objectivé en plus une dilatation du tronc spléno-mésaraïque.

Un malade a bénéficié d'un ECBU qui a été en faveur d'une infection urinaire à *Escherichia coli*.

7.4 Bilan pré-thérapeutique :

Tous nos malades ont bénéficié d'un bilan pré-thérapeutique comportant le dosage de l'urée, la créatinine, les transaminases et la réalisation d'un électrocardiogramme. Ce bilan était normal chez la totalité des cas.

8. Le traitement

8.1 Le traitement spécifique :

Tous les malades ont été traités par un traitement à base de N-Méthyle-Glucantime (Glucantime[®]) avec une seule injection quotidienne, en intramusculaire profonde ou sous cutanée en cas de thrombopénie, en augmentant progressivement les doses.

Les patients ont bénéficié d'une seule cure de traitement par la Glucantime.

La dose était de 20mg/Kg/j. Le produit est administré en doses progressives : le quart de la dose le premier jour, la demi-dose le second, les trois quarts le troisième et la dose complète à partir du quatrième.

La durée était de vingt jours.

Trois malades ont présenté des signes de stibio-intoxication, deux à type de cytolyse hépatique modérée et l'autre à type d'élargissement de l'espace QT sur l'électrocardiogramme.

8.2 Thérapeutique adjuvante :

Deux malades ont reçu une antibiothérapie, l'un pour une infection urinaire, l'autre pour une infection pulmonaire.

Un malade a présenté au cours de son hospitalisation un abcès du genou, drainé chirurgicalement, et traité par antibiothérapie.

Quatre malades ont été transfusés par des culots globulaires, un par des culots plaquettaire. Respectivement en raison de la profondeur de leur anémie et de sa thrombopénie.

9. Evolution :

L'apyrexie a été obtenue chez les malades fébriles dans des délais variant entre 48 heures et 4 jours.

On n'a pas pu avoir des données sur l'évolution de la splénomégalie que chez 2 patients chez qui la régression variait entre 1 et 2 mois.

Aucun décès n'a été enregistré dans notre série.

DISCUSSION ET RECOMMANDATIONS

Le délai séparant le début de la symptomatologie de la date d'hospitalisation dépasse dans la majorité des cas 2 mois. Ce retard diagnostique est expliqué par une symptomatologie clinique souvent incomplète où la triade classique (fièvre, pâleur, splénomégalie) peut manquer surtout au tout début de la maladie, parfois même le tableau est trompeur.

1. Données générales :

La LV au Maroc est due à *L. Infantum* dont le principal vecteur est le *phlebotomus perconisis* et le réservoir du parasite est le chien.

Le *phlebotomus ariasi* a été démontré comme étant le vecteur de *L. Infantum* dans la province de Taounate.

La maladie est devenue à déclaration obligatoire à partir de janvier 1996. [10]

2. Données épidémiologiques :

2.1 La fréquence :

L'incidence hospitalière annuelle dans notre série est de 2,57 cas.

Auteurs	Pays	Fréquence annuelle
BERBICH (1980-1995)	Maroc	0,46
SEBTI (1990-1994)	Maroc	1,5
BEN MAIZ	Tunisie	4,5
Notre série (2003-2009)	Maroc	2,57

Tableau 8 : comparaison de l'incidence annuelle de la LVA avec d'autres séries.

En comparant les résultats ci-dessus, on déduit que la recrudescence de la maladie est passée de 0,46 cas en 1980 à 2 en 2003. certains auteurs ajoutent également que ces chiffres sont certainement inférieurs à la réalité car beaucoup de

cas échappent au diagnostic ; cette situation est inhérente au manque d'infrastructure, de laboratoire et de l'ignorance de la population. L'évolution infra-clinique peut aussi conduire à la méconnaissance de la maladie. [10]

On note également que l'endémicité de la LVA au Maroc est faible par rapport aux autres pays du Maghreb ; puisque elle ne dépasse pas chez nous 2 cas/an, alors qu'en Tunisie par exemple elle dépasse 4 cas/an. [10]

La leishmaniose au Maroc est en nette progression à partir de 1983, avec une nette prédominance chez l'enfant du fait de l'immaturité des moyens de défense immunitaire. Et la recrudescence des formes adultes dans certains pays (France et vraisemblablement d'autres pays du pourtour méditerranéen) est liée d'une part à la recrudescence de la forme animale et d'autre part à un terrain d'immunodépression. La responsabilité des modifications climatiques est clairement évoquée. [11][12]

2.2 L'âge :

Dans notre série l'adulte jeune semble être plus atteint.

2.3 Le sexe :

Auteurs	Notre série	BERBICH [13]	SEBTI [14]
Cas	12	5	5
Pourcentage d'atteinte masculine	66,66	71,42	83,33

Tableau 9 : Comparaison de nombre de cas et leur pourcentage selon le sexe.

Dans notre série il ya une nette prédominance masculine, ce qui concorde avec les autres travaux.

Il ressort de plusieurs études une prédominance masculine qui peut être expliquée par l'exposition plus fréquente des hommes à la piqure du phlébotome

due au fait que l'homme porte souvent des habits très peu couvrants, dans notre série les 2/3 de nos patients sont de sexe masculin.

2.4 La Répartition saisonnière :

Dans notre série, 10 cas ont été enregistrés en Eté et Automne (55,44%), 8 en Printemps et en Hiver (44,56%). Ces résultats concordent avec la littérature précisant que La maladie survient fréquemment au décours de la saison chaude, avant la tombée des pluies, vu que le vecteur thermophile développe le maximum de son activité en Août. [1]

2.5 La répartition géographique :

Dans notre travail, les malades proviennent essentiellement de FES et Taounate.

Au Maroc, à travers des différentes études réalisées et l'exploitation des dossiers des malades atteints de LV, cette affection se trouve localisée dans les régions du Rif et du pré Rif (Nador, Al-Hoceima, Tétouan, Taza, Taounate, Sidi Kassem, Fès et Meknès) sans pour autant exclure d'autres régions du pays.[15]

La répartition du KALA-AZAR sur une carte géographique suit un axe joignant le versant méditerranéen du Rif à Ouezzane et plongeant grossièrement ceux de l'Algérie jusqu'à la Tunisie.

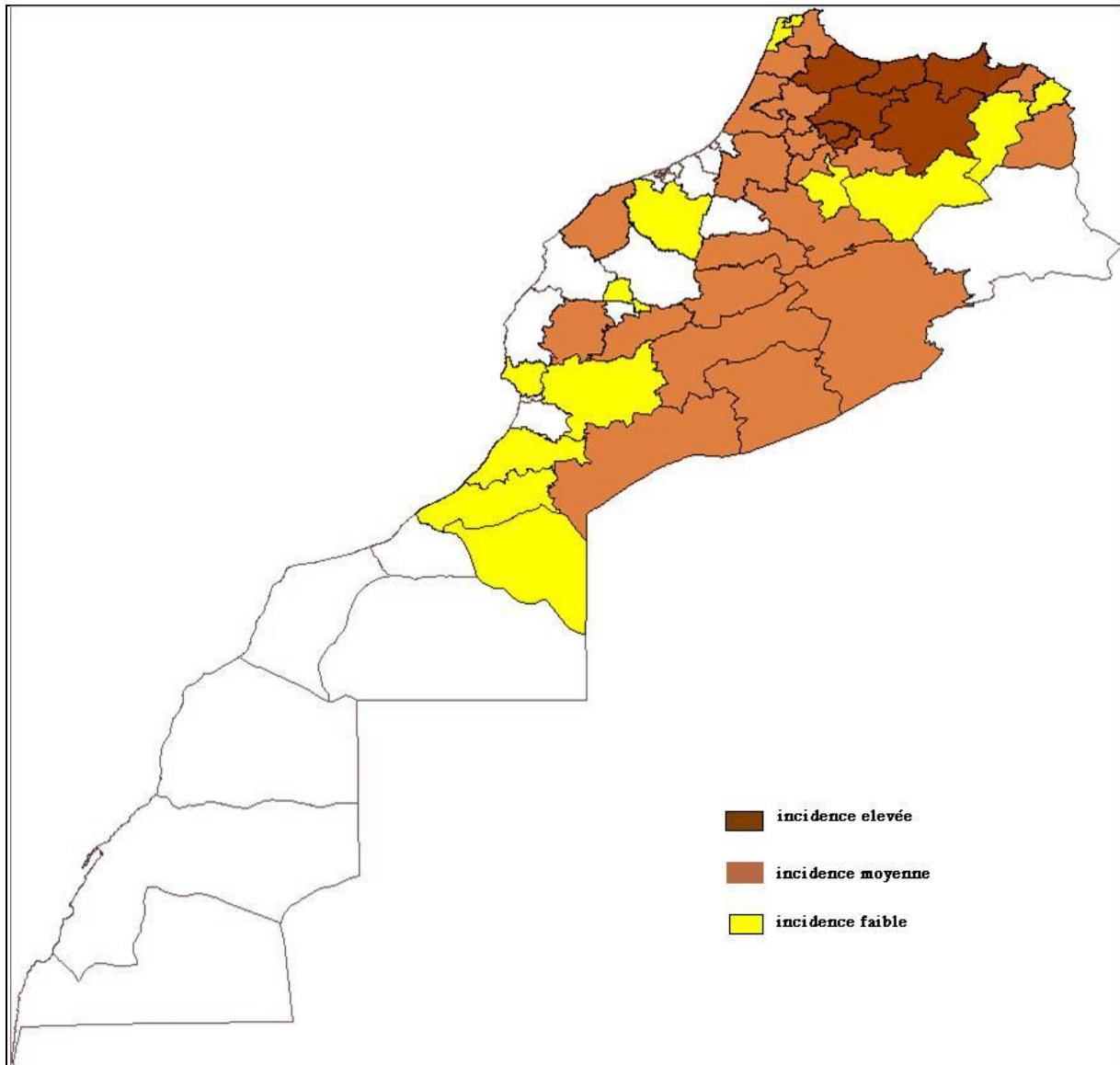


Figure 5 : Répartition de la leishmaniose viscérale au MAROC [16]

3. Etude clinique :

3.1 Les Antécédents :

La leishmaniose viscérale a été décrite chez les malades séro-positifs pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Dans notre série, une femme enceinte de 28 semaines d'aménorrhées étant considérée comme immunodéprimée. Un seul cas, était diabétique de type I depuis l'âge de 9 ans.

