

LEISHMANIOSE VISCERALE : EXPERIENCE D'UN SERVICE DE PEDIATRIE

VISCERAL LEISHMANIASIS : EXPERIENCE OF A PEDIATRIC CENTER

F. SAFI ^{1,3}; I. MOALLA ^{1,3,*}; M.HSAIRI ^{1,3}; D.KAMMOUN^{1,3}; A.GHARSALLAH ^{1,3} ; I.BEN AMOR ^{2,3}
J.GARGOURI ^{2,3}; L. GARGOURI ^{1,3} ET A. MAHFOUDH ^{1,3}

1: Service de Pédiatrie Urgence et réanimation pédiatrique, CHU Hédi Chaker, Sfax-Tunisie

2 : Centre régional de Transfusion sanguine de Sfax-Tunisie

3: Faculté de Médecine de Sfax, Université de Sfax- Tunisie

*E-mail de l'auteur correspondant : imenemoalla@gmail.com

Résumé

La leishmaniose viscérale (LV) est un problème de santé publique dans le monde et en Tunisie. Une étude rétrospective étalée sur une période de 12 ans (allant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2020) a été entamée dans un service de pédiatrie colligeant tous les enfants hospitalisés pour leishmaniose viscérale infantile.

Dix cas ont été colligés avec une incidence de 1,25 cas/an. Le sex ratio (M/F) était de 0,66. L'âge moyen était de 3,6 ans. La triade clinique: fièvre, pâleur et splénomégalie était retrouvée chez 7 patients.

La pancytopenie a été décrite chez 7 malades, alors qu'une bicytopenie était présente chez 3 patients. Le myélogramme a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas. L'association d'une LV avec un syndrome d'activation macrophagique a été retrouvée chez 6 malades. Le N-méthylglucantime était utilisé dans 9 cas et l'Amphotéricine B était prescrite chez un malade. L'évolution était favorable dans 9 cas. Un décès a été noté dans un seul cas.

Mots- clés : Leishmaniose viscérale ; Enfant ; Syndrome d'activation macrophagique.

Abstract

Visceral leishmaniasis (VL) is a public health problem in the world and in Tunisia. A retrospective study spread over a period of 12 years (from January 1, 2009 to December 31, 2020) was initiated in a pediatric department, collecting all the children hospitalized for infantile visceral leishmaniasis. These are 10 cases. The incidence was 1.25 cases / year. The sex ratio (F/M) was 0.66. The average age was 3.6 years old. The clinical triad : fever, pallor and splenomegaly was found in 7 patients. On examination, splenomegaly was found in all patients, hepatomegaly in 7 patients and lymphadenopathy in 3 cases. Pancytopenia was described in 7 patients, while bicytopenia was present in 3 patients. The myelogram confirmed the diagnosis in all cases. The association of VL with a macrophage activation syndrome was found in 6 patients. N-methylglucantime was used in 9 cases and Amphotericin B was prescribed in one patient. The evolution was favorable in 9 cases. One patient died.

Key-words: Visceralleishmaniasis; Child; Macrophage activation syndrome.

ملخص

يعتبر داء الليشمانيات الحشوي مشكلة صحية عامة في العالم و في تونس. قمنا بدراسة ذات أثر رجعي امتدت على مدى 12 عاماً (من 1 جانفي 2009 إلى 31 ديسمبر 2020) في قسم طب الأطفال حيث جمعت جميع الأطفال في المستشفى لعلاج داء الليشمانيات الحشوي الطفولي. تم جمع عشر حالات بمعدل حدوث 1.25 حالة / سنة. كانت نسبة الجنس M/F 0.66. كان متوسط العمر 3.6 سنوات. تم العثور على الثالوث السريري: الحمى والشحوب وتضخم الطحال لدى 7 مرضى. تم وصف قلة الكريات الشاملة لدى 7 مرضى، بينما كان قلة الكريات البيض موجودة لدى 3 مرضى. أكد بيان نخاع العظمي التشخيص في جميع الحالات. تم العثور على ارتباط VL بمتلازمة التنشيط البلعيمي لدى 6 مرضى. تم استخدام N-methylglucantime في 9 حالات وتم وصف Amphotericin B لمريض واحد. كان التطور إيجابياً في 9 حالات. لوحظت حالة وفاة في حالة واحدة فقط.

الكلمات المفتاح : داء الليشمانيات الحشوي ; طفل ; متلازمة تنشيط البلاعم.

