

Profils épidémiologique, clinique et biologique de la leishmaniose viscérale infantile à l'hôpital de Kairouan (Tunisie) : à propos de 240 cas

Epidemiological, clinical and biological features of infantile visceral leishmaniasis at Kairouan hospital (Tunisia): about 240 cases

W. Aissi · K. Ben Hellel · Z. Habboul · I. Ben Sghaier · Z. Harrat · A. Bouratbine · K. Aoun

Reçu le 20 avril 2015 ; accepté le 2 juin 2015
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2015

Résumé La leishmaniose viscérale (LV) constitue un problème de santé publique en Tunisie. L'objectif de ce travail est d'actualiser les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques. L'étude a concerné tous les cas de LV enregistrés à l'hôpital de Kairouan entre 2004 et 2013. Les données suivantes ont été recueillies chaque fois qu'elles étaient disponibles : sexe, âge, origine géographique, signes cliniques, paramètres biologiques, résultats des examens spécifiques de confirmation (myélogramme, sérologie, culture, PCR) et identification iso-enzymatique des isolats. Deux cent quarante cas de LV ont été recensés. La majorité des cas étaient d'origine rurale (87,1 %). La médiane de l'âge était de 18 mois. Le sex-ratio était de 1,03. La médiane du délai de diagnostic était de 15 jours. Les signes cliniques à l'admission étaient dominés par la splénomégalie (97,9 %), la fièvre (79,9 %) et l'hépatomégalie (47,3 %). L'anémie (91,7 %), la

thrombopénie (83,9 %) et la leucopénie (56,1 %) ont été fréquemment notées. La PCR était la technique biologique la plus sensible (100 %) parmi celles utilisées pour la confirmation du diagnostic. *Leishmania (L.) infantum* MON-1 a été le zymodème le plus identifié des 43 isolats typés (62,8 %). Les zymodèmes MON-24 et MON-80, ont été mis en évidence chez un nombre non négligeable de malades (25,6 % et 11,6 % respectivement). Notre étude a permis d'actualiser le profil épidémioclinique et biologique de la LV infantile en Tunisie. Elle a montré un raccourcissement des délais de diagnostic. L'amélioration du pronostic de la maladie nécessite cependant un diagnostic encore plus précoce. La PCR en temps réel s'avère une innovation d'un grand apport pour la prise en charge de la LV.

Mots clés Leishmaniose viscérale · Enfant · *Leishmania infantum* · PCR · Hôpital · Kairouan · Tunisie · Maghreb · Afrique du Nord

W. Aissi · Z. Habboul · I. Ben Sghaier · A. Bouratbine · K. Aoun (✉)

LR-11-IPT-06 « Parasitoses médicales, biotechnologie et biomolécules », Institut Pasteur de Tunis, 13, place Pasteur, BP 74,1002 Tunis Belvédère, Tunisie
e-mail : karim.aoun@pasteur.ms.tn

W. Aissi
Service d'épidémiologie médicale, Institut Pasteur de Tunis, Tunisie

K. Ben Hellel · Z. Habboul
Service de pédiatrie, Hôpital Ibn El Jazzar, Kairouan, Tunisie

Z. Harrat
Laboratoire d'éco-épidémiologie et de génétique des parasites, Institut Pasteur d'Alger, Algérie

A. Bouratbine
Service de parasitologie-mycologie, Institut Pasteur de Tunis

K. Aoun
Laboratoire d'épidémiologie et d'écologie parasitaire, Institut Pasteur de Tunis

Abstract Visceral leishmaniasis (VL) is an important health problem in Tunisia. It is most common in children under five years of age. The governorate of Kairouan (central Tunisia) is one of the most affected foci. The aim of this study was to update the epidemiological, clinical and biological features of the disease. The study concerned all VL cases admitted in the pediatric department of Kairouan hospital during 10 years (from 2004 to 2013). For every patient included in this study and when available, data such as sex, age, geographical origin and the condition of the patient at admission (clinical and biological findings) were collected. The myelogram results were also exploited as well as results of serology, culture, Real-Time polymerase chain reaction (PCR) and isoenzymatic typing of *Leishmania* isolates. Two hundred and forty cases were recorded. Rural cases (87.1%) were more prevalent than urban ones (12.9%). Age ranged from 2 months to 13 years (median, 18 months). The female/male sex ratio was 1.03. The diagnosis delays ranged from 1 day to

