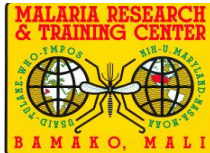


Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi

Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
(USTTB)

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE UNIVERSITAIRE : 2018-2019

Thèse

**Epidémiologie clinique du paludisme grave
chez les enfants de 06-59 mois à Bamako,
Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de
mise à échelle des stratégies de lutte**

Présentée et soutenue publiquement le 27/ 05/ 2019

Devant le jury de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Par : Mme DIALLO AÏCHATOU ABEBI DIAWARA

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine
(DIPLOME D'ETAT)

JURY

Président :	Pr Daouda K. MINTA
Examineurs :	Dr Abdoulaye Kassoum KONE Dr Bourama KANE
Co-directeur de thèse :	Dr Drissa COULIBALY
Directeur de thèse :	Pr Mahamadou A. THERA

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

FACULTE DE MEDECINE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018-2019

ADMINISTRATION

DOYEN : Mr Seydou DOUMBIA - PROFESSEUR
VICE-DOYEN : Mr Ousmane FAYE - PROFESSEUR
SECRETAIRE PRINCIPAL : Mr Monzon TRAORE - MAITRE ASSISTANT
AGENT COMPTABLE : Mr Harouna SIDIBE - INSPECTEUR DU TRESOR



LES ENSEIGNANTS A LA RETRAITE

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Mr Yaya FOFANA | Hématologie |
| 2. Mr Mamadou L. TRAORE | Chirurgie Générale |
| 3. Mr Mamadou KOUMARE | Pharmacologie |
| 4. Mr Ali Nouhoum DIALLO | Médecine interne |
| 5. Mr Aly GUINDO | Gastro-Entérologie |
| 6. Mr Mamadou M. KEITA | Pédiatrie |
| 7. Mr Siné BAYO | Anatomie-Pathologie-Histo-embryologie |
| 8. Mr Sidi Yaya SIMAGA | Santé Publique |
| 9. Mr Abdoulaye Ag RHALY | Médecine Interne |
| 10. Mr Boulkassoum HAIDARA | Législation |
| 11. Mr Boubacar Sidiki CISSE | Toxicologie |
| 12. Mr Massa SANOGO | Chimie Analytique |
| 13. Mr Sambou SOUMARE | Chirurgie Générale |
| 14. Mr Abdou Alassane TOURE | Orthopédie - Traumatologie |
| 15. Mr Daouda DIALLO | Chimie Générale & Minérale |
| 16. Mr Issa TRAORE | Radiologie |
| 17. Mr Mamadou K. TOURE | Cardiologie |
| 18. Mme SY Assitan SOW | Gynéco-Obstétrique |
| 19. Mr Salif DIAKITE | Gynéco-Obstétrique |
| 20. Mr Abdourahamane S. MAIGA | Parasitologie |
| 21. Mr Abdel Karim KOUMARE | Chirurgie Générale |
| 22. Mr Amadou DIALLO | Zoologie - Biologie |
| 23. Mr Mamadou L. DIOMBANA | Stomatologie |
| 24. Mr Kalilou OUATTARA | Urologie |
| 25. Mr Amadou DOLO | Gynéco- Obstétrique |
| 26. Mr Baba KOUMARE | Psychiatrie |
| 27. Mr Bouba DIARRA | Bactériologie |
| 28. Mr Bréhima KOUMARE | Bactériologie – Virologie |
| 29. Mr Toumani SIDIBE | Pédiatrie |
| 30. Mr Souleymane DIALLO | Pneumologie |
| 31. Mr Bakoroba COULIBALY | Psychiatrie |
| 32. Mr Seydou DIAKITE | Cardiologie |
| 33. Mr Amadou TOURE | Histo-embryologie |
| 34. Mr Mahamane Kalilou MAIGA | Néphrologie |
| 35. Mr Filifing SISSOKO | Chirurgie Générale |
| 36. Mr Djibril SANGARE | Chirurgie Générale |
| 37. Mr Somita KEITA | Dermato-Léprologie |
| 38. Mr Bougouzié SANOGO | Gastro-entérologie |
| 39. Mr Alhousseini Ag MOHAMED | O.R.L. |
| 40. Mme TRAORE J. THOMAS | Ophtalmologie |
| 41. Mr Issa DIARRA | Gynéco-Obstétrique |
| 42. Mme Habibatou DIAWARA | Dermatologie |
| 43. Mr Yeya Tiémoko TOURE | Entomologie Médicale, Biologie cellulaire, Génétique |
| 44. Mr Sékou SIDIBE | Orthopédie Traumatologie |
| 45. Mr Adama SANGARE | Orthopédie Traumatologie |
| 46. Mr Sanoussi BAMANI | Ophtalmologie |
| 47. Mr Adama DIARRA | Physiologie |
| 48. Mme SIDIBE Assa TRAORE | Endocrinologie-Diabetologie |

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

LES ENSEIGNANTS DECEDES

Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie - Secourisme
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Yérimégué Albert DEMBELE	Chimie Organique
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Boubacar dit Fassara SISSOKO	Pneumologie
Mr Modibo SISSOKO	Psychiatrie
Mr Ibrahim ALWATA	Orthopédie – Traumatologie
Mme TOGOLA Fanta KONIPO	ORL
Mr Bouraïma MAIGA	Gynéco/Obstétrique
Mr Mady MACALOU	Orthopédie/Traumatologie
Mr Tiémoko D. COULIBALY	Odontologie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie – Mycologie
Mr Mamadou Dembélé	Chirurgie Générale
Mr Sanoussi Konaté	Santé Publique
Mr Abdoulaye Diallo	Ophtalmologie



LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE

D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale
2. Mr. Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
3. Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie Générale
4. Mr Mohamed Amadou KEITA	ORL
5. Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie-Réanimation
6. Mr Sadio YENA	Chirurgie Thoracique
7. Mr Djibo Mahamane DIANGO	Anesthésie-Réanimation
8. Mr Adegné TOGO	Chirurgie Générale
9. Mr Samba Karim TIMBO	ORL et Chirurgie cervico-faciale, Chef de D.E.R
10. Mr Aly TEMBELY	Urologie
11. Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie – Réanimation

2. MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mr Tiéman COULIBALY	Orthopédie Traumatologie
2. Mme Diénéba DOUMBIA	Anesthésie/Réanimation
3. Mr Mohamed KEITA	Anesthésie Réanimation
4. Mr Broulaye Massoulé SAMAKE	Anesthésie Réanimation
5. Mr Lamine TRAORE	Ophtalmologie
6. Mr Niani MOUNKORO	Gynécologie/Obstétrique
7. Mr Ibrahima TEGUETE	Gynécologie/Obstétrique
8. Mr Youssouf TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
9. Mr Moustapha TOURE	Gynécologie/Obstétrique
10. Mr Zanafon OUATTARA	Urologie
11. Mr Mamadou Lamine DIAKITE	Urologie
12. Mr Honoré Jean Gabriel BERTHE	Urologie
13. Mr Souleymane TOGORA	Odontologie
14. Mr Hamady TRAORE	Odonto-Stomatologie
15. Mr Lassana KANTE	Chirurgie Générale
16. Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
17. Mr Alhassane TRAORE	Chirurgie Générale
18. Mr. Drissa TRAORE	Chirurgie Générale

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

49. Mr Mamadou Salia DIARRA	Neurochirurgie
50. Mr Mousa DIALLO	Neurochirurgie
51. Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Orthopédie Traumatologie
52. Mr Layes TOURE	Orthopédie Traumatologie
53. Mr Mahamadou DIALLO	Orthopédie Traumatologie
54. Mr Louis TRAORE	Orthopédie Traumatologie
55. Mme Hapssa KOITA	Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale
56. Mr Alhousseïny TOURE	Stomatologie et Chirurgie Maxillo -Faciale
57. Mr Amady COULIBALY	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
58. Mr Amadou KASSOGUE	Urologie
59. Mr Dramane Nafou CISSE	Urologie
60. Mr Mamadou Tidiani COULIBALY	Urologie
61. Mr Moussa Salifou DIALLO	Urologie
62. Mr Alkadri DIARRA	Urologie
63. Mr Tioukany THERA	Gynécologie
64. Mr Soumana Oumar TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
65. Mr Abdoulaye SISSOKO	Gynécologie/Obstétrique
66. Mme Aminata KOUMA	Gynécologie/Obstétrique
67. Mr Mamadou SIMA	Gynécologie/Obstétrique
68. Mr Seydou FANE	Gynécologie/Obstétrique
69. Mr Amadou BOCOM	Gynécologie/Obstétrique
70. Mr Ibrahim ONGOIBA	Gynécologie/Obstétrique
71. Mr Ibrahim Ousmane KANTE	Gynécologie/Obstétrique
72. Mr Alassane TRAORE	Gynécologie/Obstétrique
73. Mr Oumar WANE	Chirurgie Dentaire
74. Mr Ousseynou DIAWARA	Parodontologie
75. Mr Amsalah NIANG	Odonto Préventive et Sociale
76. Mr Mamadou BA	Chirurgie Buccale



ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mme Lydia B. SITA Stomatologie

U.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

1. Mr Ibrahim I. MAIGA Bactériologie – Virologie
2. Mr Cheick Bougadari TRAORE Anatomie-Pathologie **Chef de DER**
3. Mr Bakarou KAMATE Anatomie Pathologie
4. Mr Mahamadou A. THERA Parasitologie -Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

1. Mr Djibril SANGARE Entomologie Moléculaire Médicale
2. Mr Guimogo DOLO Entomologie Moléculaire Médicale
3. Mr Bokary Y. SACKO Biochimie
4. Mr Bakary MAIGA Immunologie
5. Mme Safiatou NIARE Parasitologie - Mycologie

MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

1. Mr Abdoulaye KONE Parasitologie– Mycologie
2. Mr Sanou Kho COULIBALY Toxicologie
3. Mr Mamoudou MAIGA Bactériologie-Virologie
4. Mme Aminata MAIGA Bactériologie Virologie
5. Mme Djeneba Bocar FOFANA Bactériologie-Virologie
6. Mr Sidi Boula SISSOKO Histologie embryologie et cytogénétique
7. Mr Bréhima DIAKITE Génétique et Pathologie Moléculaire
8. Mr Yaya KASSOGUE Génétique et Pathologie Moléculaire
9. Mr Bourama COULIBALY Anatomie Pathologie
10. Mr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME Biologie Médicale/Biochimie Clinique
11. Mr Mamadou BA Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale
12. Mr Moussa FANE Parasitologie Entomologie
13. Mr Bamodi SIMAGA Physiologie