L'absence de facteurs fragilisant chez ces patients pose un problème étiopathogénique. La maladie pourrait alors être en rapport avec la sélection de souches

parasitaires virulentes ou l'existence de discrets déficits de l'immunité cellulaire non mis en évidence par nos investigations. [17][18]

Certains auteurs objectivent une susceptibilité génétique à l'atteinte par la LVA. D'après une étude réalisée par S. El-Safi, L'incidence des cas de KA a été variable selon les groupes d'âge, les familles et l'origine ethnique des individus. L'analyse génétique a révélé un locus majeur en 22q12 et probablement en 2q23-q24, ainsi qu'un contrôle exercé par le gène NRAMP1. Globalement, cette étude révèle des interactions complexes entre les gènes de l'hôte et l'environnement dans le développement de l'épidémie. Il est également probable que la diversité génétique importante observée dans la population de parasites ait contribué à l'extension de l'épidémie, en permettant au parasite d'échapper à certaines barrières génétiques. [19]

3.2 Circonstances de découverte :

Les signes cardinaux de la leishmaniose viscérale sont représentés par la fièvre, la pâleur cutanéomuqueuse et la splénomégalie avec ou sans hépatomégalie. La splénomégalie, longtemps considérée comme signe clinique constant, s'est révélée pouvoir manquer pendant une partie ou la totalité du cours de la maladie. Dans notre série, elle a fait défaut chez un malade.

3.3 Données de l'examen clinique :

Ø La fièvre :

Auteurs	BERBICH	SEBTI	BEN MAIZ [2]	NOTRE SERIE
Nombre de cas	7	6	15	11
Pourcentage(%)	100	100	83,33	61,11

Tableau 10 : Comparaison en de nombre de cas et de leur pourcentage

Elle est présente chez 61,66% des patients .Toutefois, l'absence de fièvre n'infirmes pas le diagnostic ; et sa disparition n'est pas synonyme de guérison.

Ø La pâleur cutanéomuqueuse :

Auteurs	BERBICH	SEBTI	BEN MAIZ	NOTRE SERIE
Nombre de cas	7	6	10	13
Pourcentage(%)	100	100	55,55	72,22

Tableau 11 : comparaison de nombre de cas de pâleur et de leur pourcentage.

Proportionnelle au degré de l'anémie, donnant au sujet un teint blafard.

Elle n'est pas toujours marquée au début. Elle est retrouvée chez 72,22%. Cette pâleur se trouve isolée, non associée à aucune autre lésion dermique.

Ø La splénomégalie :

Ce symptôme est très fréquent au Maroc ; elle peut aller d'un simple débord costal à la présence d'une énorme rate dépassant l'ombilic jusqu'à la Fosse iliaque gauche comme cela a été le cas chez 4 de nos patients. Dans la littérature, un cas de LVA à forme splénique prédominante a été rapporté. Cependant l'absence de la splénomégalie peut errer le diagnostic. [20][21]

Une des principales particularités de la LV de l'adulte par rapport à la forme de l'enfant semble son tableau clinique souvent pauci-symptomatique rendant moins évident le diagnostic. De plus, la splénomégalie, quand elle existe, est souvent modérée et parfois à peine palpable alors qu'elle est dans plus de 80% des cas, volumineuse, dépassant l'ombilic chez l'enfant. [22]

Auteurs	BERBICH	SEBTI	BEN MAIZ	Notre série
Nombre de cas	7	5	10	16
Pourcentage(%)	100	83,33	55,55	88,88

Tableau 12 : comparaison de la splénomégalie en nombre de cas et pourcentage.

Ø Hépatomégalie :

Auteurs	BERBICH	SEBTI	BEN MAIZ	Notre série
Nombre de cas	2	3	7	5
Pourcentage (%)	28,57	50	38,88	27,77

Tableau 13 : comparaison de l'hépatomégalie en nombre de cas et pourcentage.

Dans notre série, l'hépatomégalie est retrouvée chez 27,77% ; ce qui concorde avec les autres travaux.

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. L'ictère, l'ascite et l'anasarque sont des signes tardifs et considérés comme de mauvais pronostic.

Les signes biochimiques d'atteinte hépatique sont habituellement discrets associant une hypo-albuminémie et une diminution de 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'on démontré des expériences de co-culture d'hépatocytes avec les cellules de Küpffer. Enfin, l'infection directe des hépatocytes par des leishmanies a également été démontrée in vitro et observée in vivo chez l'homme.

Dans de rares cas, la LV peut entraîner de graves désordres hépatiques dont la cholestase et l'insuffisance hépatique. En revanche, la LV a été exceptionnellement rapportée comme une étiologie d'hypertension portale.

Les désordres hépatiques graves représentent habituellement une complication retardée de la LV. Ils révèlent rarement cette maladie parasitologique. La cirrhose a été initialement rapportée dans 60 % des cas indiens.

Les lésions hépatiques durant la LV, consistent essentiellement dans la fibrose portale et péri-cellulaire, la nécrose, l'hypertrophie et l'hyperplasie des cellules de Küpffer, la thrombose, l'infiltration des cellules portales et la dégénération des hépatocytes. Ce dommage histologique peut être réversible après le traitement. La pathogénicité de cette réaction hépatique n'est pas claire et a probablement une base immunologique. [23][24]

Lésions hypertrophiques	Lésions nodulaires	Lésions fibreuses
-hypertrophie et hyperplasie des cellules de Küpffer associées à un parasitisme important comblant la quasi-totalité de la lumière des sinusoides.	-nodules distribués de façon irrégulière ou en intra lobulaire ou au niveau de l'espace porte.	-Prolifération de fibres de collagènes et ou de réticuline.
-espaces portes élargies et infiltrés par des cellules mononuclées inflammatoires avec des macrophages parfois parasitées.	-espaces portes présentant une infiltration diffuse par des cellules mononuclées.	
- hépatocytes: stéatose et lésions dégénératives avec une nécrose focale	-Pas de modification morphologique des hépatocytes.	

Tableau 14 : Modifications histo-pathologiques du foie au cours de la leishmaniose viscérale.

Ø Les adénopathies :

Retrouvés dans 4 cas, soit 22,22%. Ces adénopathies sont fermes, indolores, infra-centimétriques et non inflammées. Elles siègent au niveau inguinal et axillaire.

Ø Les signes digestifs :

Dans notre série aucun patient ne présentait des signes d'atteinte digestive.

La localisation digestive des leishmanioses est rare et a été essentiellement décrite chez les sujets immunodéprimés. Tous les segments du tube digestif peuvent être touchés, en particulier le duodéno-jéjunum (90 %) et l'estomac (75 %) [25,26]. D'autres atteintes plus rares ; œsophagiennes et anorectales ont été rapportées [27,28].

La symptomatologie clinique est riche et non spécifique sur ce terrain (diarrhée, épigastralgies résistantes au traitement, dysphagie, odynophagie.) [29].

L'atteinte digestive au cours de la leishmaniose viscérale du sujet immunocompétent est probablement sous-estimée comme le montre Mugai et al qui a identifié des leishmanies sur la moitié des biopsies duodénales réalisées systématiquement chez des patients immunocompétents porteurs d'une leishmaniose viscérale. [30]

Ø L'atteinte respiratoire :

Une toux irritative, est fréquente et traduit l'atteinte du système respiratoire. Quelques autres manifestations telle une pleurésie ont été retrouvée. Néanmoins les signes pulmonaires sont souvent à rattacher à une surinfection.

Dans notre travail, aucun cas n'a été signalé.

Ø Les signes hémorragiques :

Retrouvés 6 fois (soit 33,33%) à type d'épistaxis et de gingivorragie, ceci peut être expliqué par le développement intra-médullaire du parasite et par l'hypersplénisme et l'inflammation.

Ø Les œdèmes :

Ils existent surtout chez l'enfant et résultent de la pression osmotique provoquée, des anomalies des protéines sériques. Dans notre travail, se signe fait défaut.

4 .Données biologiques :

4.1 Examens d'orientation :

4 .1.1 Syndrome hématologique :

Ø La pancytopenie est présente chez 50%.