8 months (median, 15 days). The most common clinical symptoms at admission were splenomegaly (97.9%), fever (79.9%) and hepatomegaly (47.3%). The principal biological disturbances were anemia (91.7%), thrombocytopenia (83.9%) and leucopenia (56.1%). Among the different biological tools used for diagnosis confirmation, PCR was the most sensitive (100%). All 43 typed stocks corresponded to *Leishmania (L.) infantum* species. Although zymodeme MON-1 was predictably the most frequent (27 cases), *L. infantum* MON-24 and MON-80 were responsible of no negligible numbers of cases (11 and 5 cases respectively). The present study gave an updated epidemiological, clinical and biological profile of infantile VL in Tunisia. The diagnosis delays were considerably shortened compared to previous reports. However, an even earlier diagnosis of cases is needed to improve the disease prognosis. Real-Time PCR showed to be helpful in VL management.

Keywords Visceral leishmaniasis · Child · *Leishmania infantum* · PCR · Hospital · Kairouan · Tunisia · Maghreb · Northern Africa

Introduction

La leishmaniose viscérale (LV) sévit en Tunisie sous sa forme méditerranéenne infantile et touche principalement les enfants de moins de cinq ans [6,9,16,25]. Elle est causée par l'espèce *Leishmania (L.) infantum* et constitue la deuxième pathologie vectorielle la plus fréquente dans le pays après la leishmaniose cutanée [9]. Elle constitue un vrai problème de santé publique en raison de son coût élevé de prise en charge et de son taux de mortalité encore assez élevé estimé entre 2 % et 5 % selon les séries [1,11]. Le gouvernorat de Kairouan (Centre) est l'un des plus touchés par cette maladie avec un taux d'incidence annuel moyen de 36/100 000 enfants de moins de 5 ans et environ le tiers des cas annuels enregistrés dans le pays [6].

L'objectif de ce travail était d'actualiser et d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques de la LV chez les enfants hospitalisés au service de pédiatrie de l'hôpital régional de Kairouan (HRK) en vue d'une meilleure prise en charge de la maladie.

Patients et méthodes

Les cas de LV

Notre étude a concerné tous les cas de LV infantile colligés au service de pédiatrie de l'HRK durant la période allant de janvier 2004 à décembre 2013 (10 ans). Le diagnostic de LV a été confirmé dans tous les cas par au moins une technique bio-

logique spécifique (frottis médullaires, cultures sur milieu NNN (Novy, Nicolle & Mac Neal) à partir de la couche leucocytaire sanguine (CL), sérologie selon la technique ELISA, polymérase chain reaction (PCR) selon la méthode de Mary et al sur des extraits de CL [26]).

Pour chaque patient inclus dans l'étude, nous avons recueilli un ensemble de données chaque fois qu'elles étaient disponibles dont le sexe, l'âge, la délégation d'origine, le lieu d'habitat rural ou urbain, le délai entre l'apparition des symptômes et la confirmation du diagnostic, les signes cliniques à l'admission (température, splénomégalie, hépatomégalie, adénopathies), les données biologiques non spécifiques initiales (numération formule sanguine (NFS), vitesse de sédimentation (VS), transaminases hépatiques (SGOT)), les résultats des examens biologiques spécifiques (examen direct du myélogramme, sérologie, culture, PCR, identification des isolats par typage iso-enzymatique selon la méthode de Rioux et al [30]) et le nombre de transfusions si l'enfant avait été transfusé.

Analyse statistique

La gestion et l'analyse de données ont été faites par le logiciel Stata 11. La description des variables qualitatives a été faite par des pourcentages et leurs intervalles de confiance à 95 % [IC_{95%}]. Les variables quantitatives ont été résumées par leurs moyennes ± Erreur Standard (ES) si la distribution était normale ou par la médiane et les valeurs extrêmes dans le cas contraire.

Considérations éthiques

Les considérations éthiques ont été respectées. Les méthodes diagnostiques ont été utilisées dans le cadre de la prise en charge des patients et de leur suivi, l'analyse des données a préservé l'anonymat.