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- | | |
|---------------------------------|------------------------------------|
| 14. Mr Oumar SAMASSEKOU | Génétique/Génomique |
| 15. Mr Nouhoum SAKO | Hématologie/Oncologie Cancérologie |
| 16. Mme Mariam TRAORE | Pharmacologie |
| 17. Mr Saïdou BALAM | Immunologie |
| 18. Mme Arhamatoulaye MAIGA | Biochimie |
| 19. Mr Aboubacar Alassane OUMAR | Pharmacologie |
| 20. Mr Karim TRAORE | Maladies infectieuses |



ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|---------------------------|
| 1. Mr Hama Abdoulaye DIALLO | Immunologie |
| 2. Mr Harouna BAMBA | Anatomie Pathologie |
| 3. Mr Moussa KEITA | Entomologie Parasitologie |
| 4. Mr Yacouba FOFANA | Hématologie |
| 5. Mr Diakalia Siaka BERTHE | Hématologie |

DER. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| 1. Mr Hamar A. TRAORE | Médecine Interne |
| 2. Mr Dapa Aly DIALLO | Hématologie |
| 3. Mr Moussa Y. MAIGA | Gastro-entérologie – Hépatologie |
| 4. Mr Boubakar DIALLO | Cardiologie |
| 5. Mr Adama Diaman KEITA | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 6. Mr Siaka SIDIBE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 7. Mr Mamady KANE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 8. Mr Sounkalo DAO | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 9. Mr Daouda K. MINTA | Maladies Infectieuses et Tropicales |
| 10. Mr Boubacar TOGO | Pédiatrie |
| 11. Mr Saharé FONGORO | Néphrologie |
| 12. Mr Moussa T. DIARRA | Hépatogastro-entérologie |
| 13. Mr Cheick Oumar GUINTO | Neurologie |
| 14. Mr Ousmane FAYE | Dermatologie |
| 15. Mr Youssoufa Mamoudou MAIGA | Neurologie |
| 16. Mr Yacouba TOLOBA | Pneumo-Physiologie Chef de DER |

MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|---------------------------------|
| 1. Mr Abdel Kader TRAORE | Médecine Interne |
| 2. Mr Mamadou DEMBELE | Médecine Interne |
| 3. Mme KAYA Assétou SOUCKO | Médecine Interne |
| 4. Mme Mariam SYLLA | Pédiatrie |
| 5. Mme Fatoumata DICKO | Pédiatrie |
| 6. Mr Abdoul Aziz DIAKITE | Pédiatrie |
| 7. Mr Idrissa Ah. CISSE | Rhumatologie |
| 8. Mr Mamadou B. DIARRA | Cardiologie |
| 9. Mr Kassoum SANOGO | Cardiologie |
| 10. Mr Ilo Bella DIALLO | Cardiologie |
| 11. Mr Ichaka MENTA | Cardiologie |
| 12. Mr Souleymane COULIBALY | Cardiologie |
| 13. Mr Anselme KONATE | Hépatogastro-entérologie |
| 14. Mr Arouna TOGORA | Psychiatrie |
| 15. Mr Souleymane COULIBALY | Psychologie |
| 16. Bah KEITA | Pneumo-Physiologie |
| 17. Mr Japhet Pobanou THERA | Médecine Légale/Ophthalmologie |
| 18. Mr Mahamadou DIALLO | Radiologie et Imagerie Médicale |

MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------|---------------------------------|
| 1. Mr Mahamadoun GUINDO | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 2. Mr Salia COULIBALY | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 3. Mr Koniba DIABATE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 4. Mr Adama DIAKITE | Radiologie et Imagerie Médicale |
| 5. Mr Aphou Sallé KONE | Radiologie et Imagerie Médicale |

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

6. Mr Mody Abdoulaye CAMARA	Radiologie et Imagerie Médicale
7. Mr Mámadou N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
8. Mme Hawa DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
9. Mr Issa CISSE	Radiologie et Imagerie Médicale
10. Mr Mamadou DEMBELE	Radiologie et Imagerie Médicale
11. Mr Ouncoumba DIARRA	Radiologie et Imagerie Médicale
12. Mr Ilias GUINDO	Radiologie et Imagerie Médicale
13. Mr Abdoulaye KONE	Radiologie et Imagerie Médicale
14. Mr Alassane KOUMA	Radiologie et Imagerie Médicale
15. Mr Aboubacar Sidiki N'DIAYE	Radiologie et Imagerie Médicale
16. Mr Souleymane SANOGO	Radiologie et Imagerie Médicale
17. Mr Ousmane TRAORE	Radiologie et Imagerie Médicale
18. Mr Boubacar DIALLO	Médecine Interne
19. Mme Djenebou TRAORE	Médecine Interne
20. Mr Djibril SY	Médecine Interne
21. Mme Djénéba DIALLO	Néphrologie
22. Mr Hamadou YATTARA	Néphrologie
23. Mr Seydou SY	Néphrologie
24. Mr Hamidou Oumar BA	Cardiologie
25. Mr Massama KONATE	Cardiologie
26. Mr Ibrahim SANGARE	Cardiologie
27. Mr Youssouf CAMARA	Cardiologie
28. Mr Samba SIDIBE	Cardiologie
29. Mme Asmaou KEITA	Cardiologie
30. Mr Mamadou TOURE	Cardiologie
31. Mme COUMBA Adiaratou THIAM	Cardiologie
32. Mr Mamadou DIAKITE	Cardiologie
33. Mr Bourama DEMBELE	Cardiologie
34. Mr Boubacar SONFO	Cardiologie
35. Mme Mariam SAKO	Cardiologie
36. Mme Hourouma SOW	Hépatogastro-entérologie
37. Mme Kadiatou DOUMBIA	Hépatogastro-entérologie
38. Mme Sanra Déborah SANOGO	Hépatogastro-entérologie
39. Mr Issa KONATE	Maladies Infectieuses et Tropicales
40. Mr Abdoulaye Mamadou TRAORE	Maladies Infectieuses et Tropicales
41. Mr Yacouba CISSOKO	Maladies Infectieuses et Tropicales
42. Mr Garan DABO	Maladies Infectieuses et Tropicales
43. Mr Jean Paul DEMBELE	Maladies Infectieuses et Tropicales
44. Mr Mamadou A.C. CISSE	Médecine d'Urgence
45. Mr Seybou HASSANE	Neurologie
46. Mr Guida LANDOURE	Neurologie
47. Mr Thomas COULIBALY	Neurologie
48. Mr Adama Seydou SISSOKO	Neurologie-Neurophysiologie
49. Mr Dianguina dit Noumou SOUMARE	Pneumologie
50. Mme Khadidia OUATTARA	Pneumologie
51. Mr Pakuy Pierre MOUNKORO	Psychiatrie
52. Mr Souleymane dit Papa COULIBALY	Psychiatrie
53. Mme Siritio BERTHE	Dermatologie
54. Mr Adama Agouissa DICKO	Dermatologie
55. Mme N'DIAYE Hawa THIAM	Dermatologie
56. Mr Yamoussa KARABINTA	Dermatologie
57. Mr Mamadou GASSAMA	Dermatologie
58. Mr Belco MAIGA	Pédiatrie
59. Mme Djeneba KONATE	Pédiatrie
60. Mr Fousseyni TRAORE	Pédiatrie
61. Mr Karamoko SACKO	Pédiatrie
62. Mme Fatoumata Léonie DIAKITE	Pédiatrie
63. Mme Lala N'Drainy SIDIBE	Pédiatrie
64. Mme Djénéba SYLLA	Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition
65. Mr Djigui KEITA	Rhumatologie
66. Mr Souleymane SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
67. Mr Drissa Mansa SIDIBE	Médecine de la Famille/Communautaire
68. Mr Salia KEITA	Médecine de la Famille/Communautaire



Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

69. Mr Issa Souleymane GOITA

Médecine de la Famille/Communautaire

ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

1. Mr Boubacari Ali TOURE

Hématologie Clinique



D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

PROFESSEURS / DIRECTEURS DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1. Mr Seydou DOUMBIA | Epidémiologie |
| 2. Mr Hamadoun SANGHO | Santé Publique, Chef de D.E.R. |
| 3. Mr Samba DIOP | Anthropologie Médicale et Ethique en santé |
| 4. Mr Mamadou Souncalo TRAORE | Santé Publique |

MAITRES DE CONFERENCES / MAITRES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|-----------------------|
| 1. Mr Cheick Oumar BAGAYOKO | Informatique Médicale |
| 2. Mr Massambou SACKO | Santé Publique |
| 3. Mr Adama DIAWARA | Santé Publique |
| 4. Mr Modibo DIARRA | Nutrition |

MAITRES ASSISTANTS / CHARGES DE RECHERCHE

- | | |
|-----------------------------|---|
| 1. Mr Hammadoun Aly SANGO | Santé Publique |
| 2. Mr Ousmane LY | Santé Publique |
| 3. Mr Ogobara KODIO | Santé Publique |
| 4. Mr Oumar THIERO | Biostatistique/Bioinformatique |
| 5. Mr Cheick Abou COULIBALY | Epidémiologie |
| 6. Mr Modibo SANGARE | Pédagogie en Anglais adapté à la Recherche
Biomédicale |
| 7. Mr Abdrahamane COULIBALY | Anthropologie Médicale |

ASSISTANTS / ATTACHES DE RECHERCHE

- | | |
|-------------------------------|---------------------------------|
| 1. Mr Seydou DIARRA | Anthropologie Médicale |
| 2. Mr Abdrahamane ANNE | Bibliothéconomie-Bibliographie |
| 3. Mr Mohamed Mounine TRAORE | Santé Communautaire |
| 4. Mr Housseini DOLO | Epidémiologie |
| 5. Mr Souleymane Sékou DIARRA | Epidémiologie |
| 6. Mr Yaya dit Sadio SARRO | Epidémiologie |
| 7. Mr Moctar TOUNKARA | Epidémiologie |
| 8. Mr Nouhoum TELLY | Epidémiologie |
| 9. Mr Bassirou DIARRA | Recherche Opérationnelle |
| 10. Mme Fatoumata KONATE | Nutrition et Diététique |
| 11. Mr Bakary DIARRA | Santé Publique |
| 12. Mr Baba DIALLO | Epidémiologie |
| 13. Mme Fatoumata SY | Gestion des Ressources Humaines |
| 14. Mr Cheick O. DIAWARA | Bibliothèques |
| 15. Mr Bakary COULIBALY | Bibliothèques |