Ø L'anémie :

L'anémie responsable de la pâleur cutanéomuqueuse est longtemps modérée, mais peut aboutir à des chiffres très bas d'hémoglobine. La pathogénie de cette anémie fait intervenir le rôle prépondérant de l'hypersplénisme ou un mécanisme auto-immun inconnu.

Ø La leuconeutropénie :

Elle est présente chez 50% des cas, permet d'expliquer les accidents de surinfection ; toutefois elle peut manquer chez l'adulte.

Ø La thrombopénie :

Elle est retrouvée chez 61,11%, avec 38,88% de cas de thrombopénie sévère.

4.1.2 Syndrome inflammatoire :

Ø La vitesse de sédimentation :

Elle est supérieure à 100 mm pour la première heure chez 61,11%. LAGARDERE rapporte des cas de leishmaniose viscérale sans syndrome inflammatoire, avec une VS élevée surtout chez les grands dénutris ou les patients sous corticothérapie.

Ø La protidémie :

La protidémie globale est inconstamment élevée (retrouvée chez 4 de nos patients ; par contre à l'E.P. P. on retrouve constamment une

hypergammaglobulinémie contrastant avec une hypoalbuminémie ; tandis qu'à l'I.E.E.P. on note une prépondérance des Ig de type IgG. Cette dysglobulinémie explique l'accélération de la VS (qui est retrouvée chez tous les patients à des taux élevés > 100 mm à la 1ère heure). [31]

4.2 Examens de certitudes :

4.2.1 Le médullogramme :

Auteurs	BERBICH	SEBTI	Notre série
Pourcentage de myélogramme positif (%)	100	50	100

Tableau 15 : comparaison de pourcentage de myélogramme positif.

Il reste le meilleur procédé et le plus pratique ; il a permis de poser le diagnostic chez tous nos malades. Il montre généralement une moelle richement cellularisée, les 3 lignées restent harmonieuses, les leishmanies sont retrouvées en général en intracellulaire.

Le myélogramme s'effectue par ponction sternale .C'est un examen qui permet le diagnostic en mettant en évidence les parasites en intracellulaire dans les phagocytes mononuclées ou en extra cellulaire après éclatement des cellules hôtes. La lecture des lames est effectuée à l'examen direct après coloration au MGG (May Grunwald Giesma). La ponction médullaire permet également d'éliminer une leucémie aigue, sa sensibilité moyenne est de 70,2%. La répétition des myélogrammes est parfois nécessaire. [32]

La recherche du parasite peut se faire également à d'autres niveaux :

Par ponction splénique. Elle est d'une grande sensibilité (98%), mais elle est très dangereuse même en dehors des troubles de la coagulation et est totalement contre- indiquée en cas de thrombopénie.

Par ponction biopsie du foie à la recherche de leishmanies dans les cellules de Küpffer du foie. [33]

Par biopsie ganglionnaire. Elle permet le diagnostic avec une sensibilité de 58,3%, les leishmanies sont présentes dans les macrophages et les cellules endothéliales.

Elle est indiquée chez les patients avec splénomégalie et diarrhée avec medullogramme négatif. A signaler la présence de macrophages parasités au niveau de l'intestin grêle chez 5 malades/10 atteints de LV et présentant un syndrome de malabsorption. C'est l'apanage de personnes atteintes de SIDA. [34]

4.2.2 La sérologie :

Elle revenue positive chez 14/15 malades, soit (93,33%), ce qui concorde avec les autres études.

Auteurs	SEBTI	BEN MAIZ	Notre Série
Pourcentage de sérologie de leishmaniose positive(%)	83,33	82,35	93, 33

Tableau 16 : comparaison de pourcentage de sérologie positive.

La sérologie peut revenir négative malgré la richesse de la moelle osseuse en leishmanies comme il a été le cas pour un de nos patients.

Ceci doit faire penser à une cryoglobulinémie qui précipiterait les anticorps anti-leishmanies dans le caillot de sang. Ceci a été prouvé par MAKNI [42] qui a constaté, parallèlement à la disparition de la cryoglobuline sous traitement, une augmentation du taux des anticorps anti-leishmanies circulants, ceci s'explique par la libération de ces anticorps qui étaient piégés dans la cryoglobuline. [42]

La détection des anticorps anti leishmanies peut se faire selon plusieurs méthodes :

Ø Immunofluorescence indirecte :

C'est la réaction la plus utilisée, elle utilise des antigènes figurés, avec une sensibilité dépassant 90% et d'une bonne spécificité. Elle peut être négative en cas de corticothérapie et chez les immunodéprimés, c'est une réaction retardée au début de la clinique d'où l'intérêt de sa répétition en cas de négativité.

Ø ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) :

Elle connaît un emploi de plus en plus large, c'est une méthode qui utilise des extraits antigéniques (Ag solubles purifiés) et permet de distinguer entre les IgG et les IgM qui témoignent du caractère récent de l'infection.

Elle permet aussi d'apprécier l'efficacité thérapeutique en suivant la baisse progressive du taux des d'AC.

Ø Direct agglutination test (DAT) :

Il s'agit de latex ou de globules rouges sensibilisés par le parasite qui vont s'agglutiner en présence d'AC spécifiques. Ce test manque de spécificité car des réactions croisées ont été obtenues avec la lèpre, la tuberculose ou la toxoplasmose.

Ø Réaction d'hémagglutination indirecte :

D'usage moins courant, selon WALED et RAGECH, elle n'est d'intérêt diagnostic que lorsqu'elle est supérieure ou égale au taux de 1/64. [35]

Ø Technique sérologique d'immuno-empreinte (WESTERN BLOT) :

Permet la mise en évidence de la réponse humorale qualitative du sujet, c'est-à-dire l'analyse de spécificité anticorps retrouvés dans son sérum. Elle est très utile dans le diagnostic différentiel de la LV avec les syndromes lymphoprolifératifs.

Cependant, son utilisation n'est pas de pratique courante en raison de contraintes techniques.

Ø Réactions de déviation du complément : d'usage moins courant.

Ø L'intradermoréaction (IDR) de Monténégro :

Elle explore l'hypersensibilité retardée à la leishmanine injectée en intradermique, la lecture se fait en 48 heures et considérée positive si l'induration est plus de 5mm de diamètre et un érythème est noté.

Cette méthode a un intérêt épidémiologique.

En revanche, les techniques sérologiques sont confrontées à des difficultés d'interprétation en cas d'immunodépression, d'infection ancienne ou de réactions croisées avec d'autres pathogènes.

Ø Polymerase chain reaction (PCR) :

Plusieurs auteurs rapportent sa spécificité dans le diagnostic d'une résistance ou d'une rechute, d'autant plus qu'elle peut être pratiquée sur un sang périphérique, évitant donc la répétition des médullogrammes.

Elle est très intéressante même en cas de faible densité parasitaire.

Le développement des techniques de biologie moléculaire associé à une meilleure connaissance du génome des leishmanies a permis la mise au point de techniques de typage moléculaire autorisant un typage fin de chaque souche. Le développement et la diffusion de ces techniques permettront de parfaire notre connaissance des leishmanioses.

La PCR permet de confirmer l'espèce mais également de retrouver le lieu de contamination notamment en cas de séjours multiples en zone d'endémie.

Par ailleurs, les techniques moléculaires, particulièrement la PCR, restent coûteuses et réservées à des laboratoires spécialisés. De plus, leur extrême sensibilité rend parfois délicate un portage asymptomatique, courant en zone d'endémie et une réelle pathogénie au cours des formes symptomatiques.

[36][37][38]

La leucocentrage : technique essentiellement utilisée chez le sujet immunodéprimé chez qui la multiplication abondante du parasite favorise son

passage dans la circulation sanguine, cette technique simple peut être réalisée en première intention pour affirmer le diagnostic, elle permet également d'assurer le suivi parasitologique et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

Les résultats de la leucoconcentration sont toutefois conditionnés par au moins trois impératifs : réalisation dans les 48 heures après le prélèvement sanguin ; une très bonne hémolyse et une centrifugation dès que celle-ci est obtenue. Par ailleurs, le test doit être réalisé avant la mise du malade sous traitement antiparasitaire et la quantité de sang à centrifuger doit tenir compte du chiffre des leucocytes. La mise en culture du prélèvement leucoconcentré permet d'améliorer la sensibilité de l'examen parasitologique (sensibilité à 67,5 % selon l'étude de Belhadj et al.) mais au prix d'un retard diagnostique par rapport à l'examen direct. Comparée à la culture de la moelle osseuse, cette technique est moins sensible et le délai de positivité est plus long en raison probablement de la charge parasitaire moins importante dans le sang périphérique. Cette technique est, cependant, particulièrement intéressante dans les cas où une ponction de moelle ne peut être effectuée ou si les autres examens sont négatifs. [39]

La culture : Elle reste utile lorsque le parasite n'est pas trouvé à l'examen direct, la culture permet d'identifier l'espèce parasitaire et le typage de la souche causale.

La culture peut se faire à partir des prélèvements cutanés, de moelle osseuse ou même de leucocytes de sang périphériques.

Les techniques parasitologiques, examen direct et culture, restent les techniques de choix dans le diagnostic biologique des leishmanioses. Elles apportent la preuve de la présence des leishmanies et de leur pathogénicité.