Résultats

Répartition annuelle des cas

Au total, 240 cas de LV ont été hospitalisés à l'HRK durant la période de l'étude (2004-2013). La moyenne annuelle était de 24 cas/an. L'évolution annuelle de l'incidence était hétérogène avec un nombre de cas relativement faible, 12, 14, 8, 19, et 15, respectivement en 2004, 2008, 2011, 2012 et 2013, comparativement à des nombres élevés en 2005 (48), 2006 (34), 2007 (37) et 2010 (33) (Fig. 1).

Distribution géographique des cas

Le lieu de résidence a été précisé chez 209 cas (87,1 %). Le plus grand nombre de cas a été enregistré dans les

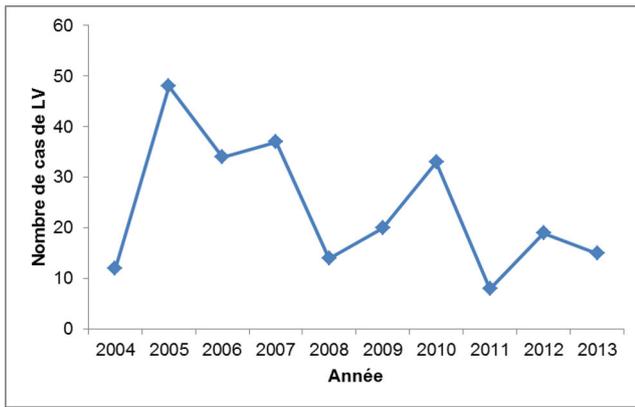


Fig. 1 Évolution de l'incidence annuelle de la leishmaniose viscérale à l'hôpital de Kairouan (2004-2013) / Evolution of the annual incidence of visceral leishmaniasis cases in Kairouan Hospital (2004-2013)

délégations de Sbikha (Nord, 51 cas) et de Bouhajla (Centre, 51 cas) suivies de Oueslatia (Nord, 30 cas), Haffouz (Nord, 22 cas) et Chebika (Centre, 18 cas). Les délégations Sud ont été moins touchées ; Nasrallah (7 cas) et Chrarda (3 cas) (Fig. 2).

Origine rurale ou urbaine

La grande majorité des cas habitaient dans des zones rurales, 87,1 % [82,3-91,8], contre seulement 12,9 % [8,2-17,7] qui logeaient dans des zones urbaines.

Age

L'âge des patients a varié de 2 mois à 13 ans avec une médiane de 18 mois. Il est à signaler que 43 cas (17,9 %) avaient moins d'un an lors du diagnostic.

Sexe

Les 240 cas de la série se répartissaient en 122 filles et 118 garçons soit un sex-ratio femelle/mâle de 1,03. Aucune différence n'a été constatée en comparant la distribution du sexe dans les milieux rural et urbain.

Délai de diagnostic

La période écoulée entre l'apparition des symptômes de la maladie et la confirmation du diagnostic a varié de 1 jour à 8 mois avec une médiane de 15 jours. Ce délai était de moins d'un mois pour plus de 75 % des cas mais dépassait 2 mois pour 10,3 % des malades (Tableau 1).

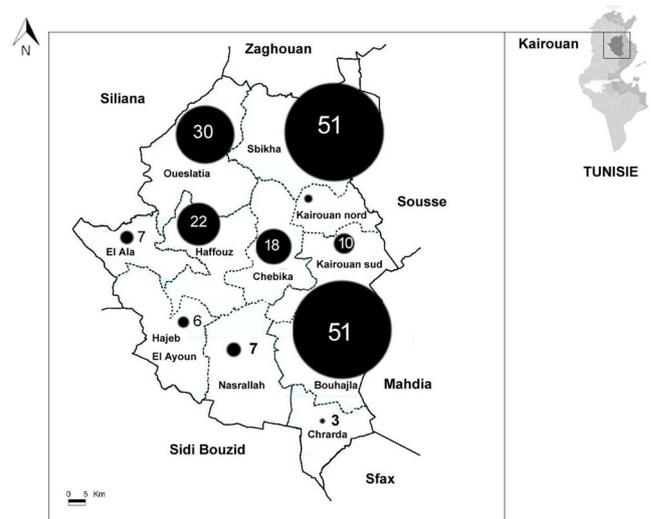


Fig. 2 Distribution géographique par délégation des cas de leishmaniose viscérale infantile dans le gouvernorat de Kairouan (2004-2013) / Geographical distribution by district of infantile visceral leishmaniasis cases in Kairouan Governorate (2004-2013)

Tableau 1 Répartition des cas de leishmaniose viscérale selon le délai de diagnostic à l'hôpital de Kairouan entre 2004 et 2013 / Distribution of visceral leishmaniasis cases according to diagnosis delay at Kairouan Hospital between 2004 and 2013.