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

- | | |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| 1. Mr Souleymane GUINDO | Gestion |
| 2. Mme MAIGA Fatoumata SOKONA | Hygiène du Milieu |
| 3. Mr Rouillah DIAKITE | Biophysique et Médecine Nucléaire |
| 4. Mr Alou DIARRA | Cardiologie |
| 5. Mme Assétou FOFANA | Maladies Infectieuses |
| 6. Mr Abdoulaye KALLE | Gastroentérologie |
| 7. Mr Mamadou KARAMBE | Neurologie |
| 8. Mme Fatouba Sirifi GUINDO | Médecine de Famille |
| 9. Mr Alassane PEROU | Radiologie |
| 10. Mr Boubacar ZIBEIROU | Physique |
| 11. Mr Boubakary Sidiki MAIGA | Chimie Organique |
| 12. Mme Daoulata MARIKO | Stomatologie |

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- | | |
|--------------------------------|---------------|
| 13. Mr Elimane MARIKO | Pharmacologie |
| 14. Mr Issa COULIBALY | Gestion |
| 15. Mr Klétigui Casmir DEMBELE | Biochimie |
| 16. Mr Souleymane SAWADOGO | Informatique |

ENSEIGNANTS EN MISSION

- | | |
|--------------------|-------------|
| 1. Pr. Lamine GAYE | Physiologie |
|--------------------|-------------|



Dédicaces

A-ouzouBillahi mina chaytaniradjim.

Bismillahi Rahmani Rahim ; Allahouma soli ala Seydina Mouhammad, wa Salim

Je dédie ce travail

A ALLAH, le tout Puissant ; le Miséricordieux ; le Maître des Destins,

Je rends grâce à lui, dans sa grande miséricorde de m'avoir donné la force, la bravoure nécessaire ainsi que la grâce pour l'élaboration de ce document.

*** Au Prophète Mohammed S.A.W**

Que les bénédictions et la paix de DIEU soient sur lui.

« Apprendre du berceau jusqu'à la tombe » tel était l'une de vos paroles qui nous a donné le goût de l'apprentissage. Nous vous témoignons notre respect et notre gratitude pour ce que vous avez fait pour l'humanité.

***A mon très cher Père Feu SIDY DIAWARA**

Très cher Père, c'est le moment plus que jamais pour moi de me prosterner sur ta tombe. Très tôt arraché à notre affection pendant la troisième année de mon cycle universitaire, tu n'as pas été témoin de ce moment inoubliable de ma vie. Sachant qu'un de tes vœux les plus ardents était de me voir un jour docteur en médecine, malheureusement Dieu en a décidé autrement.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer ma considération, mon respect et l'amour éternel que je te porte pour les efforts et les lourds sacrifices que tu as consenti pour mon éducation, mon bien être et ma réussite.

Reçoit ce présent travail comme un grain du couronnement de tous tes efforts...

Comme on ne saura jamais remercier assez un père, je préfère prier pour toi. Ce travail est le tien Papa. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre...

Puisse ce travail te faire plaisir jusque dans ta dernière demeure. Dors en paix cher Père.

Que le tout Puissant t'accueille dans son Paradis (Amina yarabi).

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

A ma très chère mère RAFIATOU AKINTOLA

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans. Aucun hommage ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le respect que je porte pour toi. Les mots me manquent chère maman pour te qualifier. Tu as passé avec moi des moments difficiles, les émotions des examens tout au long de mes études. Que de journées et de nuits sans repos pour toi ! Tu as tout fait pour que je devienne ce que je suis aujourd'hui. Malgré tes modestes moyens, tu n'as ménagé aucun effort pour me venir en aide. Je te suis redevable de la chose la plus importante qui soit : la vie. Tu as pris soin de moi ; tu m'as toujours protégée. Femme dynamique, généreuse, loyale, joviale, sociable, attentionnée, croyante et infatigable, tes conseils, tes encouragements, tes câlins, tes bénédictions et ta présence constante ne m'ont jamais fait défaut. Voici le fruit de ton amour et de tes sacrifices. Puisse Dieu le tout puissant te protéger du mal, te procurer une longue vie, car nous aurons toujours besoin de toi. Merci pour tout, maman ; je t'aime fort !!!

A mon frère et à ma sœur MME KANE FATOU DIAWARA et MR CHEICK OUMAR DIAWARA

Le chemin qui mène au bonheur est long et dur. La fraternité n'a pas de prix
Comme on le dit. J'espère qu'elle restera un lien sacré pour tous.
Vous avez toujours été présent à mes côtés, m'entourant de vos affections, aides et conseils,
Trouvez à travers ce travail qui est le vôtre toute mon affection pour vous.
Vous êtes tout simplement merveilleux...
Bon courage et surtout ne baisser jamais les bras devant les difficultés de la vie.
Restons unis et solidaires pour honorer Papa et Maman.
Que le seigneur des seigneurs vous bénisse richement dans tous les domaines. Ce travail est aussi le vôtre. Avec ma tendresse infinie...

A MON TRES CHER ET TENDRE EPOUX ABOUBACAR DIALLO

Les mots me manquent pour t'apprécier à juste titre. Mari vertueux, modeste, docile, raffiné et ordonné ; telle une rose fraîche au petit matin, tu es apparu dans ma vie et tu l'as embellie. Ta présence à mes côtés, ta patience, ton soutien sur tous les plans, tes conseils, tes encouragements et surtout ton amour ne m'ont fait défaut en aucun

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

moment. Tu es sans doute l'une des personnes que j'aime le plus... Ce travail est aussi le tien. Reçoit cette dédicace comme l'expression de tout mon amour. Puisse Allah pérenniser notre union (Amina yarabi). Grand merci, très cher époux !!!

A ma très chère fille MANTENE DIALLO (MAMY)

Ton arrivée dans ma vie m'a permis d'avoir le courage et l'envie de devenir ce que je suis aujourd'hui. Tu es ma source d'inspiration. Je demande à Allah de veiller sur toi tout au long de ton existence, qu'il te bénisse et te donne une longue vie. Je voudrais que par ce travail que tu sois fière de ta maman, qui t'aime très fort...

A ma très chère belle-mère KADIA DIALLO

Femme de paix, pieuse, brave, au grand cœur, tu m'as accueillie comme ta propre fille. Je retiens chacun de tes conseils pour ma réussite. Tu as été toujours là pour moi à chaque fois que j'ai sollicité ton aide. Je te promets de suivre tes traces de bonnes œuvres. Trouve dans ce travail l'expression de ma très grande considération. Que le tout puissant te garde longtemps auprès de nous afin de nous faire profiter de ton affection si grandiose. Merci pour tout, chère maman...

A mon Papa junior et mon beau-frère SIDY DIAWARA et OUSMANE KANE

Votre soutien ne m'a jamais fait défaut. Que ce travail vous apporte la satisfaction.

A mes oncles DIAPY DIAWARA, Feu HAMIDOU DIAWARA, MADOU DIAWARA, ADAMA CAMARA, DOUDOU DIARRA

Grâce à vous, nous n'avons jamais souffert de l'absence de notre père. Depuis toujours, vous nous aviez couverts d'affection, d'attention, de douceur. Trouvez ici, l'expression de tout ce qu'une fille peut ressentir pour son tendre père. Puisse Allah vous garder encore longtemps parmi nous afin de parachever l'œuvre entreprise par notre défunt. Les mots me manquent chers oncles pour vous faire part de ma reconnaissance et de ma très profonde gratitude. Vous méritez vraiment cette dédicace.

A mes grands-parents du Mali et du Bénin

Afin que qu'ils sachent qu'ici-bas ils sont restés présents dans nos mémoires.

**Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako,
Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte**

A mes Tontons et Tantes du Mali et du Bénin

Vos prières et encouragements m'ont permis de réaliser ce travail.

Trouvez ici ma gratitude.

A mes Cousins et Cousines du Mali et du Bénin

Vos encouragements ont été un grand apport pour moi.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

REMERCIEMENTS

A ceux qui m'ont transmis et qui continuent de me transmettre leur connaissance particulièrement mes maîtres : **Professeur Mahamadou A Thera, Dr Drissa Coulibaly, Dr Abdoulaye Koné, Dr Karim Traoré** pour leur affection et leur disponibilité pour la formation des futurs médecins.

A mes aînés **Dr Bourama Tangara, Dr Boureima Guindo**

Votre courage, votre disponibilité et votre rigueur dans le débat scientifique ont servi pour la réalisation et la réussite de ce travail. Je vous remercie infiniment.

A mon cadet **Aly Thera** pour son respect et ses conseils.

A tous le personnel **du BMP, du CSref de Bandiagara, du service de pédiatrie de l'hôpital du Mali, du CSref de Sikasso** pour leur disponibilité.

A tous les internes du service pédiatrie de l'hôpital du Mali :

Mme Touré Timongo Sanogo, Mme Traoré Ami, Mme Koné Ramatou Dembélé; Mr Sylla Ckeichna ; votre affection et soutien a été d'un grand secours j'espère que l'amitié qui nous unie sera éternelle car nous avons partagé beaucoup de moments de bonheur.

A toute la famille Diawara, Akintola, Alabi, Odushina, Chitou,

A toute ma belle-famille Diallo, Sangaré

A Tous mes beaux-frères et belles soeurs

A tous mes fils, filles, nièces et neveux

A toute la famille Keita, Diallo, Dianè, Touré, Diarra, Basse, Dembélé, Diakité

De crainte d'en oublier, je n'ai pas cité de nom.

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, je vous en serai reconnaissant et priez pour le repos de l'âme des disparus.

A mes amis (es) compagnons, et camarades de promotion

Alima Sikeba Diakité, Maimouna Camara, Habibatou Kallé, Nana Camara, Adja

Bagayogo, Nana Sidibé, Dior Thiam, Djenebou Mariko, Nana Wangara, Bina, Bouacar,

Joseph, Dra, Sidiki, Al, Issa, David, André

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Je déplore le manque de mots adéquats pour vous témoigner l'amour et l'admiration que je vous porte. Puisse la franchise, la spontanéité avec laquelle nous nous sommes aidés reste inaltérable. Grand merci à vous tous.