Malgré la profusion des milieux proposés pour la culture des leishmanies, le milieu NNN reste 100 années après sa mise au point, le plus utilisé en pratique courante. C'est un milieu facile à préparer, peu coûteux et n'exigeant que du

matériel simple disponible dans tous les laboratoires et dont la sensibilité atteint 70,8% pour la LV. [40,41]

5. Particularités thérapeutiques :

La thérapeutique des leishmanioses reste dominée par les antimoniés pentavalents. C'est le traitement qui a été préconisé chez tous nos malades.

L'évolution était favorable chez tous les malades, mais trois d'entre eux ont présentaient des signes d'intoxication au Glucantime :

2 patients ont présenté une atteinte, à type d'élargissement de l'espace QT et de l'inversion de l'onde T .Après la diminution de la posologie, les signes électriques ont disparus.

Un patient a présenté une atteinte hépatique, à type de cytolysé.après la diminution de la posologie, les chiffres des transaminases ont reculaient.

L'évolution ultérieure confirme la guérison avec la disparition de la fièvre, la régression de la splénomégalie, normalisation de la vitesse de la sédimentation (Vs.), et de l'hémogramme.

La thérapeutique anti-leishmanienne est dominée depuis le début du siècle, par des dérivés stibiés, les antimoines pentavalents demeurent les médicaments de première intention permettant le plus souvent la guérison sans séquelles mais d'autres molécules ont toutefois tendance à leur disputer cette place.

5.1 Traitement curatif

5.1.1 Les dérivés pentavalents de l'antimoine :

Ø L'antimoniate de N-Méthyl Glucantime : Glucantime^R

La Glucantime^R se présente sous forme d'ampoules de 5ml contenant 1,25g de sel soit 425mg d'antimoine pentavalent.

Le mode d'administration le plus courant est l'injection intramusculaire et la posologie actuelle adoptée par l'OMS est de 20mg/Kg/j sans dépasser 850mg/j en

cure de 30 jours. Le produit est administré en doses progressives, en général le quart de la dose le premier jour, la demi-dose le second et la dose complète le troisième. La dose quotidienne peut être administrée en une seule injection ou fractionnée en deux. La cure peut être répétée après un temps de repos. [43][44][45]

▼ Le stibiogluconate de sodium : Pentostam^R

Le Pentostam se présente sous forme d'ampoules injectables de 1ml contenant 100mg d'antimoine. Il est administré par voie intramusculaire.

▼ Toxicité

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

On distingue deux formes d'effets secondaires :

- Ø La stibio intolérance : les signes sont de type anaphylactique : frissons, hyperthermie, arthromyalgies, éruption cutanée, toux coqueluchoïde, tachycardie, lipothymies, hémorragies et troubles digestifs.
- Ø La stibio-intoxication : les signes surviennent en fin de cure traduisant un surdosage. Il s'agit de signes généraux à type d'hyperthermie, polynévrites, myalgies, arthralgies, troubles cardiaques, atteinte hépatique, pancréatique, ou rénale et d'accidents hématologiques pouvant porter sur les 3 lignées. [43]

La tolérance est meilleure chez l'enfant que chez l'adulte. Les effets secondaires sont pour la plupart en rapport avec l'intoxication stibiée et apparaissent donc le plus souvent après le 10^{ème} jour du traitement. Ce rappel exhaustif des effets secondaires n'indique pas systématiquement l'arrêt du traitement mais une surveillance étroite.

Tolérance cardiaque : les signes sont électro- cardiographiques :

- Ø Aplatissement ou inversion de l'onde T qui se normalise 1 à 3 semaines après l'arrêt du traitement ;
- Ø Allongement de l'espace QT et un sous-décalage du segment ST ;
- Ø Des cas rares de morts subites, surtout chez l'adulte, ont été décrits.

Une surveillance ECG est indispensable. Pour éviter des arythmies graves, l'apparition d'un allongement de l'espace QT et un sous décalage du segment ST justifie une diminution des doses ou l'arrêt du traitement.

Tolérance pancréatique :

- Ø Nausées, anorexie et douleurs abdominales. Ces symptômes sont corrélés à une augmentation des taux sériques d'analyse et de lipase qui peut justifier l'interruption du traitement si l'élévation est précoce et les taux élevés (3 fois la normale).
- Ø Rares pancréatites aiguës.
- Ø Tolérance hépatique :
 - Ø Elévation des taux de transaminases (ALAT, ASAT) ;
 - Ø Rares hépatites toxiques sévères.
- Ø Tolérance hématologique :
 - Ø Insuffisance médullaire pouvant atteindre les trois lignées ;
 - Ø Rares cas d'agranulocytoses.

Tolérance liée à la voie d'administration :

Douleurs, induration voire abcès au point d'injection qui peuvent être prévenus par la variation du point d'injection.

Effets secondaires allergiques :

- Ø Eruptions urticariennes ;
- Ø Apparition ou aggravation de réactions de type anaphylactique.
 - Les contre- indications

- Ø Insuffisance rénale ou hépatique
- Ø Atteinte cardiaque grave
- Ø Tuberculose pulmonaire
- Ø Grossesse

▼ La surveillance

- Ø Clinique : basée sur l'amélioration des signes cliniques et l'apparition d'effets secondaires. L'apparition de tout signe d'intoxication impose l'arrêt de Glucantime et l'instauration d'un traitement symptomatique.
- Ø Paraclinique : basée sur l'hémogramme, l'électrocardiogramme, le dosage de l'urée et de la créatinine, des transaminases et de la protéinurie de 24h. Une seconde étude parasitologique de la moelle ne se justifie qu'en cas de non amélioration. [6][46][47]

La guérison est affirmée sur l'amélioration des signes cliniques (fièvre, courbe de poids, réduction de la splénomégalie) et biologique (hémogramme). Une seconde étude parasitologique de la moelle ne se justifie qu'en cas de non amélioration.

En cas d'échec thérapeutique ; une seconde cure peut être proposée ou un traitement de deuxième intention par l'Amphotéricine B est à envisager.

5.1.2 Les diamidines :

Le chef de file est la pentamidine qui est une diamidine aromatique synthétisée dès la fin des années 1930. Elle a été employée comme médicament alternatif avec la Glucantime, mais aujourd'hui elle est administrée seule dans certains cas.

La pentamidine était commercialisée selon le nom de Lomidine® qui se présente sous forme d'ampoules de 3ml dosées à 120mg avec une posologie de 4mg/Kg par injection trois fois par semaine, pendant 5 semaines au minimum.

▼ La toxicité :

- Ø La pentamidine peut développer des effets collatéraux immédiats, surtout en cas de perfusion rapide :
- Ø Soit généraux de type allergique : hypertension, tachycardie, nausées et/ou vomissements, érythème facial, prurit, goût désagréable, hallucinations et syncope.
- Ø Soit locaux : urticaire au site d'injection, phlébite ou thrombose veineuse en cas d'injection intraveineuse, abcès stérile de la peau sus-jacente en cas d'injection intramusculaire.
- Ø Les effets toxiques cumulatifs survenant au cours d'une série d'injections sont dose- dépendants et peuvent atteindre le rein, le pancréas et les lignées sanguines. Les troubles du métabolisme du glucose sont liés à la toxicité directe du produit sur les cellules pancréatiques.

▼ Les contre-indications

- Ø Mauvais état général
- Ø Atteinte cardiaque
- Ø Grossesse

A l'heure actuelle, seul l'iséthionate de pentamidine commercialisé sous le nom de Pentacarinat® est disponible, se présentant sous forme de flacon de 300mg dissous dans 10ml utilisé par voie parentérale. [48]

5.1.3 L'Amphotéricine B :

Antibiotique polyénique, l'Amphotéricine B est un anti fongique puissant utilisé dans le traitement des mycoses systémiques. Son statut évolue actuellement de produit alternatif pour les leishmanioses résistantes aux antimoniés à celui d'anti-leishmanien de première intention au cours de la leishmaniose viscérale de l'immunodéprimé.

Il existe deux formes de l'Amphotéricine B :

✓ L'Amphotéricine libre : Fungizone^R

Ø Présentation et posologie

Elle se présente sous formes de flacons de 50 mg. Elle s'utilise seulement en perfusion intraveineuse lente (6 à 8 heures), le produit ayant été dissout dans 500ml de sérum glucosé à 5%.

Les perfusions sont administrés un jour sur deux, sur des malades alités. Pour éviter les effets liés à la perfusion, on associe des antihistaminiques injectables 30mn avant la perfusion, ou des corticoïdes directement dans le liquide de perfusion.

Le traitement est institué à doses progressives en commençant par une posologie de 0,1 à 0,5 mg/kg et par jour.

Une guérison peut s'obtenir à une dose totale de 1g, mais elle nécessite souvent de dépasser les 2g. Au-delà de 3g, une surveillance étroite de la fonction rénale s'impose.

Ø Tolérance et toxicité :

Des signes d'intolérance peuvent survenir au moment de la perfusion à type de frissons, céphalées, crampes, hypotension, vertiges, paresthésies, convulsions, vomissements, exceptionnellement choc anaphylactique, collapsus cardiovasculaire voire arrêt cardiaque.