Délai de diagnostic	Nombre de cas (%)	IC ₉₅ %
<=15 jours	127 (54,7)	48,3-61,2
16-30 jours	60 (25,9)	20,2-31,5
31-60 jours	21 (9,1)	5,3-12,8
> 60 jours	24 (10,3)	6,4-14,3
Total	232 (100)	

Manifestations cliniques

Les signes cliniques étaient dominés par la splénomégalie (97,9 % [96,1-99,7]), la fièvre (79,9 % [74,8-85,0]) et l'hépatomégalie (47,3 % [40,8-53,6]). La flèche splénique était supérieure à 4 travers de doigts dans près de la moitié des cas (47,6 % [41,1-54,1]). Parmi les 212 enfants pesés, 170 (80,2 % [74,8-85,6]) étaient eutrophiques, une hypotrophie d'importance variable a été notée chez 42 malades (19,8 % [14,4-25,2]). Des adénopathies ont été cherchées chez 213 enfants et ont été mises en évidence dans 13 cas (6,1 % [2,9-9,3]).

Dix enfants (4,7 % [1,8-7,6]) ont présenté un syndrome hémorragique et 50,8 % des malades ont bénéficié de transfusions.

Soixante-dix-neuf enfants (32,9 % [26,9-38,9]) avaient au moins une infection associée : pulmonaire (7,9 % des cas), intestinale (7,9 %), urinaire (5 %), de la sphère ORL (2,1 %) et septicémies (2,1 %). Ces infections étaient presque exclusivement bactériennes et ont bien répondu à une antibiothérapie appropriée.

Manifestations biologiques

Manifestations biologiques non spécifiques

La NFS était perturbée chez presque tous les patients. Une anémie a été notée chez 220 cas (91,7 % [88,1-95,6]) dont 33 (13,7 % [9,4-18,1]) avaient moins de 5 g d'hémoglobine par 100 ml. Cent quatre-vingt-dix-huit enfants (83,9 % [79,2-88,6]) ont présenté une thrombopénie avec des plaquettes inférieures à 50 000/mm³ chez 63 d'entre eux (26,7 % [21,0-32,4]). Une leucopénie a été observée chez 134 malades (56,1 % [49,7-62,4]) dont 51 (21,3 % [16,1-26,6]) avaient des globules blancs inférieurs à 2500/mm³.

La VS à la première heure a été précisée chez 138 patients. Elle a varié de 15 à 200 mm, avec une médiane de 85,5 mm. Une VS accélérée supérieure à 50 mm a été notée chez 106 malades soit dans 76,8 % [69,7-83,9] des cas. Une VS supérieure à 100 mm à la première heure a été notée chez 43 malades soit 31,1 % [23,3-39,0] des cas.

Le taux de SGOT a été précisé chez 211 malades. Soixante-treize enfants (34,6 % [28,1-41,1]) ont présenté des taux élevés et parmi eux, 26 cas (12,3 % [7-16, 8]) avaient une cytolyse hépatique avec un taux de transaminases supérieur ou égal à 4 fois la normale.

Manifestations biologiques spécifiques

Le tableau 2 rapporte les sensibilités des différentes techniques biologiques utilisées pour la confirmation du diagnostic de LV de nos malades. Le myélogramme a été pratiqué chez 140 patients. Il s'est révélé positif, montrant des corps de Leishman chez 116 patients soit une sensibilité de

82,8 % [76,5-89,2]. La sérologie (ELISA) a été pratiquée chez 221 malades et était positive chez 210 d'entre eux soit une sensibilité de 95 % [92,1-97,9]. La PCR a été réalisée chez 138 patients et s'est révélée positive dans tous les cas soit une sensibilité de 100 %. La charge parasitaire dans le sang a varié de 2,3 à 5333000 parasites/mL avec une médiane de 1348,5 parasites/mL. Une charge parasitaire supérieure à 1000 parasites/mL a été notée chez 70 malades soit 50,7 % [42,4-59,1] des cas. La culture sur milieu NNN a été faite chez 88 patients. Elle était positive chez 61 patients soit une sensibilité de 69,3 % [59,7-78,9].