A tous mes enseignants de **l'école Sainte Thérèse**, du **Cours Notre Dame**, du **LNDN** et de la **FMPOS** pour avoir fait de moi une femme utile pour la société.

A toute la 6^{ème} promotion du numerus clausus.

A tous les étudiants de la FMOS et de la FAPH

A tous ceux qui de près ou de loin m'ont soutenu dans la réalisation de ce modeste travail et dont j'ai oublié ici de mentionner le nom. Le stress qui accompagne ces moments peut me faire oublier de vous citer, mais sachez tous que vous avez marqué mon existence. Ce travail est aussi le vôtre.

Mes très sincères remerciements et reconnaissance.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Hommages aux membres du jury

A notre Maître et président du jury : Pr Daouda Kassoum MINTA

- **Professeur Titulaire des Universités**
- **Directeur du Centre d'Excellence de Lutte Contre le VIH Adultes**
- **Chercheur au DEAP/MRTC/FMOS-Mali**
- **Vice-président de la Société Africaine de Pathologies Infectieuses**
- **Président du Comité Scientifique VIH et SIDA du Mali**

Honorable maître

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury de thèse malgré votre calendrier très chargé.

Votre sollicitude, votre courtoisie et votre compétence font de vous un grand maître de cette faculté.

Nous vous sommes reconnaissants pour votre disponibilité à notre égard et nous vous prions d'accepter nos sincères remerciements.

Sachez que votre présence nous honore et nous en sommes fiers.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

A notre Maître et examinateur de thèse

Dr Abdoulaye Kassoum KONE

- **Maitre-Assistant en Parasitologie-Mycologie**
- **PhD en Parasitologie et Entomologie Médicales**
- **Médecin- Chercheur au MRTC/DEAP**
- **Responsable du Laboratoire de diagnostic des Leishmanioses au MRTC/DEAP**

Cher Maître,

Permettez-nous de vous remercier de la confiance que vous nous aviez placée en acceptant d'examiner ce travail.

Nous avons toujours admiré vos qualités scientifiques et sociales.

Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait et la rigueur scientifique.

Recevez ici cher maître toute notre reconnaissance et nos sincères remerciements.

Soyez rassurés de notre entière disponibilité

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

A notre Maître et examinateur de thèse

Dr Bourama KANE

- **Chef du service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali**
- **Diplômé en néonatalogie et en réanimation néonatale de l'Université Claude Bernard de Lyon**
- **Diplômé en pneumologie et allergologie pédiatrique de la Faculté de Médecine de Marseille**
- **Chargé de Recherche à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie de Bamako.**

Cher Maître,

C'est une chance pour nous de vous compter parmi les membres de ce jury malgré vos multiples occupations.

Nous avons été impressionnés par votre qualité d'humanisme, votre disponibilité et votre simplicité.

Retrouvez ici cher maître l'expression de nos sincères remerciements.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

A notre Maître et co-directeur de thèse

Dr Drissa COULIBALY

- **Chargé de Recherche au MRTC/DEAP**
- **PhD en Parasitologie et Entomologie Médicales**
- **Responsable de terrain du Bandiagara Malaria Project (BMP/MRC/DEAP)**
- **Responsable du Laboratoire de diagnostic des Leishmanioses au MRTC/DEAP**

Cher Maitre,

Vous nous faites un grand honneur en ayant accepté de codiriger cette étude malgré vos multiples occupations. Vos qualités humaines, scientifiques, pédagogiques et surtout votre simplicité font de vous un homme admiré, respecté et surtout sollicité de tous.

Votre dynamisme et votre disponibilité constante font de vous un maitre exemplaire ; admiré de tous.

Permettez-nous cher maître de vous réitérer, l'expression de notre profonde gratitude.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

A notre Maître et Directeur de thèse

Professeur Mahamadou Ali THERA, M.D, M.P.H, Ph. D,

- **Professeur titulaire de Parasitologie-Mycologie à la Faculté de Médecine, et d’Odonto-Stomatologie, Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB)**
- **Directeur Scientifique du BMP (Bandiagara Malaria Project) du MRTC**
- **Membre de l’Académie des Sciences du Mali**
- **Chevalier de l’Ordre National du Mali**

Cher Maître,

C’est un honneur pour nous d’être compté parmi vos élèves ; votre simplicité, vos qualités scientifiques et humaines font de vous un maître idéal.

Cher maître, trouvez ici le témoignage de notre profonde gratitude et l’assurance de notre indéfectible attachement.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Liste des tableaux

Tableau I : Situation du personnel du CSRéf

Tableau II : Infrastructures du CSRéf

Tableau III : Répartition des participants par classe d'âge et par groupe Page 65

Tableau IV: Répartition des participants inclus à Bandiagara par village Page 67

Tableau V : Répartition des participants inclus à l'HDM par quartier Page 68

Tableau VI : Répartition des participants inclus à Sikasso selon la localité Page 68

Tableau VII: Répartition des phénotypes cliniques des cas graves par site de recrutement
Page 69

Tableau VIII : Distribution des cas graves en fonction de la classe d'âge et du phénotype clinique
Page 69

Tableau IX : Distribution des cas en fonction de la symptomatologie Page 70

Tableau X: Distribution des cas graves selon la densité parasitaire et la classe d'âge
Page 70

Tableau XI: Distribution des cas graves selon la densité parasitaire et phénotype clinique
Page 71

Tableau XII: Distribution des cas graves selon l'anémie (taux d'hémoglobine < 10g/dl) et la densité parasitaire clinique Page 71

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Liste des Figures

Figure 1 : Cycle biologique de <i>Plasmodium spp.</i>	Page 9
Figure 2 : Carte du Mali avec l'emplacement des sites d'étude	Page 54
Figure 3 : Classification de la splénomégalie selon Hackett.	Page 60
Figure 4 : Répartition des participants par site de recrutement.	Page 65
Figure 5 : Répartition des participants selon le sexe et le phénotype	Page 66

Sigles et abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

An : Anophèle

ARN : Acide ribonucléique

ATCD : antécédent

Bandiag : **Bandiagara**

CD31 : Cluster de différenciation 31

CD36 : Cluster de différenciation 36

Chi² : Khi carré

C.I.V.D.: Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

CPS : Chimio prévention du paludisme saisonnier

CR1: récepteur de complément

CSA: Chondroïtine Sulfate

CSRef: Centre de Santé de Référence

CTA : Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

°C: Degré Celsius

DEAP : Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires

dl : décilitre

FM: Frottis Mince

FMPOS: Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

GE: Goutte Epaisse

GPI : Glycophosphoionositol

G6PD: Glucose-6-phosphate-dehydrogenase

HB: Hémoglobine

Hte: Hématocrite

ICAM: Intercellular Adhesion Molecule 1

Ig: Immunoglobine

IL: Interleukine

IM: Intramusculaire

IP : Indice plasmodique

IS : Indice splénique

IV : Intraveineuse

J: Jour

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Kg: Kilogramme

L: Litre

LCR: Liquide Céphalo- Rachidien

ml: millilitre

mg: milligramme

mmol: millimole

mmHg: millimètre de Mercure

MRTC: Malaria Recherche And Training Center

Nacl : Chlorure de Sodium

OAP : Œdème aigu du poumon

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONG : Organisation Non Gouvernementale

P : Plasmodium

p: probabilité

PCO2: Pression de gaz carbonique

PECAM: Platelet endothelial cell adhesion molecule1

PfEMP1 : Plasmodium falciparum érythrocyte membrane protein 1

PH: Pression hydrostatique

%: Pourcent

PNLP: Programme National de lutte contre le Paludisme

S.l : Sens large

S.s : Sens strict

TDR : test de diagnostic rapide

TNF: Tumor Necrosis Fact

TPS: Thrombospondine

VCAM: Vascular Cell Adhesion Molecule

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Tables des matières	Page
1. INTRODUCTION	1
2. OBJECTIFS	3
2.1. Objectif Général	3
2.2. Objectifs Spécifiques	3
3. GENERALITES	4
3.1 Rappel épidémiologique	4
3.1.1 Le cycle biologique	7
3.1.2 Les vecteurs	9
3.1.3 Les niveaux d'endémicité du paludisme	10
3.1.4 Distribution géographique	11
3.2 Physiopathologie	14
3.2.1 Notion de base	14
3.2.2 Neuropaludisme	14
3.3 Manifestations cliniques	17
3.3.1 Primo-infection	17
3.3.2 Accès de reviviscence	17
3.3.3 Paludisme viscéral évolutif	18
3.3.4 La fièvre bilieuse hémoglobinurique	18
3.3.5 Le neuropaludisme	18
3.3.5.1 Définition	18
3.3.5.2 Les aspects cliniques du paludisme grave	19
3.3.5.2.1 Le neuropaludisme	19
3.3.5.2.2 Les complications	20
3.3.5.2.3 L'évolution	24
3.3.5.2.4 Facteurs de mauvais pronostic	24
3.4 Diagnostic biologique	25
3.5 Les Antipaludiques	26
3.5.1 Définition	26
3.5.2 Classification	26
3.5.2.1 Les amino-4-quinoléïnes	26
3.5.2.2 Les amino-alcools	27
3.5.2.3 Les antimétabolites	27
3.5.2.4 Les antifolates	27
3.5.2.5 Les antibiotiques	28
3.5.2.6 Les dérivés de l'artémisinine	28
3.5.2.7 Combinaisons thérapeutiques antipaludique	29
3.6 Prise en charge du paludisme	31
3.6.1 Prise en charge du simple	31
3.6.2 Prise en charge du paludisme grave et compliqué	33
3.7 Les stratégies de lutte contre le paludisme au Mali	40
3.7.1 Mesures préventives	41
3.7.2 Prise en charge des cas	42
3.7.2.1 Diagnostic du paludisme	42
3.7.2.2 Le traitement des cas	42
3.7.2.3 Le traitement de pré transfert	42
3.7.3 La Lutte contre les épidémies de paludisme	47
3.7.4 La Communication	47
3.7.5. La recherche opérationnelle	48
3.7.6. Partenariat	49

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

4	METHODOLOGIE	50
4.1	Cadre et Lieu d'étude	50
4.2	Période d'étude	57
4.3	Type d'étude	58
4.4	Population d'étude	58
4.5	Echantillonnage	58
4.6	Critère d'inclusion et de non inclusion	58
4.6.1	Critères d'inclusion	58
4.6.2	Critères de non inclusion	58
4.7	Techniques d'étude et variables mesurées	59
4.7.1	Etude clinique	59
4.7.2	Etude biologique	61
4.8	Variables sociodémographiques et autres variables	63
4.9.	Collecte, saisie, validation et analyse des données	63
4.10.	Définitions opérationnelles	63
4.11	Considérations éthiques	64
5	RESULTATS	65
6	COMMENTAIRES ET DISCUSSION	72
7	CONCLUSIONS	75
8	RECOMMANDATIONS	76
9	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	77
10	ANNEXES	90

1. INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante dû à la présence et au développement dans l'organisme humain d'un ou de plusieurs hématozoaires du genre *Plasmodium*, lesquels sont transmis par la pique infectante de la femelle du moustique du genre Anophèles [1].