INTRODUCTION

La leishmaniose viscérale (LV) appelée également kala-azar est une anthroponose due à la multiplication dans le système réticulo-histiocytaire d'un protozoaire flagellé du genre *Leishmania*. La transmission se fait par la piqûre d'un insecte vecteur: le phlébotome et son réservoir est le chien. La leishmaniose viscérale est caractérisée par une répartition géographique large. Elle constitue un problème de santé publique dans le monde et en Tunisie. C'est une forme grave car fatale si elle n'est pas traitée.

Les objectifs de notre travail étaient de déterminer les particularités cliniques et biologiques de cette pathologie en milieu pédiatrique et d'étudier les différentes modalités thérapeutiques afin d'améliorer le pronostic de cette pathologie.

PATIENTS ET METHODES

Une étude rétrospective descriptive a été menée au service de pédiatrie urgences et réanimation pédiatriques au CHU Hédi Chaker de Sfax portant sur les enfants hospitalisés pour leishmaniose viscérale infantile. L'étude est étalée sur une période de 12 ans allant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2020.

Ont été colligés tous les cas hospitalisés pour leishmaniose viscérale dont le diagnostic a été confirmé par preuve parasitologique et/ou par preuve sérologique. Les observations cliniques ont été rapportées à partir des données relevées dans les dossiers médicaux.

RESULTATS

Dix cas de LV ont été colligés. L'incidence de la LV était de 1,25 cas/an. La prévalence hospitalière de la LV était de 0.7% de l'ensemble des hospitalisations de notre service. Une prédominance féminine était observée avec un sex ratio (M/F) de 0,66. L'âge moyen était de 3,6 ans et la tranche d'âge la plus touchée était entre 2 et 4 ans. Le milieu rural et le bas niveau socio économique étaient fréquents. Le délai de consultation variait de 10 jours à 2 mois avec une moyenne de 17,7 jours. La triade clinique: fièvre, pâleur et splénomégalie était retrouvée chez 7 patients. La fièvre était présente chez 7 cas. Il s'agissait d'une fièvre anarchique. La totalité de nos enfants présentaient une splénomégalie. L'hépatomégalie était présente chez 7 patients. Des adénopathies ont été constatées chez 3 malades.

Le syndrome hémorragique, facteur de gravité des LV, a été noté chez 4 patients.

Sur le plan biologique, la numération de la formule sanguine a objectivé une pancytopenie chez 7 malades et une bicytopenie chez 3 malades. En effet, tous les patients ont présenté une anémie de sévérité variable, la quasi-totalité des malades (9/10) ont présenté une thrombopénie et 8 patients avaient une leucopénie.

Le bilan hépatique était perturbé chez 7 malades. Un syndrome inflammatoire biologique a été objectivé chez 7 patients. L'EPP réalisée chez 3 malades a montré un pic de gammaglobulines et une hypoalbuminémie.

D'autres anomalies étaient évocatrices du syndrome d'activation macrophagique (SAM), telles qu'une hypertriglycéridémie (6 cas), une hyperferritinémie (5 cas), une hypofibrinogénémie (1 cas) et une élévation des LDH (5 cas). La mise en évidence d'images d'hémophagocytose a été rapportée dans 4 cas. Le diagnostic de SAM compliquant une LV a été retenu dans 6 cas en se référant aux critères de SAM.

Le diagnostic de LV a été confirmé dans tous les cas par la mise en évidence du parasite sur ponction sternale de moelle osseuse. Chez nos patients, la sérologie IFI était positive chez 8 malades avec un seuil de positivité est de 1/ 100.

Une forme pulmonaire était présente chez 2 cas et une forme digestive a été notée chez 2 malades.

Concernant le traitement, le N-méthylglucantime (Glucantime®) était le plus utilisé de 1^{ère} intention (9 cas) durant une période variant de 21 à 28 jours. Cette molécule était à l'origine d'une stibio-intolérance (troubles digestifs) dans 1 cas et d'une stibio-intoxication (insuffisance rénale dans un cas et anémie avec cytolysse dans l'autre cas). L'Amphotéricine B était prescrite chez un malade à cause d'une stibio-intolérance. Une cure de veinoglobulines était indiquée devant l'association d'une LV et d'un SAM.

L'évolution de la LV était favorable dans la quasi-totalité avec une amélioration de l'état général des patients, une apyrexie et régression de l'hépatosplénomégalie. Un décès suite à une coagulopathie intravasculaire disséminée a été noté, il s'agissait d'une LV compliquée d'un SAM réfractaire.