Le typage iso-enzymatique a concerné 43 isolats. Toutes les identifications correspondaient à *L. infantum*. En plus du zymodème *L. infantum* MON-1 (27 isolats soit 62,8 %), les zymodèmes MON-24 et MON-80 ont été identifiés chez respectivement 11 (25,6 %) et 5 (11,6 %) malades.

Discussion

La LV est en recrudescence en Tunisie depuis le début des années 90 avec une incidence annuelle moyenne autour de 100 à 150 cas et un taux d'incidence moyen d'environ 9,6 cas/100 000 chez les enfants de moins de 5 ans [6], les plus touchés par la maladie [9]. Cette recrudescence s'observe principalement dans le centre du pays qui n'était que rarement concerné jusqu'à la fin des années 70 [11,12]. Le gouvernorat de Kairouan (Centre) est depuis près de 30 ans l'un des plus concernés par la maladie avec près du tiers des cas enregistrés [6,8]. Cette tendance se confirme dans notre étude avec 240 cas recensés entre 2004 et 2013 dans le seul service de pédiatrie de l'HRK sur un ensemble de 1053 cas estimés à travers le pays durant la même période. Notre étude confirme également, à l'échelle du gouvernorat de Kairouan, l'extension géographique de l'endémie du Nord vers le Sud. Ainsi, si entre 1985 et 2000 [11], les cas de LV se limitaient dans ce gouvernorat aux délégations nord de Sbikha et Oueslatia; de nos jours, des délégations du centre (Bouhajla) et même du sud (Nasrallah) comptent un nombre important de cas. Cette extension, de proche en proche, serait probablement liée à l'intensification de l'irrigation, le développement agricole et les mutations environnementales récentes dans les régions semi-arides et arides de la Tunisie centrale qui créent des conditions propices aux chiens et aux phlébotomes et donc au cycle de *L. infantum* [6,11,20]. L'anthropisation des zones rurales concernées augmente par ailleurs l'exposition de l'Homme aux phlébotomes et donc à la maladie [4,19].

La répartition annelle de nos cas a montré une distribution hétérogène avec des périodes avec un faible nombre de cas (2011-2013) et d'autres avec un nombre plus élevé de cas (2005-2007). L'incidence des cas dans notre série se révèle donc cyclique comme cela a déjà été décrit dans le passé

Tableau 2 Sensibilité des techniques biologiques de confirmation de la leishmaniose viscérale à l'hôpital de Kairouan (2004-2013) / *Sensitivity of biological tools of visceral leishmaniasis confirmation in Kairouan Hospital (2004-2013)*.

Technique	Sensibilité (%)	IC ₉₅ %
Culture de sang sur milieu NNN	69,3	59,7-78,9
Myélogramme	82,8	76,5-89,2
Sérologie ELISA	95,0	92,1-97,9
PCR	100	-

aussi bien dans des séries tunisiennes [6,8], que dans celles d'autres pays endémiques comme le Brésil [19]. Cette périodicité s'expliquerait d'une part par les cycles réguliers d'immunisation de la population réceptive, particulièrement pendant les périodes de forte transmission, et d'autre part par des facteurs climatiques (température, pluviométrie) qui agissent directement sur la transmission de la maladie en favorisant la densité des phlébotomes vecteurs [8,18-21,23].

Comme rapporté dans les études tunisiennes antérieures [6,10,12], la majorité de nos patients (87,1 %) habitaient dans des zones rurales. Le milieu rural réunit des conditions favorables à la transmission du parasite ; les chiens y sont nombreux et les phlébotomes y trouvent en abondance des animaux et des humains, sources de repas de sang pour les femelles, des matières organiques nécessaires au développement des larves et des lieux de ponte protégés du vent [6].

L'absence d'une prédominance de l'un des 2 sexes (sex-ratio = 1,03) était attendue même si certaines études tunisiennes antérieures avaient rapporté une prédominance masculine [1,2,12,15]. En effet, aucun facteur de vulnérabilité masculine vis-à-vis de *L. infantum* ni des piqûres de phlébotomes n'a jusque là été signalé.