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

La toxicité de l'Amphotéricine B est à la fois rénale et hématologique. La néphrotoxicité est dose dépendante, et peut aboutir à une insuffisance rénale réversible à l'arrêt du traitement sauf pour les doses élevées dépassant les 4g. Les troubles électrolytiques, avec hypokaliémie sont fréquents. La toxicité directe de l'Amphotéricine B sur la moelle osseuse et la diminution de la production de

l'érythropoïétine qu'elle entraîne, sont responsables d'anémie, parfois de leucopénie et d'agranulocytose, exceptionnellement de thrombopénie. [43]

▼ L'Amphotéricine B encapsulée :

Il s'agit d'une Amphotéricine B complexée avec des lipides. Trois formulations sont actuellement proposées : l'Amphotéricine B liposomale composée avec des vésicules sphériques uni lamellaires incluant l'Amphotéricine B dans une double couche phospholipidique comprenant de cholestérol (Ambisome[®]) ; le complexe lipidique d'Amphotéricine B avec des phospholipides, structure rubanée de grande taille (ABLC) ; la dispersion colloïdale d'Amphotéricine B en forme de disque plat (ABCD).

Ø L'Ambisome[®] : Amphotéricine B liposomale

Ø L'Amphocil[®] : Amphotéricine B en disposition colloïdale (ABCD)

C'est une dispersion lipidique d'Amphotéricine B et de cholestérol. Des essais cliniques ont fait preuve d'une bonne efficacité et d'une toxicité moindre. Cependant, un risque de réaction fébrile à 39°C et de frissons pendant les 2 premiers jours du traitement avec des signes pulmonaires sévères (cyanose, dyspnée) ont été signalés. La dose est de 2 mg/ kg/j pendant 7 à 10 jours.

Ø Abelcet[®] : Amphotéricine B lipid complex (ABLC)

Une étude effectuée en Inde chez des patients résistants aux antimonies pentavalents ou rechutant 28 à 60 jours après traitement, a montré l'efficacité de l'Abelcet[®] après 6 mois de traitement. A la fin de cure, il n'y avait aucune anomalie clinique ou parasitologique décelable.

Seul le premier de ces produits a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour son usage dans la LV et a montré une toxicité inférieure à celle de la drogue libre, avec une efficacité accrue dans la LV aussi bien du sujet immunocompétent que de l'immunodéprimé.

L'Ambisome® est présenté sous formes d'ampoules de 50 mg d'Amphotéricine B. Après reconstitution de la poudre de dilution dans 200 ml de soluté glucosé à 5%, le produit est administré en perfusion intraveineuse en 30 à 60 minutes.

Son administration est à présent codifiée : chez le sujet immunocompétent, elle comprend une injection quotidienne de 3 à 4 mg/kg pendant 5 jours, plus une injection à, même dose au dixième jour. [43][49][50]

5.1.4 Autres moyens thérapeutiques

Diverses molécules déjà connues et utilisées dans d'autres thérapeutiques, ont été récemment proposées et font l'objet d'essais thérapeutiques dans les leishmanioses.

▼ Miltéfosine :

Phospholipide alkylé originellement développé comme anti tumoral, la Miltéfosine a prouvé son efficacité dans la leishmaniose murine expérimentale. La réalisation de trois essais cliniques de phase 2 en Inde a montré une grande efficacité du produit : 95% environ de guérisons à 6 mois, avec une dose optimale de 100 mg/j pendant 4 semaines. Les effets secondaires, essentiellement d'ordre digestifs, sont mineurs à cette posologie. Un large essai de phase 3 en cours actuellement en Inde approuverait si la Miltéfosine représente l'antileishmanien oral efficace tant attendu.[51]

Au total, les données actuelles sur la miltéfosine laissent envisager une alternative thérapeutique bien tolérée et disponible par voie orale en cas d'échec avec les molécules de première intention chez le sujet immunocompétent. La publication prochaine des derniers essais de phases III et IV permettra de définir précisément la posologie et la durée optimale de traitement. Le suivi à long terme devra s'attacher à surveiller l'émergence de résistances, qui pourrait être facilitée par une longue demi-vie de deux à trois semaines. Dans cette hypothèse, il serait

pertinent d'évaluer l'intérêt de la miltéfosine dans le cadre d'une poly-chimiothérapie.

En revanche, les résultats préliminaires peu encourageants observés chez des patients co-infectés par le VIH nuancent les données expérimentales qui laissaient entrevoir l'intérêt de la miltéfosine chez le patient immunodéprimé en traitement d'attaque ou d'entretien. [52]

▼ Allopurinol :

Cet analogue structural de l'hypoxanthine a la propriété de s'incorporer à l'ARN des leishmanies sur lesquelles il a un effet létal.

Ses effets secondaires sont limités à des troubles digestifs, des intolérances cutanées ou de rares hypersensibilités généralisées.

L'allopurinol se présente sous forme de comprimés à 100, 200 et 300 mg. Il s'administre par voie orale à la dose de 20 mg/kg/jour, répartis en 2 ou 3 prises, durant 8 à 12 semaines.

▼ Aminosidine sulfate

L'Aminosidine est un antibiotique aminoside, elle s'est révélée particulièrement efficace dans le traitement de la LV ; seule ou en association avec les antimoniés.

La toxicité est celle des aminosides, la fréquence des effets secondaires est réduite par rapport à celle des sels d'antimoine.

Administré par voie parentérale à la dose de 12 mg à 16 mg/kg/j durant 20 jours. L'association aux antimoniés a permis de diminuer la durée du traitement avec des effets similaires.

▼ Atavaquone :

Les hydroxynaphtoquinones sont des inhibiteurs sélectifs des transporteurs d'électrons mitochondriaux, sont actives contre plusieurs protozoaires de la classe

des sporozoaires. Parmi ces produits, l'Atavaquone a montré une certaine efficacité in vitro et a fait l'objet de quelques essais limités et peu probants.

▼ Imidazolés :

Kétoconazole et Itraconazole ont suscité, dès leur sortie, des espoirs en matière de traitement des leishmanioses. Ils ont donné lieu à divers essais thérapeutiques avec des résultats contradictoires.

▼ Interféron gamma :

L'interféron gamma de synthèse est utilisé pour lutter contre le défaut d'activation macrophagique, élément fondamental du développement de l'infection leishmanienne. Associés aux antimoniés pentavalents, il a montré une certaine efficacité dans les LV.

▼ Sels d'Or :

L'efficacité paraît nette à un mois, mais le recul ultérieur est faible, la tolérance est bonne. [53]

5.2 Traitement symptomatique :

- ▼ Transfusion sanguine pour corriger une anémie sévère.
- ▼ Antibiothérapie lors de surinfections bactériennes.
- ▼ Apport hyper-protidique et poly-vitaminé en cas de malnutrition.
- ▼ Equilibration hydro-électrolytique.

6. PROPHYLAXIE :

6.1 Prophylaxie individuelle :

Plusieurs mesures de prophylaxie individuelle permettent d'éviter la piqure par le phlébotome :

- ▼ Limitation des activités à l'extérieur après la tombée de la nuit.
- ▼ Portage de vêtements protecteurs.
- ▼ Désinsectisation intra domiciliaire « house spraying ».

✓ Usage de moustiquaires imprégnées pour l'homme et colliers insecticides pour les chiens.

6.2 Prophylaxie collective :

6.2.1 Elimination des réservoirs :

✓ Action sur le réservoir humain :

Ø Dépistage : le dépistage actif ou passif des cas de leishmaniose viscérale est difficile à réaliser du fait de la similitude du tableau clinique avec les affections fébriles associant une splénomégalie.

Ø Traitement : reste le seul moyen efficace pour éradiquer le réservoir humain.

Ø Enquête épidémiologique : elle doit être réalisée :

ü Chez les populations à risque.

ü Dans les zones appartenant à une même strate à risque.

ü A la suite de déclaration de nouveaux cas dans une région jusque là indemne.

Ø Education pour la santé : un programme d'éducation pour la la santé doit être associé pour accroître la prise de conscience des populations exposées et promouvoir les mesures de lutte au niveau local.

✓ Action sur le réservoir animal :

Les chiens constituent le principal réservoir domestique et le dépistage de masse repose sur la sérologie. En cas de positivité, les chiens doivent être abattus.