DISCUSSION

Depuis la description du premier cas de LV en Tunisie en 1904, l'incidence annuelle moyenne des cas de la maladie est en augmentation progressive [1,2]. Actuellement, une incidence de 70 à 100

cas/an est enregistrée. Dans notre étude, l'incidence annuelle était de 1,25 cas/an.

Il existe deux espèces de leishmania, la LV méditerranéenne est due à *L. infantum*. Son réservoir est animal, particulièrement canin [3].

La LV reste l'apanage de l'enfant et en particulier du nourrisson de 1 à 2 ans [4,5]. Dans notre série, la moyenne d'âge était de 3,6 ans (2 ans - 7 ans). La tranche d'âge la plus touchée était entre 2 ans et 4 ans. Ceci est expliqué par les contacts fréquents entre les chiens et l'enfant en bas âge [6].

Le sexe ratio est variable selon les séries [4,7]. Dans notre série, une prédominance féminine a été retrouvée.

La LV prédomine dans les zones rurales [5,7], ce qui a été noté chez 8 des 10 patients. Même si cette pathologie a été depuis longtemps considérée comme une affection du Nord du pays [5], il apparaît que de plus en plus de cas de LV surviennent dans le centre et le sud du pays où sévit la leishmaniose cutanée [8].

Les délais de diagnostic de la LV variables en fonction des études ont considérablement diminué ces dernières années en Tunisie [8]. Dans notre étude, ce délai variait entre 10 jours au minimum et 2 mois au maximum, avec une moyenne de 17,7 jours.

Sur le plan clinique, la triade caractéristique (pâleur, fièvre et splénomégalie) a été objectivée dans la plupart des études [9]. Aucun signe de la LV n'est pathognomonique. En effet, plusieurs affections peuvent mimer ces manifestations.

La fièvre constitue le principal signe clinique initial, elle a été rapportée dans toutes les séries pédiatriques avec une fréquence qui était variable de 71 à 100% [9]. Cette fièvre est le plus souvent modérée, résistante aux antibiotiques. Elle est oscillante avec frissons mimant un tableau septicémique. Survenant par vagues de plusieurs jours ou semaines entrecoupées de périodes d'apyrexie même en l'absence de tout traitement. Elle est connue sous le nom de « fièvre folle ». Dans notre série, 7 enfants étaient fébriles au moment de la consultation. L'apyrexie à l'admission chez les 3 autres patients pourrait être due au caractère anarchique de la fièvre dans la LV. Quant à la pâleur, elle est présente dans 32 à 100% des cas selon les séries [7,10]. Dans notre étude, ce signe a été retrouvé chez tous les patients. Dans la LV, la splénomégalie est un signe précoce et fréquent. Elle est observée dans 83 à 100% des cas dans les séries pédiatriques [9,10]. La rate est généralement lisse, indolore, ferme et mobile

déformant l'abdomen. Ce signe a été objectivé dans notre série chez tous les malades.

L'hépatomégalie (HMG) est particulièrement fréquente au cours de la LV avec une fréquence allant de 26 à 100% [9,11,12]. Elle est en général discrète ou modérée, rarement volumineuse. Cette HMG peut rentrer dans le cadre de l'HMG leishmanienne. L'HMG est rencontrée chez 7 patients de notre série.

La présence d'adénopathies au cours de la LV a été rapportée dans la majorité des séries et son incidence varie de 8 à 36% [9,13]. Dans notre étude, ces adénopathies ont été objectivées dans 3 cas.

Un syndrome hémorragique peut être observé dans la LV. Il intéresse 3 à 30% des cas des séries pédiatriques [11,12]. Ce syndrome a été noté chez 4 malades dans notre série : il s'agissait d'épistaxis chez 3 cas et d'une hémorragie digestive dans le cadre d'une coagulopathie intra vasculaire disséminée chez 1 cas.

Les signes respiratoires sont souvent objectivés lors de la phase initiale de la maladie, pouvant égarer le diagnostic. Ces signes respiratoires étaient variables selon les études de 3 à 15 % [11,13]. Ils étaient présents chez 2 malades de notre série.