Notre étude confirme que la LV reste une maladie de la petite enfance en Tunisie [1,6,9,10,12,15,17]. Ainsi, la moitié de nos cas avaient moins d'un an et demi et 17,5 % d'entre eux avaient moins d'une année lors du diagnostic, soit une proportion plus élevée que celle rapportée dans une série comparable plus ancienne (1996-2006) [6]. Cette baisse de l'âge des patients serait en rapport avec des délais de diagnostic plus courts. En effet, ces délais n'ont pas dépassé un mois chez plus de 75 % de nos cas contre 55,2 % de ceux de la série susmentionnée et seulement 8 % de ceux d'une série datant des années 1980 [6,12]. Les délais de diagnostic, désormais plus courts, suggèrent par ailleurs une meilleure prise en charge de la maladie. Cependant, malgré les meilleures couverture sanitaire et prise en charge des cas, la morbidité et la mortalité de la LV restent assez élevées en Tunisie [6], comme dans tous les pays du Maghreb [4], l'amélioration du pronostic de la maladie et l'allègement de ses coûts sanitaire et économique passent par un diagnostic encore plus précoce des cas. Un meilleur dépistage est tributaire d'une connaissance précise du profil épidémioclinique et biologique des patients et par l'information et la formation ciblées et adaptées des intervenants.

Les signes cliniques présentés par nos patients à l'admission étaient dominés par la splénomégalie (97,9 % des cas), la fièvre (79,9 %) et l'hépatomégalie (47,3 %). La fièvre est un signe quasi constant qu'elle soit objectivée à l'examen d'admission, au cours de l'hospitalisation ou rapportée par les parents [13,14,24,25,31]. Une fièvre irrégulière constitue le symptôme le plus précoce de la LV et persiste tout au long de l'évolution de la maladie [16]. Elle doit inévitablement

faire évoquer le diagnostic chez les enfants de moins de 5 ans vivant en zones d'endémies de la parasitose et pousser à des investigations complémentaires. La splénomégalie est également un signe omniprésent tel que retrouvé dans notre série ou rapporté dans des séries comparables tunisiennes et internationales [12,14,24,25,27,31]. L'hépatomégalie est un signe moins fréquent mais sa présence est d'un grand intérêt diagnostique [24,31]. Les manifestations cliniques présentées par nos patients sont moins graves que celles décrites dans une série plus ancienne (1984-1997) de la même région [11]. En effet, l'hypotrophie ne concernait que 19,8 % de nos cas contre 62,5 % dans l'ancienne série et les infections associées n'ont concerné que 32,9 % de nos cas contre 55 % des cas antérieurement [11]. Les paramètres biologiques de nos patients étaient également moins perturbés témoignant d'une prise en charge plus précoce. Ainsi, une anémie profonde (< 5 g / 100 ml) et une leucopénie n'ont été observées que chez 13,7 % et 56,1 % de nos cas respectivement, soit des proportions nettement inférieures à celles d'une autre série plus ancienne du centre tunisien (29,5 % et 91,5 % respectivement) [12]. Cependant, et malgré les nombreux paramètres en progression, il est nécessaire d'améliorer encore la rapidité de prise en charge car certains signes cliniques et biologiques restent inquiétants témoignant d'un certain retard du diagnostic tel que la forte proportion (47,6 %) de flèches spléniques supérieures à 4 travers de doigts ou les 26,7 % enfants avec des taux de plaquettes inférieurs à 50 000/mm³.

Parmi les techniques biologiques de confirmation du diagnostic de LV, la PCR s'est révélée la plus sensible (100 %) suivie de la sérologie (95 %), de l'examen direct du myélogramme (82,8 %) et enfin de la culture du sang sur milieu NNN (69,3 %). Ces résultats sont conformes à ceux rapportés dans la littérature spécialisée [5,7,17,28]. La PCR sur le sang est une innovation de grand apport pour la prise en charge de la LV. Elle permet de supplanter le myélogramme, longtemps considéré comme nécessaire au diagnostic malgré son caractère invasif pour des enfants en bas âge souvent en mauvais état général. Les cultures sur milieu NNN posent quand à elles le problème des résultats décalés d'au moins une semaine par rapport au prélèvement [17]. En plus d'associer de hautes sensibilité et spécificité, les techniques récentes de PCR en temps réel permettent de raccourcir considérablement les délais de réalisation des tests et donc du rendu de résultat le limitant à quelques heures. Elles présentent également l'avantage d'estimer la charge parasitaire sanguine chez les patients infectés mettant à disposition du clinicien un critère objectif de suivi de la réponse au traitement et donc de la guérison [5]. Il est à signaler que les résistances et les récurrences ne sont pas exceptionnelles sous antimoniale de méglumine qui reste le médicament de première intention en Tunisie [5,22].