Le paludisme demeure un problème de santé publique majeur dans le monde comme en témoignent les statistiques de l'OMS pour l'année 2018. Le nombre de cas de paludisme a été estimé à 219 millions en 2017 (203-262millions) avec 435.000 décès. La région Afrique de l'OMS comptait 92% des cas de paludisme et 93% des décès imputables au paludisme [2].

En plus des pertes en vies humaines, le paludisme coûte cher en dépenses de santé publique. Enfin, le paludisme constitue un facteur d'aggravation de la pauvreté, une cause d'inégalité et un frein au développement [3].

Au Mali le paludisme se caractérise par son endémicité dans les régions du centre et du sud et son potentiel épidémique dans les régions du nord [4]. Les statistiques sanitaires (SLIS) de 2018 font état de 2 614 104 cas de paludisme dont 750 973 cas graves; 790 613 cas ont été enregistrés chez les enfants de moins de 5 ans et 112 062 cas chez les femmes enceintes. Le nombre de décès enregistré était de 1001 cas [5].

Depuis 2007 les enfants de 0 à 5 ans bénéficient gratuitement d'un certain nombre d'interventions dans le cadre de la lutte contre le paludisme. Il s'agit notamment des moustiquaires imprégnées d'insecticide, des tests de diagnostic rapides, et des Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine. Cela a été récemment renforcé à partir de 2016 par la mise à échelle de la Chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS). Ces stratégies ont eu un impact sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme [6]. Cependant nous ne savons pas si elles ont eu un impact sur l'expression clinique du paludisme grave. En effet, dans les zones de transmission intense, l'anémie grave est l'expression clinique la plus fréquente du paludisme grave alors que dans les zones à transmission modérée ou faible le neuropaludisme prédomine. Avec la mise à échelle des stratégies de lutte, une baisse de la morbidité liée au paludisme est attendue dans les aires couvertes. Cette baisse pourrait être associée à une diminution de la transmission du paludisme. Une telle baisse serait-elle associée aussi à un changement dans l'expression clinique du paludisme grave ? Telle est la question que nous souhaitons examiner dans ce travail.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

QUESTION DE RECHERCHE

L'expression du phénotype clinique du paludisme grave chez les enfants de 0-5ans est-elle modifiée par la mise à échelle des stratégies de lutte?

HYPOTHESE DE RECHERCHE

La mise à échelle des stratégies de lutte entrainerait une modification de l'expression clinique du paludisme grave chez les enfants de 0-5ans.

2. OBJECTIFS

2.1. Objectif Général

Etudier le phénotype clinique du paludisme grave à Bandiagara, à l'Hôpital du Mali de Bamako et à Sikasso chez les enfants de 0-5ans.

2. Objectifs spécifiques

- a) Déterminer la fréquence des formes graves de paludisme
- b) Déterminer la fréquence des formes graves par phénotype clinique
- c) Comparer les formes graves par site d'étude
- d) Identifier le lien entre la densité parasitaire et l'anémie

3. GENERALITES

Le paludisme est ce fléau de santé publique qui a traversé les siècles en maintenant toute l'ampleur meurtrière de son activité sur les populations humaines exposées. Il sévit dans la ceinture de pauvreté du monde et représente la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde intertropical [2].

La région afro-tropicale, qui ne compte que 8% de la population mondiale, supporte le plus lourd fardeau du paludisme, avec 92% des cas et 93% de décès [2].

3.1 RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE

L'épidémiologie du paludisme implique 3 acteurs principaux : l'anophèle, le protozoaire et l'homme. Ces trois acteurs entrent dans une interaction dynamique qui détermine l'issue clinique ou asymptomatique de l'infection de l'homme par le parasite. Cette interaction est modulée par plusieurs facteurs humains (comportements de l'hôte humain, information génétique, etc.), parasitaires (espèces parasitaires, diversité génétique et polymorphisme antigénique du parasite, biologie du parasite etc.), entomologiques (espèce d'anophèles, adaptation génétique des moustiques, comportements etc.). Cette interaction est aussi influencée par des facteurs liés au contexte général dans lequel l'interaction se produit, tels les facteurs environnementaux, climatiques, géographiques, mais aussi socio-culturels. La caractéristique principale de cette interaction est son extrême complexité.

Le parasite et ses deux hôtes principaux sont :

Le protozoaire

Le paludisme est déterminé par un protozoaire du genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales, dont cinq espèces sont habituellement retrouvées en pathologie humaine : *P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. knowlesi* (parasite habituel des singes d'Asie du Sud Est qui s'est avéré être responsable d'une zoo-anthroponose). Ces cinq espèces diffèrent par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques [7].

***P. falciparum* :**

D'emblée, il faut différencier *P. falciparum* des quatre autres espèces. En effet, *P. falciparum* est l'espèce la plus fréquente et la plus dangereuse dans le monde, développe des résistances aux antipaludiques et est responsable de la majorité des formes cliniques mortelles. Dans les

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières.

Dans les régions subtropicales, il ne survient qu'en période chaude et humide. Sa transmission s'interrompt lorsque la température tombe en dessous de 18°C cela explique aussi que, quelle que soit la latitude, le paludisme n'est plus transmis en altitude (au-dessus de 1500 mètres en Afrique et 2500 mètres en Amérique et en Asie). L'évolution se fait d'un seul tenant après une incubation de 7 à 12 jours. On observe très rarement des accès tardifs, plus habituels avec *P. vivax*, *P. ovale* et *P. malariae*. Plus de 90% des accès palustres à *P. falciparum* surviennent dans les 2 mois qui suivent l'exposition à la transmission dans un pays d'endémie. *Plasmodium falciparum* est responsable des formes cliniques graves, notamment du neuropaludisme, et c'est également l'espèce qui développe le plus de résistance aux différents médicaments antipaludiques. Elle est responsable de la fièvre tierce maligne [7].

***P. ovale* :**

Il sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest (et dans certaines régions du Pacifique). Comme *P. vivax* dont il est très proche, il provoque des accès de fièvre bénigne et il peut être à l'origine d'une fièvre rythmée tierce. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut être beaucoup plus longue. L'évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec *P. vivax*, des rechutes tardives (5 ans). L'espèce a été divisée récemment en deux : *P. ovale curtisi* et *P. ovale wallikeri*

Schématiquement, on dit que *P. ovale* remplace *P. vivax* en Afrique, là où cette dernière espèce n'existe pas [7].

***P. vivax* :**

Espèce la plus répandue dans le monde, particulièrement en Amérique du Sud et en Asie, elle est beaucoup plus rarement observée en Afrique, essentiellement en Afrique de l'Est et dans les îles de l'océan indien (Comores, Madagascar). Toutefois des études récentes ont mis en évidence une transmission autochtone de *P. vivax* au Mali au niveau du pays Dogon [15]. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°C. Sa période d'incubation minimale est de 11 à 15 jours. On peut observer des rechutes (accès de reviviscence) dues au réveil d'hypnozoïtes pendant 3 à 4 ans. L'affection par *P. vivax* est classiquement considérée comme bénigne. On observe, principalement lors des accès de reviviscence, une fièvre bénigne rythmée dite tierce (du fait d'un cycle érythrocytaire de 48heures). Toutefois, en zone d'endémie, il peut avoir des répercussions sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

anémies chez la femme enceinte et l'enfant. On commence à observer quelques résistances médicamenteuses de *P. vivax* à la chloroquine [7].

***P. malariae* :**

Il sévit sur les trois continents tropicaux de manière beaucoup plus sporadique. Il se différencie des autres espèces par une incubation plus longue (15 à 21 jours) et, surtout, par sa capacité à entraîner, en l'absence de traitement initial des recrudescences très tardives (jusqu'à 20 ans après le retour de la zone d'endémie). Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces rechutes tardives ne sont pas totalement élucidés. Après plusieurs jours d'évolution, lorsque le développement des parasites intra-érythrocytaires est synchrone, la fièvre devient rythmée avec une périodicité de 72 heures (durée du cycle érythrocytaire) responsable d'une fièvre quarte. L'infection est bénigne mais *P. malariae* peut parfois entraîner des complications rénales [7].

P. knowlesi

Il sévit en Asie du Sud-est, en zone forestière, étroitement lié à la répartition des singes macaques, son hôte habituel, et de son vecteur piquant l'Homme et le singe. Il se différencie des autres espèces par un cycle érythrocytaire de 24 heures responsable d'une fièvre quotidienne. Des cas dus à cette espèce ont été signalés assez fréquemment depuis 2004 chez l'Homme, dans les zones forestières d'Asie. *Plasmodium knowlesi* est par exemple l'espèce de *Plasmodium* la plus commune pour les cas autochtones signalés en Malaisie. Les infections sont le plus souvent simples, mais au moins 10% des patients font un accès grave et 1 à 2% ont une issue fatale. Une parasitémie élevée est un marqueur positivement associé avec la gravité et le décès. Il a été récemment montré que ce parasite a une sensibilité réduite à la méfloquine et une sensibilité modérée et variable à la chloroquine. Cependant, à ce jour, aucune chimiorésistance n'a été observée pour cette espèce [7].

La sixième espèce *P. cynomolgi*, espèce simienne a été décrite chez l'homme récemment [8].

Le vecteur

Au Mali le vecteur principal est le complexe *Anophèles gambiae s.l.*, anthropophile et endophile.

Les moustiques femelles pondent leurs œufs dans de petites collections d'eau calme et non polluées particulièrement pendant la saison des pluies. Le vecteur secondaire est *Anophèles funestus*, aussi anthropophile et endophile. Ce vecteur qui a pour gîte larvaire les eaux

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

profondes avec végétations aquatiques (mares temporaire), et assure le relais de la transmission pendant la saison sèche. Le vecteur est le siège du cycle sexué de la division du parasite ou sporogonie.