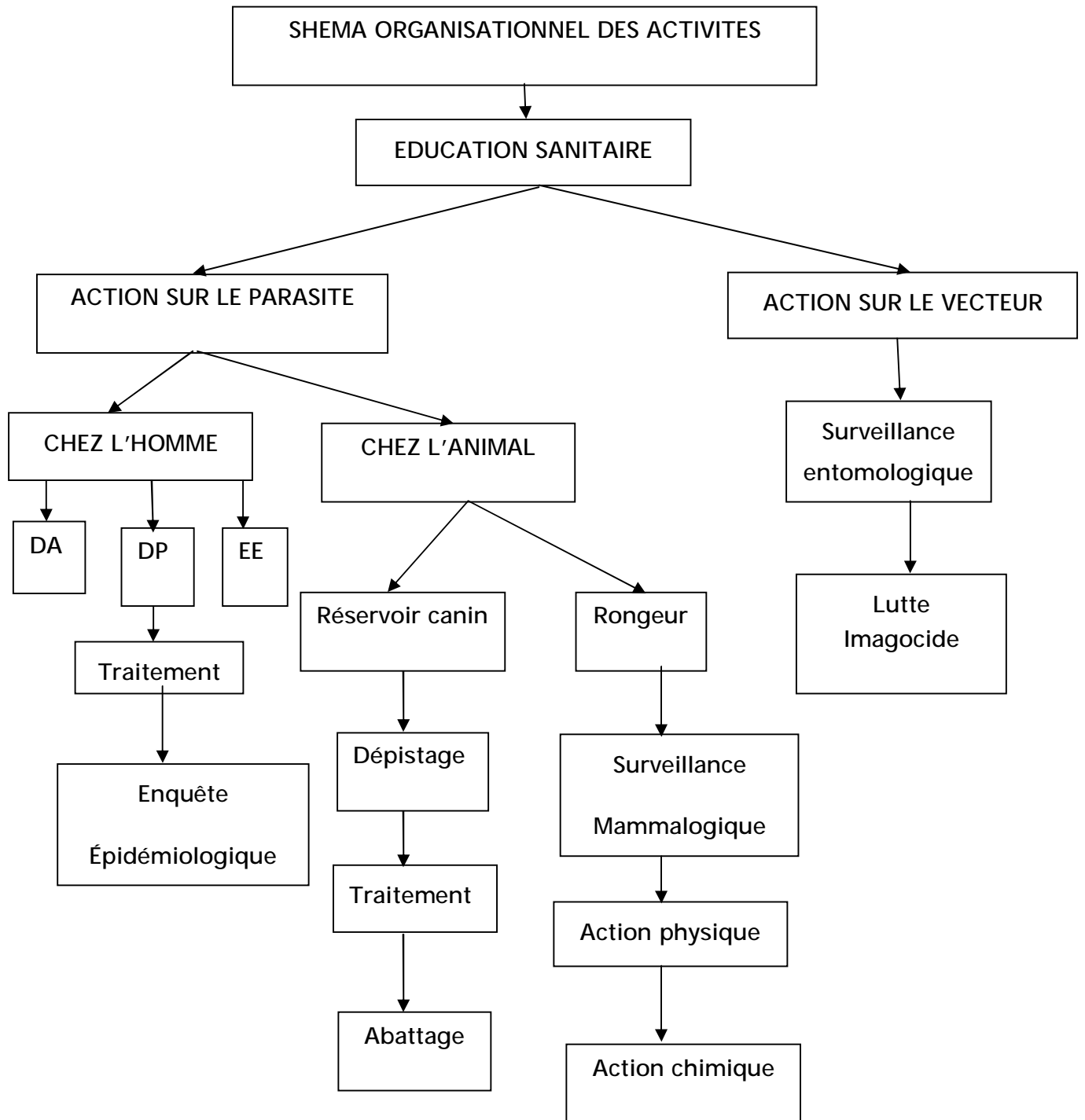
La stratégie actuelle d'élimination n'est pas satisfaisante car elle ne produit qu'un effet passager. En Europe, il est parfois suggéré de traiter les chiens de façon répétée avec les antimonies pentavalents, mais l'on considère que cette méthode n'est pas totalement excellente, car, dans la mesure où les mêmes médicaments sont utilisés pour traiter la leishmaniose humaine, cela pourrait entraîner l'apparition de parasites résistants. En outre, le traitement des chiens même s'il est

financièrement possible, n'a aucune efficacité partielle : la plupart des animaux font des rechutes.

6.2.2. Lutte contre les vecteurs :

En raison des difficultés d'identification des lieux de ponte de phlébotomes, il est pratiquement impossible d'envisager une stratégie de lutte anti larvaire.

Cependant, l'élimination des gîtes larvaires effectifs ou potentiels de phlébotomes contribue à l'élimination des populations des vecteurs. ; Par la pulvérisation d'insecticides à effet rémanent dans les maisons et les gîtes des animaux.



6.3 Vaccination :

Face au fléau que représentent les leishmanioses, une seule mesure apparaît opportune : la prévention par une vaccination efficace et sans complications secondaires. Malheureusement, et malgré plusieurs études à ce sujet, il n'existe toujours pas de vaccin contre la leishmaniose.

6.3.1 Stratégies de vaccination anti-leishmanienne :

Un vaccin idéal serait capable de :

- ✓ Bloquer la pénétration des promastigotes dans les cellules histio-monocytaires ; ou
- ✓ Empêcher la survie des promastigotes infectieux dans le phagolysosome ; ou
- ✓ Inhiber la multiplication des amastigotes dans le compartiment lysosomal ; ou
- ✓ Neutraliser l'infectivité des amastigotes libérés après l'éclatement des cellules hôtes.

Les deux premières stratégies débouchent sur l'élaboration d'un vaccin anti-promastigotes, et les suivantes sur la production d'un vaccin anti-amastigotes.

6.3.2 Perspectives de vaccination :

6.3.2.1 Vaccine de première génération

- ✓ Vaccins composés de promastigotes atténués

Les préparations antigéniques comportent des promastigotes, en phase stationnaire de croissance. Viables, leur pathogénicité est modérée, voire nulle, suite à une exposition à des agents physiques ou chimiques. Ils conservent leur immunogénicité, mais perdent une partie de leur capacité à se multiplier dans la cellule de l'hôte.

En modèle murin, ils induisent une immunoprotection efficace contre les deux stades du parasite.

Ces vaccins n'ont pas fait l'objet d'essais de vaccination humaine.

- ✓ Vaccins composés de promastigotes tués

Ils induisent une immunoprotection, qui paraît aussi efficace que la précédente.

Des préparations vaccinales de promastigotes tués sont actuellement à l'étude dans plusieurs essais d'immunisation humaine.

✓ Vaccins composés d'extraits antigéniques

Des extraits antigéniques totaux et/ou particuliers, des lysats de promastigotes et des fractions protéiques semi purifiés sont classés dans la liste des candidats vaccins.

Considérés comme les premiers vaccins anti-leishmaniens efficaces, injectés par voie intra-dermique, composés de quelques protéines et agissant sans adjonction d'adjuvants.

6.3.2.2 Vaccins moléculaires ou à sous unités

Les caractères de ces candidats vaccins sont les suivants : molécules caractérisées par leurs propriétés biochimiques et fonctionnelles ; leurs gènes, pour la plupart, sont clonés et des protéines recombinantes sont disponibles pour les essais de vaccination ; les épitopes T, identifiés dans ces molécules, permettent la fabrication de peptides synthétiques, dont il faut évaluer l'immunogénicité et le potentiel protecteur.

Le mieux connu est la glycoprotéine de 63 KD (gp63). Elle joue un rôle dans la pénétration et la survie du parasite dans la cellule.

6.3.2.3 Vaccins de troisième génération

Les stratégies ont évolué et des essais de vaccination sont conduits avec les préparations suivantes.

- ✓ Micro-organismes transfectés avec des gènes leishmaniens.
- ✓ Leishmanies recombinantes à virulence atténuée.
- ✓ Vaccins synthétiques.
- ✓ L'ADN comme vaccin. [6]

Programme national de lutte contre les leishmanioses « Plan d'action année 2006 » [54]

1. Objectifs :

✓ Objectif général :

Dépister et prendre en charge précocement et correctement les cas afin d'éviter d'éventuelles poussées épidémiques.

✓ Objectifs spécifiques :

- Ø Programmer le dépistage dans toutes les localités ayant enregistré des cas durant ces dernières années.
- Ø Renforcer le dépistage passif dans les formations sanitaires ayant enregistré des cas.
- Ø Réaliser les enquêtes épidémiologiques autour des cas isolés à la recherche de cas résiduels.
- Ø Sensibiliser la population et les collectivités locales sur les méthodes de prévention de la maladie.

2. Activités à développer

✓ Actions contre le parasite :

- Ø Programmes d'activités de dépistage dans les localités et les écoles ayant enregistré des cas au cours des cas au cours des visites des équipes mobiles.
- Ø Renforcement du dépistage passif au niveau des formations sanitaires ayant enregistré des cas
- Ø Réalisation d'enquêtes épidémiologiques autour des cas isolés.(annexe 2)

✓ Actions contre le vecteur :

Ø Organisation des séances de sensibilisation de la population sur la collecte et l'évacuation hygiénique des ordures ménagères.

Ø Promotion de l'utilisation de moustiques au niveau des habitations des localités à risque.

✓ Activités de soutien :

Ø Activités d'information et de communication :

- Planification et organisation de séances éducatives programmées pour sensibiliser la population à risque sur les moyens de prévention de la maladie

Ø Activités de formation :

- Organisation de journées d'information et de sensibilisation du personnel des formations sanitaires sur les leishmanioses.

CONCLUSION

Ce travail est une étude rétrospective sur la LVA effectuée au CHU HASSANII FES et qui a concerné 18 cas confirmés entre 2003 et 2009.

L'incidence annuelle de la LVA est de 2,57%, la fréquence moyenne est de 0,26%.

La LVA prédomine durant l'Eté et l'Automne (55,54%).

L'âge des malades varie entre 14 et 65 ans avec une fréquence maximale après 20 ans (66,66%).

On note une prédominance masculine (66,66%), le sexe ratio est de 2.

La fièvre est rencontrée chez 61,11%, la splénomégalie fait défaut chez un seul malade (5,55%) et la pâleur est présente chez 72,22%.

L'hépatomégalie est retrouvée chez 27,77%, et les adénopathies chez 22,22%.

Le syndrome hémorragique est retrouvé chez 33,33%, les signes digestifs et respiratoires manquent chez la totalité des patients.