L'identification iso-enzymatique des parasites en cause présente un intérêt principalement épidémiologique. De telles informations peuvent s'avérer utiles pour le contrôle de la transmission de la parasitose et même pour la prise en charge de la maladie. Nos 43 isolats typés se sont tous révélés, comme attendu, correspondre à l'espèce *L. infantum*. Cependant, en plus du classique zymodème *L. infantum* MON-1 (62,8 %), les zymodèmes considérés plus rares au cours de la LV, MON-24 (25,6 %) et MON-80 (11,6 %), ont été aussi mis en évidence. La forte proportion du zymodème *L. infantum* MON-24 (25,6 %) semble une caractéristique de la région de Kairouan tel que déjà signalé par Aoun *et al* dans deux séries tunisiennes antérieures [3]. Elle n'a jamais été rapportée dans aucun autre foyer méditerranéen de la maladie, en dehors de quelques séries de sujets infectés par le VIH [29].

Conclusion

La mise à jour du profil épidémioclinique et biologique de la leishmaniose viscérale infantile en Tunisie permettra de mieux appréhender et contrôler la maladie. La PCR en temps réel s'affirme comme un test fort utile pour la prise en charge de la maladie. Le raccourcissement des délais de diagnostic doit être un objectif prioritaire qui permettra de réduire la morbidité de la maladie et d'en améliorer le pronostic. L'introduction de l'amphotéricine B liposomale comme alternative thérapeutique doit par ailleurs être envisagée.

Remerciements et financement Les auteurs remercient tout le personnel du service de pédiatrie de l'Hôpital de Kairouan et en particulier le Pr Fethi Amri et Mr Abderrazek Bouzayene. Ce travail a été soutenu par le Ministère tunisien de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique dans le cadre des LR 05-SP-03 et 11-IPT-06 ainsi que par le projet MERC TA-MOU-08-M27-072.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Abdelmoula MS, M'Hamdi Z, Amri F, et al (2003) La leishmaniose viscérale chez l'enfant : facteurs pronostiques. *Tunis Méd* 81(8):535-9
2. Anderson C (1938) Chronique du Kala-azar. *Arch Inst Pasteur Tunis* 27:96-104
3. Aoun K, Amri F, Chouih E, et al (2008) Epidémiologie de *Leishmania (L.) infantum*, *L. major* et *L. killicki* en Tunisie : résultats et analyse de l'identification de 226 isolats humains et canins et revue de la littérature. *Bull Soc Pathol Exot* 101(4):323-8 [http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T101-4-3201.pdf]