➤ **L'homme**

Est l'hôte intermédiaire et aussi le réservoir chez lequel se déroule le cycle asexué de la division du parasite ou schizogonie.

3.1.1 Le cycle biologique

Le cycle se déroule chez l'homme et chez le vecteur.

Bien que le rôle clé du moustique anophèle dans la transmission du paludisme ait été reconnu par le passé, ce n'est qu'à partir de 1948 que toutes les phases du cycle de développement du parasite ont été élucidées.

Le cycle se déroule successivement chez l'**homme** (phase asexuée chez l'hôte intermédiaire) et chez l'**anophèle** (phase sexuée chez l'hôte définitif). Chez l'homme le cycle est divisé en 2 phases :

- La phase hépatique ou pré-érythrocytaire (= exo-érythrocytaire): elle correspond à la phase d'incubation, cliniquement asymptomatique.
- La phase sanguine ou érythrocytaire : elle correspond à la phase clinique de la maladie [7].

• **Schizogonie pré-érythrocytaire**

Les **sporozoïtes** inoculés par l'anophèle femelle lors de son repas sanguin restent pendant une trentaine de minutes maximum dans la peau, la lymphe et le sang. Beaucoup sont détruits par les macrophages mais certains parviennent à gagner les hépatocytes. Ils se transforment en **schizontes pré-érythrocytaires** ou «corps bleus» (formes multi nucléés) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de **mérozoïtes** dans le sang (10000 à 30000 mérozoïtes en fonction des espèces). La schizogonie hépatique est unique dans le cycle, la cellule hépatique ne pouvant être infectée que par des sporozoïtes.

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale* certains sporozoïtes intra-hépatiques restent quiescent (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée, qui entraîne la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la piqure du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces [9]. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P. falciparum* (pas de rechute) et ils n'ont pas été

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

mis en évidence non plus dans l'infection à *P. malariae*, malgré l'existence de rechutes tardives, ni semble-t-il pour *P. knowlesi* [7]

Schizogonie érythrocytaire

Très rapidement les mérozoïtes pénètrent dans les globules rouges. La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte et sa maturation en **trophozoïte** puis en schizonte prend 24, 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Chaque mérozoïte pénètre dans un globule rouge indemne et débute un nouveau cycle de multiplication asexuée.

Cette partie du cycle correspond à la phase clinique: la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les parasites évoluent progressivement au même rythme (on dit qu'ils sont synchrones), et les **schizontes érythrocytaires** arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (pour *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). En pratique on observe que la schizogonie érythrocytaire due à *P. falciparum* est rarement synchrone [7].

Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes à potentiel mâle ou femelle, qui vont rester en circulation dans le sang pendant 10 à 15 jours.

Chez l'anophèle femelle

L'anophèle femelle est l'hôte définitif et le vecteur. Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en **gamètes mâles et femelles** dans l'estomac du moustique. Le gamétocyte femelle se transforme en macrogamète femelle par maturation. Les microgamètes mâles sont libérés par exflagellation du gamétocyte mâle. Les microgamètes entre en compétition autour d'un macrogamète et un seul arrive à pénétrer pour fusionner et former un œuf appelé zygote. Le zygote se transforme en une forme mobile appelé **ookinète**. L'ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en **oocyste**. Les cellules parasites se multiplient à l'intérieur de l'oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Les sporozoïtes sont les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique, lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique des plasmodies varie en fonction des conditions climatiques :

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (entre, respectivement, 30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes, plus long pour *P. malariae* [7].

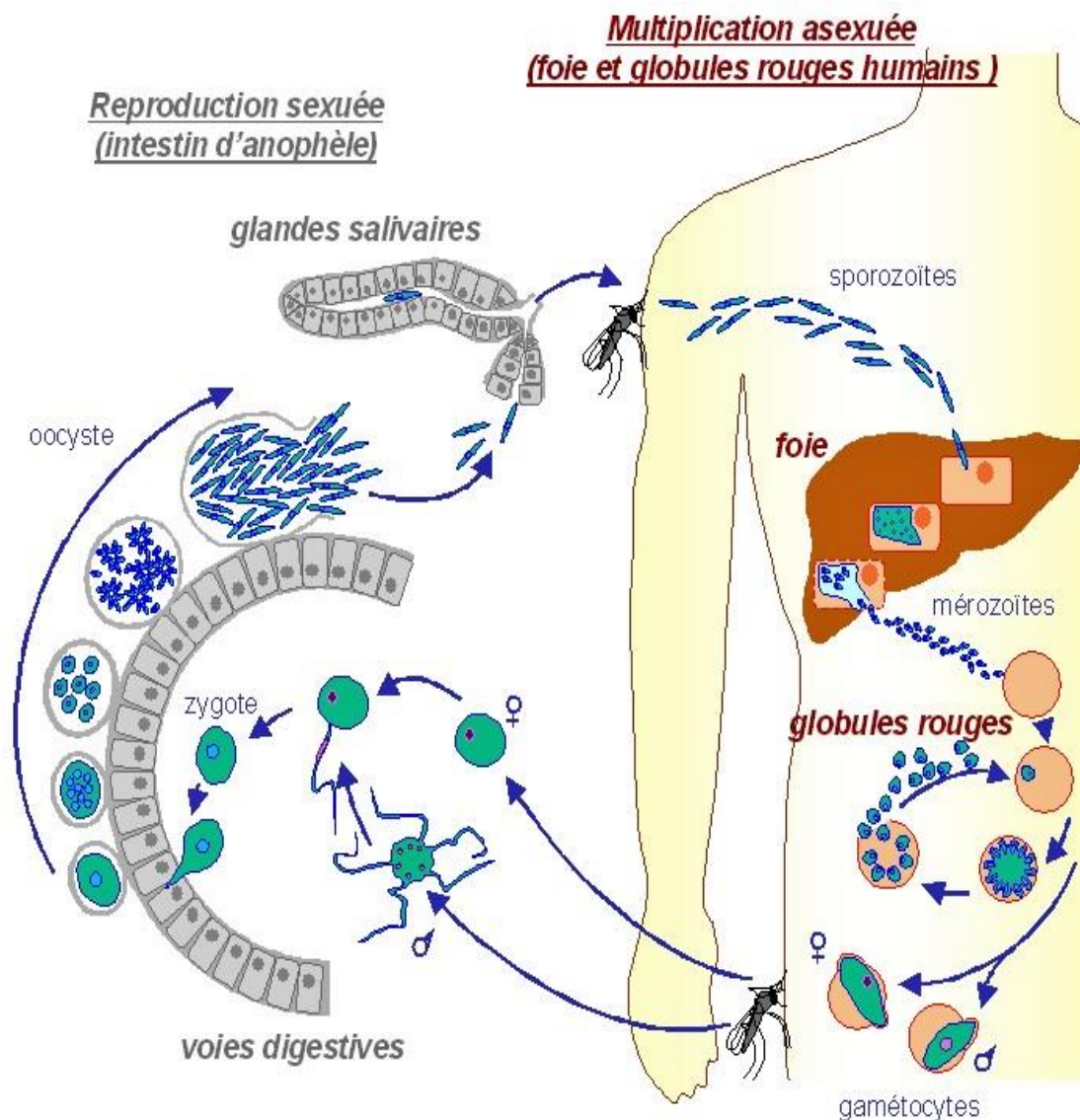


Figure 1 : Cycle biologique de *Plasmodium falciparum*.

Available from: https://www.researchgate.net/figure/Cycle-de-Plasmodium-falciparum-La-transmission-du-parasite-de-lanophèle-seffectue-au_fig1_30515298 [accessed 23 Feb, 2019]

3.1.2 Les vecteurs

Les vecteurs du paludisme humain appartiennent tous au genre *Anophèles*. Les anophèles appartiennent au phylum des Arthropodes, à la classe des Insectes, à l'ordre des Diptères, au

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

sous-ordre des Nématocères, à la famille des *Culicidé* à la sous famille des *Anophelinae* et au genre *Anophèles* [7].

On compte environ 400 espèces anthropophiles et zoophiles d'anophèles dans le monde. Mais seules 60 d'entre elles sont des vecteurs du paludisme dans les conditions naturelles. Les mâles se nourrissent uniquement de jus sucré, ils ne piquent pas. Les femelles ont besoin de protéines pour assurer le développement de leurs ovaires ; elles le puisent dans le sang des vertébrés, dont l'homme. Seules les femelles sont donc capables de transmettre l'agent pathogène du paludisme.

En Afrique tropicale les vecteurs majeurs sont :

- *Anophèles gambiae s.l.* qui est un complexe d'espèces comprenant : *An. arabiensis*, *An. melas*, *Anopheles bwambae*, *Anopheles quadriannulatus A*, *An. quadriannulatus B*, *Anopheles amharicus*, *Anopheles merus* et *An. gambiae s.s* ; dont les deux formes moléculaires *M* et *S* [10] ont été élevées au rang des espèces [11]: la forme *S* est devenue *An. gambiae* Giles et la forme *M* est devenue *Anopheles coluzzii*.

- *An. funestus*

- *An. moucheti*

- *An. nili*.

Les principaux vecteurs du paludisme au Mali sont :

- *An. gambiae s.s.* présente aussi plusieurs formes chromosomiques (*Mopti*, *Bamako*, *Savana*) et *An. arabiensis*

- *Anopheles funestus*.

Il existe une correspondance entre les formes moléculaires et chromosomiques. La forme *M* correspond à *Mopti* et la forme *S* aux formes *Bamako/Savana* [11].

3.1.3 Les niveaux d'endémicité du paludisme

L'endémicité du paludisme traduit sa présence durable dans une aire géographique donnée. C'est très difficile de connaître l'étendue réelle de l'endémicité de l'infection. L'étude de l'indice splénique et indice plasmodique permettent de classer le paludisme selon les niveaux de transmission: Classification de Kampala (indice splénique) (Novembre 1950) et de Yaoundé (juillet 1962) (Indice plasmodique).

Une zone est dite :

- **Hypoendémique** si IS : 0-10 %, IP \leq 25 %.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Dans cette zone l'état de prémunition de la population est faible. Il existe un risque d'épidémie grave selon les conditions climatiques. Le paludisme touche tant les enfants que les adultes.