Sur le plan biologique, la pancytopénie est retrouvée dans 50%, le syndrome inflammatoire est constant chez tous les malades.

La ponction sternale était positive chez 83,33%, alors que la biopsie ostéo-médullaire était concluante chez 16,66%. La sérologie a été positive chez 93,33% des malades pour lesquelles elle a été pratiquée.

Tous les malades ont été traités par le Glucantime en cure unique pendant une durée de 20 jours.

Trois malades ont présenté des signes d'intoxication stibique.

L'évolution a été favorable chez tous les patients, aucun décès n'a été enregistré.

La motivation de la population ainsi que le développement d'infrastructure de laboratoire périphérique, sont des éléments capitaux pour éviter le retard diagnostic et améliorer ainsi le pronostic.

RESUME

RESUME

Nous rapportons dans cette étude 18 observations de leishmaniose viscérale chez l'adulte colligées au service de médecine interne au CHU HASSAN II FES entre 2003 et 2009.

L'incidence annuelle moyenne est de 2,57 cas/an avec une prédominance en Eté et en Automne (55,54%).

L'âge des malades varie entre 14 et 65 ans avec une fréquence maximale chez les malades âgés de plus 20 ans.

Le sexe masculin est le plus touché par cette affection avec un sexe ratio de 2.

La triade classique fait défaut chez 11 des malades, elle retrouvée dans 38,33%.

La ponction ostéo- médullaire a été pratiquée chez tous les malades, avec un taux de confirmation de 100%. La sérologie pratiquée chez 15 malades a été positive dans 93,33%.

Le traitement reçu est à base d'antimoine de méglumine en une seule cure.

L'évolution a été favorable dans tous les cas. Aucun décès n'a été enregistré.

La gravité et le coût économique élevé pour la société de la LVA exigent un diagnostic précoce, un traitement adéquat et surtout une prophylaxie adaptée avec un renforcement des moyens pour les laboratoires et un accès facile pour les populations.

ABSTRACT

We report in this study 17 comments of visceral leishmaniasis in adults cases collected in the service of internal medicine at CHU Hassan II FES between 2003 and 2009.

The average annual incidence is 2,57 cases/ year with predominance in summer and fall (55,54%).

The age range is between 14 and 65 with a maximum frequency in patients aged over 20 years.

The male is most affected by this disease with a sex ratio of 2.

The classic triad is missing in 11 patients, she found in 38,88%.

The bone-marrow puncture was performed in all patients, with a confirmation rate of 100%. Serology was performed in 15 patients, it was positive in 93,33%.

The treatment received is based on antimony meglumine in a single treatment.

The outcome was favorable in all cases. No deaths were recorded.

The severity and the high economic cost to society of the LVA require early diagnosis, adequate treatment and prophylaxis; especially adapted with a means for strengthening laboratories and easy access for people.

θK

تطرقنا في هذه الدراسة ل 18 حالة لداء الليشمانيات الحشوية لدى الشخص البالغ، مسجلة بمصلحة الطب الباطني بالمركب الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس، بين سنتي 2003 و 2009.

نسبة الإصابة السنوية المتوسطة تناهز 2,57 حالة كل سنة، مع هيمنة خلال فصلي الصيف و الخريف بنسبة 55,54%.

سن المرضى يتراوح ما بين 14 و 65 سنة، مع نسبة قصوى عند الأشخاص الذين يتجاوز عمرهم 20 سنة.

الجنس الذكري أكثر عرضة للإصابة بهذا الداء مع نسبة للجنس تساوي 2.

الثلثية السريرية التقليدية غائبة لدى 11 مريضا، وهي حاضرة عند 38,88% من الحالات.

تم انجاز بزل النخاع العظمي لدى جميع المرضى، مع تأكيد ايجابي بنسبة 100%.
التمصل المنجز لدى 15 مريضا كان ايجابيا في 93,33% من الحالات.

العلاج المتلقى يحتوي على انتيمونيوات الميغلومين، وصف في دورة علاجية واحدة.
إن الخطورة و التكلفة الاقتصادية المرتفعة على المجتمع، لداء الليشمانيات الحشوية عند الشخص البالغ، تدفع إلى ضرورة تشخيص مبكر و علاج فعال. خاصة الوقاية الملائمة مع تكثيف معدات المختبرات و تيسير استفادة الساكنة من هذه الخدمات.

BIBLIOGRAPHIE

[1] J. MAHJOUR et Al

Lutte contre les leishmanioses, guide des activités.

Ministère de la santé

[2] K. AOUN

Particularités de la leishmaniose viscérale de l'adulte non infecté par le VIH en Tunisie.

Médecine tropicale 2004 ; N° 64 ; pages 160-162.

[3] A. AGOUMI, ROUICHI, M.T LAHRECH

Mise au point sur le profil épidémiologique de la leishmaniose viscérale au Maroc 1957-1989.

[4] P. JACQUEMIN

Parasitologie clinique, 3^{ème} édition « leishmanies et leishmanioses » pp : 44-50.

[5] CDC: Centers for Diseases Control and prevention

Cycle of leishmania

[6] J.DEDET

Les leishmanioses, parasitologie

[7] P. AURBY

Leishmanioses : actualités 2007.

Médecine tropicale.

[8] *INH, département de parasitologie.*

Les leishmanioses.

[9] *Ministère de la santé publique.*

Arrêté ministériel N683-95, du 31 Mars 1995.

[10] *K. AOUN et Al.*

Actualités épidémiologiques de la leishmaniose viscérale en Tunisie.

Médecine et maladies infectieuses 39 (2009) 775-779.

[11] *E. ROSENTHAL, P.MARTY.*

Actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne.

La revue de médecine interne 30 (2009) S24-S28.

[12] *P.MARTY et AL.*

Actualités sur les leishmanioses en France.

Archives de pédiatrie 2009 ; 16 ; S 96-S100.

[13] *A. BERBICH*

La leishmaniose viscérale de l'adulte : étude de 7 observations

Médecine de Maghreb 1996 n° 96.

[14] *M.F SEBTI*

La leishmaniose viscérale chez l'adulte à propos de 6 cas

Médecine de Maghreb 1995 N° 50

[15] N. GUESSOUS-IDRISSI, M.RYAD et S.CHINEB.

Les leishmanioses au Maroc ; actualités épidémiologiques et diagnostiques.

Bulletin S.M.S.M, 1996, VII (2), 31-35.

[16] Ministère de la santé.

Formation en matière des leishmanioses.

[17] H.LOUZIR, K.DELLAGI.

Les

leishmanioses: un modèle d'étude des interactions hôte-parasite; implication pour la maladie humaine. Ann

Institut Pasteur 1999; 10: 67-80.

[18] YJF.GARIN, A.SULHAIAN, F.PRATLONG et Coll

Virulence of *Leishmania infantum* is expressed as a clonal and dominant genotype in experimental infections.

Infect Immun 2001; 69: 7365-73.

[19] S. El-Safi et Al.

Genes and environment to susceptibility for visceral leishmaniasis

C. R. Biologies 329 (2006).

[20] S.DUBAND et AL

Leishmaniose viscérale atypique chez un sujet splénectomisé.

Revue médecine interne 2002 ; 23Suppl 1.

[21] PH.GROS et Al

Leishmaniose viscérale à forme splénique prédominante.

Revue française des laboratoires, septembre 1996.

[22] *MS.ABDELMOULA, Z. MHAMDI, F .AMRI et Coll.*

La leishmaniose viscérale chez l'enfant

Maghreb Medical 2003 ; 23 : 40-42.

[23] *JP.DEDET et Al.*

Leishmanioses : clinique et thérapeutique.

Encyclopédie Médico-chirurgicale, maladies infectieuses, 8-506 20 .1995.6.p.

[24] *J.P GANGNEUX ; L.DONAGHY ; P. MARTY*

Place de foie dans la leishmaniose viscérale

Gastroenterol clin biol 2006; 30; 1027-1032

[25] *S. BOUKHTIR, A.MERJI, S.MRAD, S.BARSAOUI.*

Visceral leishmaniasis diagnosed on duodenal biopsy in a child.

Acta.Gastroenterol.Belg 2003; 66:258-9.

[26] *F. LAGUNA, et Al.*

Gastrointestinal leishmaniasis in human immunodeficiency virus

Infected patients: report of five cases and review.

Clin.Infect.Dis 1994; 19:48-53.

[27] *PJ.ROSENTHAL, RE.CHAISSON, WK.HADLEY, et Al.*

Rectal leishmaniasis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1988; 84:307-9.

[28] JL.VILLANUEVA, J.TORRE-CISNEROS, R.JURADO, et Al.

Leishmania esophagitis in an AIDS patient: an unusual form of visceral leishmaniasis.

AmJ Gastroenterol 1994; 89:273-5.

[29] V.HOFFMAN, P.MARTY, C.PERRIN, MC.SAINT-PAUL, Y.LE FICHOU, et Al.

The histological spectrum of visceral leishmaniasis caused by *Leishmania infantum* MON-1 in acquired immune deficiency syndrome.

Hum Pathol 2000;31:75-84.

[30] M. BEL HAJ SALAH et Al.

Médecine et maladies infectieuses 36 (2006) 167-169

[31] F. HERRERRA et Al.

Une hypergammaglobulinémie considérable.