4. Aoun K, Ben Abda I, Habboul Z, et al (2013) Visceral Leishmaniasis in North African Countries. *P U J* 6:35-8
5. Aoun K, Chouih E, Amri F, et al (2009) Short report: Contribution of quantitative real-time polymerase chain reaction to follow-up of visceral leishmaniasis patients treated with meglumine antimoniate. *Am J Trop Med Hyg* 81(6):1004-6
6. Aoun K, Jeddi F, Amri F, et al (2009) Actualités épidémiologiques de la leishmaniose viscérale en Tunisie. *Méd Mal Infect* 39(10):775-9
7. Belhadj S, Djaiet-Baraket Z, Jemli B, et al (1996) Leishmanioses viscérales et cutanées du nord. Etude rétroactive des cas diagnostiqués à l'hôpital La Rabta de Tunis. *Bull Soc Pathol Exot* 89(4):269-73 [http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/Bull-SocPatholExot-1996-89-4-269-273.pdf.pdf]
8. Ben-Ahmed K, Aoun K, Jeddi F, et al (2009) Visceral leishmaniasis in Tunisia: spatial distribution and association with climatic factors. *Am J Trop Med Hyg* 81(1):40-5
9. Ben Ismail R, Ben Rachid M (1989) Epidémiologie des leishmanioses en Tunisie. In: *Maladies Tropicales Transmissibles*. Aupelf-Uref, John Libbey Eurotex, Paris, pp. 73-80
10. Ben Rachid MS, Hamza B, Tabbane C, et al (1983) État actuel des leishmanioses en Tunisie. *Ann Soc Belg Méd Trop* 63(1):29-40
11. Ben Salah A, Ben Ismail R, Amri F, et al (2000) Investigation of the spread of human visceral leishmaniasis in central Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 94(4):382-6
12. Besbes A, Pousse H, Ben Said M, et al (1994) Leishmanioses viscérales infantiles du centre tunisien (221 cas). *Méd Mal Infect* 24:628-34
13. Caldas AJ, Costa J, Aquino D, et al (2006) Are there differences in clinical and laboratory parameters between children and adults with American visceral leishmaniasis? *Acta Trop* 97(3):252-8
14. Cascio A, Colomba C, Antinori S, et al (2002) Pediatric visceral leishmaniasis in Western Sicily, Italy: a retrospective analysis of 111 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21(4):277-82
15. Chadli A, Ben Rachid S, Fhaïel A (1968) Chronique des leishmanioses en Tunisie. *Arch Inst Pasteur Tunis* 45:1-14
16. Dedet JP (1994) Epidémiologie mondiale de la leishmaniose viscérale. *Méd Mal Infect* 24:562-5
17. Dedet JP (2000) Les leishmanioses: actualité. *Presse Méd* 29:1019-26
18. Elnaiem DE, Schorscher J, Bendall A, et al (2003) Risk mapping of visceral leishmaniasis: the role of local variation in rainfall and altitude on the presence and incidence of kala-azar in eastern Sudan. *Am J Trop Med Hyg* 68(1):10-7
19. Franke CR, Staubach C, Ziller M, Schluter H (2002) Trends in the temporal and spatial distribution of visceral and cutaneous leishmaniasis in the state of Bahia, Brazil, from 1985 to 1999. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 96(3):236-41
20. Ghrab J, Rhim A, Bach-Hamba D, et al (2006) Phlebotominae (Diptera: Psychodidae) of human leishmaniasis sites in Tunisia. *Parasite* 13(1):23-33
21. Gonzalez R, De Sousa L, Devera R, et al (1999) Seasonal and nocturnal domiciliary human landing/biting behaviour of *Lutzomyia (Lutzomyia) evansi* and *Lutzomyia (Psychodopygus) panamensis* (Diptera; Psychodidae) in a periurban area of a city on the Caribbean coast of eastern Venezuela (Barcelona; Anzoátegui State). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 93(4):361-4
22. Jeddi F, Mary C, Aoun K, et al (2014) Heterogeneity of molecular resistance patterns in antimony-resistant field isolates of *Leishmania* species from the western Mediterranean area. *Antimicrob Agents Chemother* 58(8):4866-74
23. Killick-Kendrick R (1999) The biology and control of phlebotomine sand flies. *Clin Dermatol* 17(3):279-89
24. Lakhdar Idrissi M, El Ouardi M, Atmani S, et al (2007) La leishmaniose viscérale infantile : à propos de 209 cas. *J Pédiatr Pueric* 20:136-41

25. Marty P, Pomares C, Michel G, et al (2011) Les leishmanioses viscérales méditerranéennes. Bull Acad Natl Méd 195:181–8
26. Mary C, Faraut F, Lascombe L, Dumon H (2004) Quantification of *Leishmania infantum* DNA by a real-time PCR assay with high sensitivity. J Clin Microbiol 42(11):5249–55
27. Minodier P, Garnier JM (2000) La leishmaniose viscérale infantile en Provence. Arch Pédiatr 7 Suppl 3:572s–7s
28. Pearson RD, de Queiroz Sousa A (1996) Clinical spectrum of leishmaniasis. Clin Infect Dis 22:1–13
29. Pratlong F, Dedet J, Marty P, et al (1995) Leishmania-human immunodeficiency virus coinfection in the Mediterranean basin: isoenzymatic characterization of 100 isolates of the *Leishmania infantum* complex. J Infect Dis 172(1):323–6
30. Rioux JA, Lanotte G, Serres E, et al (1990) Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. Ann Parasitol Hum Comp 65(3):111–25
31. Zougaghi L, Moutaj R, Chabaa L, Agoumi A (2009) Leishmaniose viscérale infantile : profil épidémiologique, clinique et biologique. À propos de 93 cas. Arch Pédiatr 16(11):1513–8