Dans la LV, les signes digestifs ne sont pas rares. Une diarrhée peut accompagner les signes classiques de la maladie. Le diagnostic de LV a été retenu sur la biopsie intestinale qui a mis en évidence le parasite dans les cellules mononuclées du chorion. Même en l'absence de symptomatologie digestive, le parasite a été objectivé à ce niveau dans quelques cas. Notre étude a révélé la présence de signes digestifs à type de douleurs abdominales et de diarrhée chez 2 patients.

Sur le plan biologique, l'anémie est un signe majeur dans la LV. Elle est dans la plupart des cas normochrome normocytaire arégénérative. En cas d'évolution chronique, l'hémoglobine peut s'effondrer à moins de 4g/dl. Une anémie hémolytique auto immune peut être observée. Dans notre étude, l'hémogramme a été réalisé chez tous les malades objectivant une anémie chez tous les malades.

La thrombopénie observée au cours de la LV, reste longtemps modérée. Elle a été objectivée chez 9 de nos malades.

La leucopénie qui est due à une neutropénie, a été rapportée dans la majorité des séries [11,13,14]. Dans notre étude, elle a été observée chez 8 cas.

Au total, une pancytopenie a été décrite chez 7 malades de notre série alors qu'une bicytopenie était présente chez 3 de nos patients.

La mesure de la VS constitue un bon élément d'orientation. Son accélération a été mentionnée dans plusieurs séries pédiatriques [7,14]. Dans notre étude, une VS accélérée supérieure à 100 mm à la première heure a été notée chez 3 cas. La CRP était positive chez 7 patients.

Concernant le bilan de certitude, l'examen direct de la moelle osseuse représente le gold standard [15]. La présence des corps de leishmanies à l'examen direct de la moelle osseuse était positive dans 70 à 100% des séries pédiatriques [11,13]. Dans notre étude, le myélogramme était réalisé chez tous les malades. Il a permis de confirmer le diagnostic chez tous les patients et il avait mis en évidence des images d'hémophagocytose chez 4 cas.

L'immunofluorescence indirecte (IFI) est la technique de référence pour la recherche d'anticorps circulants. Elle est positive dans plus que 80% des cas [11,13,14]. On peut voir des faux négatifs au cours d'une LV authentique particulièrement chez les petits nourrissons âgés de moins de 4 mois. Dans notre série, la sérologie était réalisée chez 8 patients, revenant positive dans tous les cas.

Dans la LV, des perturbations du bilan hépatique ont été décrites. Elles peuvent rentrer dans le cadre d'une hépatite granulomateuse leishmanienne[16] ou dans le cadre d'un SAM compliquant une LV.

Dans notre étude, ces perturbations observées étaient en rapport avec le SAM.

On peut observer une protéinurie discrète isolée.

L'imagerie peut être contributive dans la LV. La radiographie de thorax doit être réalisée de façon systématique à la recherche d'une atteinte pulmonaire.

L'échographie abdominale est d'indication fréquente dans la LV permettant de déterminer les caractéristiques de la rate et de rechercher d'autres anomalies à savoir adénopathies profondes, une hépatomégalie ou une hypertension portale orientant ainsi le diagnostic étiologique. Dans notre étude, la radiographie de thorax était réalisée chez tous les malades, objectivant chez 3 cas un foyer alvéolaire pulmonaire et une ascension de la coupole diaphragmatique chez un malade.

L'échographie abdominale était réalisée chez 7 malades. Elle a montré une splénomégalie chez tous les patients, une hépatomégalie chez 3 malades et un épanchement intra-abdominal de faible abondance chez 2 malades.

Parfois, des auto-anticorps sont détectés chez les patients avec LV [16,17]. La présence de ces auto-anticorps peut constituer un piège potentiel qui peut conduire à une erreur et un retard diagnostiques de la LV avec des conséquences fatales.

Dans notre étude, l'association LV et maladie auto-immune était trouvée chez un enfant qui présentait un taux positif des anticorps anti-nucléaires avec typage négatif. Cette association était à l'origine d'un retard de diagnostic.

Contrairement à la plupart des études qui rapportent une association rare de LV et SAM [18], cette association a été retrouvée chez 6 des 10 patients de notre série. En effet, le diagnostic de SAM peut être difficile dans le cadre de LV. Le SAM compliquant une LV présente certaines spécificités. La similitude des manifestations cliniques et biologiques entre la LV et le SAM secondaire rend le diagnostic difficile [19,20].

Le pronostic du SAM au cours de LV est lié essentiellement à la maladie en cause. La mise en évidence d'images d'hémophagocytose a été rapportée dans 4 cas. Le diagnostic de SAM compliquant une LV a été retenu dans 6 cas en se référant aux critères de SAM [21].