- **Mésoendémique** si IS : 11-50 %, IP : 26-50 %.

Dans cette zone, l'état de prémunition moyen de la population est faible, le risque épidémique existe. Des cas d'accès perniciose sont observés chez l'adulte jeune.

- **Hyperendémique** si IS : 51-75 %, IP : 51-75 %.

L'état de prémunition est correct. Il n'existe pas de risque épidémique (sauf en milieu urbain). Le risque est important pour le nouvel arrivant. La forte mortalité infantile dans cette zone est liée au paludisme. Le paludisme viscéral évolutif est présent.

- **Holoendémique** si IS : >75 %, IP > 75%.

Dans les zones des barrages, surtout si la population n'intègre pas la lutte contre le vecteur. L'état de prémunition est correct. Une forte mortalité infantile liée au paludisme ; existence de splénomégalie palustre de l'adulte ; une morbidité importante [12]

3.1.4 Distribution géographique

Il existe 5 types espèces de parasite responsables du paludisme chez l'homme (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium knowlesi*).

Plasmodium falciparum est le parasite du paludisme le plus répandu sur le continent africain. Il est responsable de 99,7% des cas en Afrique, 62,8% en Asie du sud –Est, Méditerranée orientale 69% et pacifique occidentale 71,9%. *P. vivax* est le parasite prédominant dans la région Amérique de l'OMS représentant 74,1% des cas de paludisme en 2017 [2].

a) Dans le monde :

L'OMS estime à 219 millions le nombre annuel de cas de paludisme dans le monde en 2017 (intervalle de confiance [IC] de 95% : 203-262 millions), contre 239 millions en 2010 (IC de 95% : 219-285millions) et 217 millions en 2016 (IC de 95% : 200-259 millions) [2]. La mortalité due au paludisme est estimée environ à 435000, contre 451000 en 2016 et 607000 en 2010 [2].

Les exigences bio écologiques du moustique expliquent en grande partie la répartition du paludisme dans le monde. En zone intertropicale, chaude et humide, le paludisme sévit sur le mode endémo épidémique principalement à *P. vivax*.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Dans le monde, l'Afrique au sud du Sahara, l'Amérique latine et centrale, les Indes, l'Asie méridionale et du sud-est sont principalement touchées.

Le paludisme existe à un moindre degré en Méditerranée au Moyen Orient et en Océanie (Nouvelle Guinée).

b) En Afrique

La plupart des cas (92%) ont été enregistrés dans la région Afrique de l'OMS, loin devant la région Asie du sud-est (5%) et la région méditerranée orientale (2%) [2].

93% de ces décès sont survenus en Afrique, loin devant la région Asie du Sud-est (6%) [2].

L'Afrique présente géographiquement plusieurs faciès épidémiologiques hétérogènes et dynamiques.

De nombreux facteurs tels que ; les facteurs écologiques, anthropologiques, cliniques et biologiques interviennent dans la définition du faciès épidémiologique :

L'environnement et ses modifications naturelles et ou artificielles, les facteurs climatiques et le relief.

Le parasite avec la prédominance de *P. falciparum* sur *P. malariae* et *P. ovale*.

Les anophèles vecteurs avec leurs polymorphismes éco phénotypiques et leurs comportements.

La population dont le degré de réceptivité à l'infection palustre est fonction :

- Du lieu d'habitation (urbain, périurbain, rural, côtier ou lagunaire)
- Du type d'habitation (banco, tôle ou paille)
- Du mode de vie, du degré de prémunition, des activités, de la prise ou non d'antipaludiques et des mesures de protection contre les anophèles.

Tous ces facteurs sont sous l'influence du phénomène d'urbanisation qui s'effectue le plus souvent dans les pays en développement de façon anarchique.

Les faciès épidémiologiques décrits sont :

- Un paludisme endémique stable à transmission permanente où l'état de prémunition des enfants survivants à l'infection palustre est acquis précocement avant 5 ans. On le rencontre surtout en zone équatoriale de forêt.
- Un paludisme endémique à recrudescence saisonnière où l'état de prémunition des enfants survivants à l'infection est long à apparaître. Il est observé en zone de savane tropicale.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- Un paludisme instable à transmission saisonnière courte qui ne permet pas d'acquérir un degré de prémunition suffisante avant 9-10 ans et s'observe surtout en zone sahélienne.

D'autres auteurs ajoutent un quatrième type : un paludisme sporadique épidémique en zone saharienne.

A côté de ces différents faciès épidémiologiques, il existe également le paludisme des régions côtières, le paludisme lagunaire, le paludisme des oasis et celui du milieu urbain [12].

c) Au Mali :

Le paludisme existe sur tout le territoire du Mali avec un gradient d'endémicité variant du Sud au Nord. On y distingue 4 espèces plasmodiales (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* et *P. vivax*). L'espèce *P. falciparum* est la plus répandue soit 85-95% de la formule parasitaire [13]. *P. vivax* n'a été décrit qu'au Nord du Mali dans la population leucoderme [14]. Des cas de portage de *P. vivax* dans les populations noires ont été rapportés à Bandiagara [15], une étude est en cours pour comprendre le mécanisme l'infection de ces populations Duffy négatifs.

Cinq faciès épidémiologiques de transmission du paludisme ont été décrits par Doumbo et al. 1989 [10].

***La zone de transmission saisonnière longue 4 à 6 mois au sud :** elle correspond à la région soudano-guinéenne. Le paludisme y est holo-endémique. La prémunition est acquise vers l'âge de 5 ans.

***La zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois :** elle correspond aux régions de la savane nord-soudanienne et le sahel.

Le paludisme y est de type hyper endémique.

La prémunition est acquise autour de 9 ans.

***La zone sub-saharienne au nord :** où la transmission est sporadique voire épidémique : Gao, Tombouctou, et Kidal, certaines localités des régions de Koulikoro(Nara) et Kayes (Nioro, Yélimané). Dans ces localités, toute la population est exposée au risque de paludisme grave.

***La zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrage) :** Sélingué, Manantali et Markala où la transmission est bimodale voire plurimodale, en début de saison des pluies, période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Le paludisme est de type méso-endémique. On note une prévalence de l'anémie palustre chez les enfants de moins de 9 ans.

Le milieu urbain (exemple Bamako et Mopti) : la transmission est de type hypoendémique. Cette hypo endémicité du milieu urbain expose les enfants citadins aux formes graves et compliquées du paludisme souvent à un âge plus avancé par rapport aux enfants des zones rurales [16].

3.2 Physiopathologie

3.2.1 Notion de base

Les principales caractéristiques physiopathologiques comprennent la séquestration des érythrocytes infectés par *P. falciparum* dans la microvascularisation, l'induction de cytokines pro-inflammatoires et l'anémie résultant de la suppression de l'érythropoïèse [17,18]. La destruction des érythrocytes non infectés et des érythrocytes infectés (EI) compromet davantage l'apport d'oxygène et aggrave la pathogenèse de la maladie [19].

Une propriété importante de la virulence de *P. falciparum* est l'expression d'antigènes dérivés du parasite à la surface des EI, généralement appelés antigènes de surface variants (VSAs) et sa forte propension à adhérer au système vasculaire. Les VSAs sont constitués de protéines dérivées du parasite et comprennent la protéine membranaire 1 (PfEMP1) [20], la famille des protéines intercalées répétitives (RIFIN) [21-23], les protéines variables du cadre ouvert sub-télomérique de lecture (STEVOR) [24], la famille des protéines de surface intercalées (SURFIN) [27] et éventuellement d'autres protéines, telles que les protéines transmembranaires des fentes de Maurer [PfMC-2TM] [28,29]. La bande 3 d'érythrocytes modifiés par des parasites a également été proposée comme antigène de surface ou ligand pour la séquestration de l'EI [30,31]. Ces protéines de surface présentent une diversité antigénique et subissent une variation antigénique clonale en raison de la pression sélective exercée par l'immunité humaine.

3.2.2 Neuropaludisme

Les concepts physiopathologiques du paludisme grave font intervenir trois mécanismes : le phénomène de séquestration, la participation du système à médiation cellulaire et le rôle des cytokines.

Le phénomène de séquestration

La virulence du paludisme à *P. falciparum* est attribuée à l'adhérence d'érythrocyte infecté à l'endothélium vasculaire ou à des érythrocytes non infectés pour former des rosettes [32,34]. *P. falciparum* mature disparaît de la circulation périphérique et est séquestré dans divers organes.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

De nombreuses études ont démontré l'importance de l'élimination par la rate des érythrocytes infectés pour le contrôle de la gravité de la maladie. Par exemple, une étude menée sur des singes *Aotus* a montré que les animaux splénectomisés développaient des infections virulentes, probablement en raison d'une accumulation accrue d'érythrocytes infectés dans le système micro vasculaire [35,36]. La séquestration de l'érythrocyte infecté contribue à la pathogénèse des syndromes de maladies graves tels que les complications cérébrales [21, 37, 38] et placentaires [39, 40]. Une caractéristique importante des érythrocytes infectés qui permet à *P. falciparum* de séquestrer est l'apparition de knobs (protubérances) sur la membrane de l'érythrocyte infecté [41-43]. Le composant structural principal des protubérances est la protéine knob-associated histidine- rich (KAHRP) [42, 44-47]. D'autres protéines codées par des parasites, telles que la protéine 3 de la membrane érythrocytaire de *P. falciparum* (PfEMP3) [48] et l'antigène de surface l'érythrocyte infecté mature (MESA; également connu sous le nom de PfEMP2) [49,50] contribuent également au regroupement des protubérances. Le KAHRP interagit avec les composants du cytosquelette de l'érythrocyte tels que la spectrine et l'actine [51,53], entraînant une réduction de la déformabilité de la membrane [54]. Les protubérances constituent le principal facteur de virulence, PfEMP1 [20], sur la surface externe de la membrane IE, où il intervient dans la cytoadhésion de l'IE à l'endothélium de l'hôte dans des conditions physiologiques de la circulation sanguine [55,56]. La perturbation du gène *kahrp* altère une formation appropriée des protubérances, conduisant à une diminution de l'exposition de la surface érythrocytaire au PfEMP1 et à une réduction de la cytoadhésion [57]. Cependant, la présence des protubérances ne donne pas nécessairement lieu à une séquestration [58]; *P. malariae* a des structures de protubérances mais ne séquestre pas, tandis que *P. chabaudi* donne des séquestrations sans protubérance [31,58]. Une gamme diversifiée de récepteurs de l'hôte impliquée dans la cytoadhérence de l'érythrocyte infecté a été identifiée [59-61]. PfEMP1 est le principal ligand parasite responsable de la cytoadhésion. Il se lie à une gamme de molécules endothéliales et érythrocytaires, notamment le CD36 [62], l'ICAM-1 [63], la chondroïtine sulfate A (CSA) [64,65], le récepteur 1 du complément (CR1) [66], l'héparine sulfate (HS) [67] et autres. Les EIs sont capables de se lier via plusieurs récepteurs [68], créant ainsi un effet synergique sur l'adhérence de l'EI [69]. La plupart des isolats de *P. falciparum* adhèrent à la fois à ICAM-1 et au CD36, qui sont largement répandus dans le système vasculaire [67,70,71], mais les parasites isolés à partir de placentas adhèrent principalement aux récepteurs spécifiques exprimés par les syncytiotrophoblastes du placenta infecté [72,73], en particulier les CSA [71,74,75], et éventuellement à des récepteurs secondaires tels que l'acide hyaluronique (HA) [76-78] et les IgM non immuns [79-81] et IgG