La Revue de médecine interne 29 (2008) 408-409

[32] F.GAMBARELLI et AL

La leishmaniose viscérale à l'ère de sida : difficultés de diagnostic biologique.

Médecine et maladies infectieuses.1994 ; 24, spécial, 572-5

[33] PALMAG, Y.GUTIERRY.

Laboratory diagnostic of *Leishmania* clinics in laboratory medicine

1991; 11 (4); 909-922.

[34] *D.BKCHADE, L.SEURAT, G.DISCAMPS, PH.TANIKE, F. DU BOURGUET.*

Atteinte digestive multiple au cours d'une leishmaniose viscérale chez un Patient infecté par le VIH : évolution favorable sous itraconazole.

Revue Medecine Interne 1996;17:234-237

[35] *F.PRATLONG, M.LAMBERT, P.BASTIEN et J.-P.DEDET*

Leishmaniose et immunodépression : aspects biocliniques.

Revue française des laboratoires, mars 1997, N ° 291.

[36] *P. Marty*

Leishmanioses viscérales : épidémiologie et diagnostic

Equipe de Recherche sur les Leishmanioses (ERLEISH)

Université de Nice.

[37] *H.DELACOUR*

Leishmaniose viscérale : quand une empreinte génétique dévoile le lieu de contamination

La Revue de médecine interne 30 (2009) S77-S151

[38] *S.HE et Al*

Leishmaniose viscérale et PCR de la confirmation diagnostique à l'origine du lieu de contamination

La Revue de médecine interne 30S (2009) S385-S479

[39] *S.BELHADJ, et Al.*

La culture du sang périphérique comme moyen diagnostique de

Médecine Tropicale 2002;62:155-7.

[40] S. BELHADJ et Al

Place de la culture dans le diagnostic parasitologique des leishmanioses cutanées et viscérales : expérience tunisienne.

Revue française des laboratoires , janvier 2006 N° 389

[41] E. CHOUIHI et Al.

Les cultures sur milieu NNN dans le diagnostic biologique des leishmanioses

Pathologie Biologie 57 (2009) 219–224

[42] Y. GRANGEORGE et Al

Cryoglobulinémie mixte sévère secondaire à une leishmaniose viscérale

La Revue de médecine interne 28 (2007) S83–S160

[43] JP. GANGNEUX

Traitement de la leishmaniose viscérale : modalités récentes.

La presse médicale, 27 novembre 1999/n°37 pp : 2057–2066

[44] OMS

Fiches modèles OMS d'information à l'usage des prescripteurs : Médicaments utilisés en Parasitologie.

Genève : Organisation mondiale de la santé, 1993 :1–146 .

[45] A. MASMOUDI

Glucantime® par voie parentérale : bénéfice versus toxicité

Médecine et maladies infectieuses 35 (2005) 42–45

[46] *R.PIAROUX*

Résistance de leishmania infantum au Glucantime circonstances de survenue et prise en charge thérapeutique.

Archives Pédiatrie 1996;3:352-356Q Elsevier. Paris

[47] *S.SUNDAR, D-K.MORE.et Al.*

Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India:

Report from the center of the Indian epidemic Clin-Infect-Dis, 2000 oct. 31
(4):1104 -1107.

[48] *A. MAKINSON*

Pentamidine et miltéfosine pour les leishmanioses chroniques chez l'adulte VIH-1 sous traitement antirétroviral efficace

Médecine et maladies infectieuses 38 (2008) S167-S169

[49] *P-Y. JEANDELA, P. MARTY et AL*

Amphotéricine B liposomale en cure courte dans le traitement de la leishmaniose viscérale méditerranéenne de l'adulte non immunodéprimé

La Revue de médecine interne 28 (2007) S36-S82

[50] *M. MONTANA*

L'Amphotéricine B liposomale en prophylaxie secondaire chez les patients VIH+ atteints de leishmaniose viscérale

Pathologie Biologie 52 (2004) 66-75

[51] S.SUNDAR, CP THAHUR Et Al.

Miltefosine an oral agent for the treatment of Indian visceral leishmaniasis

New England journal of Medecine

1999; 341:1795-1800.

[52]E.MORTIER

Intérêt de la Miltéfosine dans le traitement de la leishmaniose viscérale chez un patient infecté par le VIH

Revue medecine interne 2001

[53] P.MINODIER

Leishmaniose viscérale : un nouveau traitement par voie orale

Archives pédiatrie 1999

[54] Ministère de la santé

Programme national de lute contre les leishmanioses

Plan d'action 2006-2007

ANNEXES

Annexe 1 :

LEISHMANIOSE VISCERALE DE L'ADULTE

FICHE D'EXPLOITATION

Numéro de dossier :

Numéro d'entrée :

Identité :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe :

Province :

Situation familiale :

Profession :

Date d'entrée :

Date de sortie :

Antécédents :

VIH : ☐

Maladie hématologique : ☐

Maladie néoplasique : ☐

Leishmaniose cutanée : ☐

Tuberculose : ☐

Diabète : ☐

Autres :

Clinique :

Fièvre : ☐

Chiffrée à :

Asthénie : ☐

Pâleur : ☐

Amaigrissement : ☐

Hémorragie : ☐

Son type :

Douleurs abdominales : ☐

Localisation :

Manifestations digestives :

Ø Nausées : ☐

Ø Vomissements : ☐

Ø Diarrhées : ☐

Manifestations pulmonaires :

Ø Toux : ☐

Ø Râles crépitant : ☐

Splénomégalie :

Ø Pointe de rate : ☐

Ø Arrivant jusqu'à l'ombilic : ☐

Ø Dépassant l'ombilic : ☐

Hépatomégalie : ☐

Adénopathies : ☐

Localisation :

Autres manifestations :

Biologie :

HGB=

VGM=

CCMH=

Type de l'anémie :

GB=

NE=

LYM=

PLQ=

VS 1^{ère} heure :

VS 2^{ème} heure :

CRP=

Urée =

Créatinine =

GOT =

GPT=

Protides =

Albumine=

Gamma=

E.P.P :

I.E.P.P :

Recherche de BK :

Sérologie VIH :

Sérologie de leishmaniose :

Autres sérologies :

Examen utilisé :

Ø Ponction sternale : ☐

Ø Biopsie ostéo-médullaire : ☐

Myélogramme :

Autres bilans :

Explorations :

Radio poumon :

Echographie abdominales :

ECG :

Autres :

Traitement :

Molécule utilisée :

Ø Glucantime : ☐

Ø Amphotéricine B : ☐

Ø Autres :

Schéma thérapeutique :

Traitement adjuvants :

Evolution :

Favorable : ☐

Toxicité :

Ø Atteinte hépatique : ☐

Ø Atteinte cardiaque : ☐

Ø Atteinte rénale : ☐

Ø Pancréatite : ☐

Résistance : ☐

Récidive : ☐

Décès : ☐

Remarque :

Annexe 2:

ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE SUR UN CAS DE LEISHMANIOSE

LOCALISATION ET IDENTIFICATION DU MALADE

Nom du malade : Nom du chef de foyer :

Age (en années) : /___/ sexe : /___/

profession :

Province/Préfecture de : Circonscription Sanitaire de :

Secteur : Localité : N°

maison :

Nombre d'habitants : dans la maison : dans la localité du malade :

Depuis quand le malade habite-t-il cet endroit :

Adresse antérieure s'il ya lieu :

Localité de résidence secondaire :

RENSEIGNEMENTS DE LABORATOIRE

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

RENSEIGNEMENTS SUR LA MALADIE

Type de dépistage : Actif : /___/ Passif : /___/ Autre : /___/

Préciser :

Date probable de début de la maladie :.....

Hospitalisation : Lieu :.....n° d'hospitalisation :.....

Date entrée /___/___/___/ date de sortie /___/___/___/

Est-ce la première atteinte : oui /___/ non /___/ -si non, dates et renseignements sur les atteintes

précédentes :.....

.....

.....

Déplacements antérieurs du malades s'il ya lieu : dates et endroits :.....

.....

.....

Renseignements cliniques :

-Leishmaniose viscérale :

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

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

-Autres signes cliniques (à préciser) :.....

-Leishmaniose cutanée :

Aspect de la ou les lésion(s)	Localisation	Nombre

CHIMIOThERAPIE

Date de début de traitement : /___/___/___/ Date de fin : /___/___/___/

Médicament utilisé :.....dose administrée :.....

ENTOURAGE DU MALADE

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

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

Prélèvements effectuées : dans la maison : dans l'entourage.....

RESERVOIR

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

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

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

Si non : -Espèce(s) capturée(s) :Nombre :

-Espèce(s)

parasitée(s) :Nombre :

VECTEUR

Capture de phlébotome : Méthode utilisée :Lieu de capture :

Espèces identifiées :Nombre par espèce :

Espèce parasitées :Nombre par espèce :

ASPERSIONS

La maison et la localité dans lesquelles habite le malade ont-elles été aspergées par pulvérisation :

*maison : oui : /___/ -non : /___/ *localité : oui : /___/ -non : /___/

-dates des dernières aspersion :

ORIGINE DE L'INFECTION

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

Importé : /___/ lieu d'importation

MESURES ENTREPRISES ET COMMENTAIRE

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

.....

.....

Enquête effectuée par : nom et

fonction : Date :

Signature de Médecin-chef du S.I.A.A.P