Le traitement était basé dans 4 cas sur une cure de veinoglobulines pendant 2 jours, avec surveillance stricte clinique et biologique. L'évolution était fatale dans 1 cas.

Les dérivés stibiés sont les médicaments de première intention. Mais devant l'apparition de souches de *Leishmania* résistantes à l'antimoine pentavalent, les effets secondaires et l'augmentation des cas de LV/SIDA ces dernières années, d'autres traitements sont de plus en plus utilisés [6].

Les options thérapeutiques de la LV sont les sels pentavalents d'antimoine, l'amphotéricine B et ses dérivés lipidiques, la miltefosine, la pentamidine et l'aminosidine[22].

L'antimoniote de N-méthyl-glucamine ou antimoine deméglumine (GLUCANTIME®), est le traitement le plus utilisé. Son mécanisme d'action est encore peu connu actuellement.

Plusieurs effets indésirables sont attribués aux antimoniés, mais étant peu graves, ils continuent à être prescrits d'autant qu'il n'existe pas un médicament alternatif dénué de toxicité.

Dans notre série, nous avons objectivé 2 cas de stibio-intoxication (cytolyse hépatique sévère et anémie dans un cas et insuffisance rénale dans l'autre cas) et 1 cas de stibio-intolérance (fait de troubles digestifs). L'OMS recommande une dose de 20mg/kg/j sans dépasser 850 mg /j en cure de 28 à 30 jours.

Le traitement est administré le plus souvent en intramusculaire, plus rarement en intraveineux [3]. Une surveillance des malades est nécessaire pour évaluer la régression des signes de la maladie mais aussi pour évaluer la tolérance du traitement cliniquement (examen clinique quotidien) et biologiquement (essentiellement le bilan hépatique et rénal).

Dans notre série, un seul cas a été mis sous amphotéricine B devant un tableau de LV grave avec défaillance multi-viscérale. Dans les autres séries, l'Amphotéricine B a été utilisé de 4,2 à 13,5% [10,13].

L'évolution est favorable dans 75% à 97,12% des cas selon les différentes séries [8,11,14]. Dans notre étude, l'évolution était favorable chez 9 malades sur 10.

Sans traitement, l'évolution est marquée par l'aggravation progressive des signes cliniques et biologiques. Le décès survient le plus souvent dans le cadre d'une infection intercurrente ou d'une insuffisance hépatocellulaire importante [23]. Sous traitement précoce et bien conduit, on obtient la guérison en quelques jours et le décès ne survient qu'exceptionnellement.

Dans notre étude, l'évolution était fatale dans un cas de LV compliqué de SAM avec coagulopathie intra vasculaire disséminée.

La prévention est un élément clé de la LV. A l'heure actuelle, on ne dispose d'aucun vaccin, ni médicament prophylactique, mais plusieurs vaccins potentiels sont en cours de développement.

Ces dernières années, une baisse de l'incidence annuelle de la LV a été observée après avoir mené des interventions de lutte. Les activités de lutte comprennent le dépistage passif, le traitement des cas et la surveillance environnementale de l'émergence de vecteurs.

CONCLUSION

La leishmaniose viscérale constitue un problème de santé publique dans le monde et en Tunisie. C'est une forme grave car fatale si elle n'est pas traitée. Un diagnostic précoce est nécessaire pour l'amélioration du pronostic et il est tributaire d'une meilleure connaissance du profil épidémiologique et biologique des patients.

REFERENCES

[1] Salah AB, Ismail RB, Amri F, Chlif S, Rzig FB, Kharrat H, et al. Investigation of the spread of human visceral leishmaniasis in central Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 juill 2000;94(4):382-386.

[2] Ben Abda I, Aoun K, Alaya N, Bousslimi N, Mokni M, Bouratbine A. Données épidémiologiques, cliniques et parasitologiques actualisées de la leishmaniose cutanée en Tunisie. *Rev Tunis Infect.* 1 janv 2009;2:31-36.

[3] Gangneux J-P, Belaz S, Robert-Gangneux F. Mise au point et actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne. *J Anti-Infect.* 1 mars 2015;17(1):25-28.

[4] Aissi W, Ben Hellel K, Habboul Z, Ben Sghaier I, Harrat Z, Bouratbine A, et al. Profils épidémiologique, clinique et biologique de la leishmaniose viscérale infantile à l'hôpital de Kairouan (Tunisie) : à propos de 240 cas. *Bull Société Pathol Exot.* 1 oct 2015;108(4):265-271.

[5] Aoun K, Jeddi F, Amri F, Ghrab J, Bouratbine A. Actualités épidémiologiques de la leishmaniose viscérale en Tunisie. *Médecine Mal Infect.* 1 oct 2009;39(10):775-779.

[6] Dedet J-P. Leishmanies, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. *EMC - Mal Infect* 2009;6(1):1-14.

[7] Ben Helel K, Ben Rejeb M, Habboul Z, Khattat N, Mejaouel H, Said-Latiri H, et al. Risk factors for mortality of children with zoonotic visceral leishmaniasis in Central Tunisia. *Schallig HDFH, éditeur. PLOS ONE.* 29 déc 2017;12(12):e0189725.

[8] Besbes A, Pousse H, Ben Said M, Kharrat H, Ghenimi L. Leishmanioses viscérales infantiles du centre tunisien (221 cas). *Med Mal Infect.* 1994;24(5):628-634.

[9] Lito G, Davachi F, Sulcebe G, Bregu H, Basha M. Pediatric visceral leishmaniasis in Albania. *Int J Infect Dis.* 1 mars 2002;6(1):66-68.

[10] Zait H, Ferhani Y, Achir I, Hamrioui B. Étude de 71 cas de leishmaniose viscérale diagnostiqués au CHU Mustapha d'Alger entre 1998 et 2009. *Med Mal Infect.* 2012;42(3):119-125.

[11] Chouchene S, Braham N, Bouatay A, Hizem S, Berriri S, Eljemai A, et al. Anomalies hématologiques au cours de la leishmaniose viscérale infantile. *Arch Pediatr.* 2015;22(11):1107-1111.

[12] Totan M, Dagdemir A, Muslu A, Albayrak D. Visceral childhood leishmaniasis in Turkey. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2002;91(1):62-64.

[13] Minodier P, Garnier JM. La leishmaniose viscérale infantile en Provence. *Arch Pédiatrie.* 2000;7:S572-577.

[14] Lakhdar Idrissi M, El Ouardi M, Atmani S, Elarqam L, Bouharrou A, Hida M. La leishmaniose viscérale infantile: à propos de 209 cas. *J Pédiatrie Puériculture.* 1 juill 2007;20(3):136-141.

[15] Belhadj S, Hicheri-Helali J, Kallel K, Kaouech E, Abaza H, Toumi NEH, et al. Place de la culture dans le diagnostic parasitologique des leishmanioses viscérales et cutanées: Expérience tunisienne. *Rev Française des Lab.* 2005;2005(369):41-45.

[16] Liberopoulos EN, Apostolou F, Gazi IF, Kostara C, Bairaktari ET, Tselepis AD, et al. Visceral leishmaniasis is associated with marked changes in serum lipid profile. *Eur J Clin Invest.* 2014;44(8):719-727.

[17] Nozzi M, Del Torto M, Chiarelli F, Breda L. Leishmaniasis and autoimmune diseases in pediatric age. *Cell Immunol.* 2014;292(1):9-13.

[18] Tunç B, Ayata A. Hemophagocytic syndrome: A rare life-threatening complication of visceral leishmaniasis in a young boy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18(8):531-536.

[19] Gonzalez F, Vincent F, Cohen Y. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Reanimation.* 2009;18(4):284-290.

[20] Weli M, Halima AB, Elleuch A, Maalej B, Gargouri L, Mahfoudh A. Syndrome d'activation macrophagique chez

LEISHMANIOSE VISCERALE

l'enfant. *J.I. M. Sfax*, 2020 ;35 : 26–32.

[21] Gargouri L, Maalej B, Kassar O, Weli M, Safi F, Mejdoub I, et al. le syndrome d'activation macrophagique secondaire à une leishmaniose viscerale chez un garçon 5 ans. *J.I. M. Sfax*, 2016; 23:48–51.

[22] Hatam GR, Ghatee MA, Hossini SMH, Sarkari B. Improvement of the newly developed latex agglutination test (Katex) for diagnosis of visceral leishmaniasis. *J Clin Lab Anal*. 2009;23(4):202–205.

[23] Kip AE, Balasegaram M, Beijnen JH, Schellens JHM, De Vries PJ, Dorloa TPC. Systematic review of biomarkers to monitor therapeutic response in leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(1):1–14.