[82]. La cytoadhésion à l'endothélium ainsi que le rosetting réduisent la lumière des capillaires entraînant une occlusion du flux sanguin tissulaire et une hypoperfusion d'organes. L'hypoxie tissulaire et la diminution de l'élimination des produits métaboliques qui en résulte provoquent une atteinte d'organe ainsi qu'une augmentation de la lactactémie à l'origine de l'état de choc et de l'acidose métabolique [83,84]. L'obstruction des capillaires et la production de toxines parasitaires (Glycophosphoinositol [GPI]) induisent également une réaction inflammatoire locale liée au recrutement et à l'activation de polynucléaires neutrophiles, monocytes et plaquettes. La production par ces cellules immunitaires de médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 participe à la pathogenèse de l'accès grave via l'augmentation de l'expression de récepteurs endothéliaux impliqués dans la séquestration parasitaire et par l'altération du métabolisme du monoxyde d'azote qui joue un rôle dans l'homéostasie de la barrière hémato-encéphalique [83,84].

Par conséquent, l'obstruction du flux sanguin des capillaires issus de la séquestration des formes matures parasitaires induit une hypoxie tissulaire à l'origine de l'atteinte viscérale lors d'un accès palustre grave. La réaction inflammatoire locale engendrée accompagnée par une altération de l'hémostase amplifie l'atteinte d'organes en perturbant l'homéostasie de la barrière hémato-encéphalique qui se rompt suite à l'apoptose des cellules endothéliales.

Anémie sévère

L'anémie résulte de la lyse aigue des hématies parasitées et non parasitées par le biais des rosettes et la séquestration des globules rouges dans les capillaires profonds associée à une dysérythropoïèse médullaire au cours des premiers jours et explique les réticulocytoses basses constatées dans le paludisme [85]

La défaillance rénale

Les problèmes rénaux qui persistent sont dus à une nécrose aigüe des tubules suite à la séquestration des hématies parasitées, l'hémoglobinurie et l'hypotension consécutive au collapsus [85]

L'œdème pulmonaire L'œdème pulmonaire peut être accéléré par une surcharge provenant de l'administration excessive de liquide par voie parentérale qui provoque l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire.

Plus couramment, l'œdème pulmonaire se manifeste par la détresse respiratoire chez l'adulte et il survient alors que la pression artérielle pulmonaire est normale [85]

L'hypoglycémie

L'hypoglycémie est une complication du paludisme grave.

Elle est due à la consommation accrue de glucose par le parasite, à la baisse de la néoglucogenèse et à l'hyper insulinisme due à la quinine.

L'hémoglobinurie : due à une hémolyse massive intra cellulaire.

3.3 Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques du paludisme sont exclusivement liées à la schizogonie endoérythrocytaire. Les principaux signes sont : la fièvre, l'anémie et le sub-ictère sont dus à l'éclatement des hématies et des rosaces avec libération du pigment malarique. L'expression et la gravité de la maladie dépendent du parasite (espèce plasmodiale, densité parasitaire) et de l'état de l'individu (prémunition). Ainsi ces manifestations vont de l'accès palustre non compliqué à l'accès palustre grave. Selon les cas, il est possible de distinguer cinq formes cliniques.

3.3.1 Primo-infection

La symptomatologie correspond à une fièvre d'allure isolée. La fièvre débute brutalement, souvent élevée mais de degré variable, avec frissons, sueurs, céphalées et courbatures, associés souvent à de petits troubles digestifs à type « d'embarras gastrique » (nausée, vomissement et/ou de diarrhée). Les signes traduisant l'hémolyse apparaissent souvent de façon différée : pâleur, sub-ictère, hépato-splénomégalie [85]

3.3.2 Accès de reviviscence

Il s'observe avec l'acquisition d'un certain degré d'immunité et correspond aux crises schizogoniques toutes les 48 heures (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*) 72 heures (*P. malariae*). Caractérisées par un grand frisson inaugural, une fièvre à 40°C durant quelques heures puis de sueurs profuses ; les crises se succèdent toutes les 48 heures (fièvre tierce) ou 72 heures (fièvre quarte) selon l'espèce en cause. La périodicité manque souvent en raison d'un poly-parasitisme. Seule la fièvre tierce à *Plasmodium falciparum* est susceptible d'évoluer vers un paludisme cérébral [85]

3.3.3 Paludisme viscéral évolutif

Ce paludisme concerne plutôt les enfants qui peinent, au cours des années, à acquérir leur prémunition. La splénomégalie en est le signe majeur associée à une hépatomégalie. Les signes généraux (fébricule intermittente, asthénie, amaigrissement) et d'hémolyse (pâleur, ictère) sont très variables, allant d'une forme pauci-symptomatique à une forme qui pourrait se confondre avec une leucémie.

3.3.4 La fièvre bilieuse hémoglobinurique

Le début est brutal avec une hémolyse intra-vasculaire chez le patient précédemment soumis à une chimio prophylaxie aux sels de quinine. La symptomatologie est essentiellement rénale et algique. La douleur est très intense en barre autour de la ceinture pelvienne. Les rares urines émises sont particulièrement rouges et foncées. Cette forme nécessite une réanimation [85]

3.3.5 Le neuropaludisme et les autres formes graves et compliquées

C'est le paludisme des sujets non immuns (nourrisson, femme enceinte, enfant, les migrants venant d'une zone non impaludée). Ces formes sont l'apanage de *Plasmodium falciparum* et sans traitement ils peuvent conduire à la mort dans 72 heures.

3.3.5.1 Définition

L'OMS a établi des critères qui, isolés ou associés, font poser le diagnostic du paludisme sévère et permettent une meilleure prise en charge [86].

Il s'agit de la présence des formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang associé à l'un des signes suivants :

- Un coma avec un score de Blantyre ≤ 2 score ou de Glasgow ≤ 9
- Troubles de la conscience : BCS < 5 et > 2 ou score de Glasgow < 15 et > 9
- Convulsions répétées > 2 /24 heures
- Prostration : extrême faiblesse
- Vomissements itératifs
- Syndrome de détresse respiratoire
- Ictère clinique

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- Acidose métabolique : bicarbonates plasmatiques <15 mmol/L
- Lactatémie ≥ 5 mmol/L
- Anémie grave (Hb < 5g/dl, Ht <15%)
- Hyperparasitémie $\geq 4\%$ chez le sujet non immun, ou $\geq 20\%$ chez le sujet immun
- Hypoglycémie (glycémie < 2,2 mmol/L)
- Hémoglobinurie macroscopique
- Insuffisance rénale : diurèse <400 ml/ 24h ou créatinémie > 265 μ M chez l'adulte ; diurèse <12 ml/ kg/24h ou créatinémie élevée pour l'âge chez l'enfant
- Collapsus circulatoire : Tension Artérielle Systolique < 50mmHg avant 5 ans, TAS < 80mmHg après 5 ans.
- Hémorragie anormale
- Œdème pulmonaire (radiologique).

3.3.5.2 Les aspects cliniques du paludisme grave

3.3.5.2.1 Le neuropaludisme

a) Mode de début :

La survenue est brutale, parfois on décrit une phase de pré perniciosité avec une augmentation du syndrome algique et apparition de troubles neuropsychiques. Habituellement le premier signe est la fièvre, suivi par une anorexie. Des vomissements sont notés dans certains cas. La diarrhée est un signe habituel.

Des convulsions surviennent fréquemment avant ou après le début du coma.

b) Terrain

Il atteint principalement le sujet non immun (enfants, femmes enceintes, vieilles personnes sujets neufs) ou après des accès simples à répétition.

c) Symptomatologie

C'est typiquement une encéphalopathie aigüe fébrile (la température variant entre 36 et 40°C ou plus), comportant typiquement un coma profond. Les signes d'accompagnement sont les convulsions qui peuvent être de type tonique, clonique ou tonico-clonique; de topographie généralisée ou localisée ou avec un syndrome méningé à liquide clair (raideur modérée de la nuque).

L'examen du malade peut révéler :

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- une sudation importante.
- une respiration stertoreuse ou ample suggérant alors une acidose.
- parfois un encombrement trachéo-bronchique.
- un examen cardiaque habituellement normal mais des signes de défaillance cardiaque peuvent apparaître chez les sujets très anémiés.

La pression artérielle systolique est habituellement normale avec une augmentation de la différentielle.

- une hépto- splénomégalie est habituelle dès le début ou au décours de l'évolution.
- du point de vue neurologique, on retrouve une hypotonicité généralisée avec aréflexie, l'absence de signe déficitaire focalisé.
- dans certains cas de troubles posturaux à type de décortication, décérébration ou d'opisthotonos.
- une forte contracture des mâchoires et des grincements des dents (trismus) peuvent être observés [83].
- les réflexes pupillaires à la lumière sont habituellement maintenus ; il n'y a pas d'œdème papillaire.
- l'examen ophtalmologique peut trouver une hémorragie rétinienne, des troubles de la convergence, une déviation conjuguée des yeux vers un côté ou une divergence oculaire.
- les hémorragies spontanées cutanées ou du tractus gastroduodéal sont rares [86].
- les formes non comateuses sont essentiellement psychiques: confusionnelles ou ébrieuses mais toujours fébriles.
- la forme algique avec hypothermie modérée avec état de choc est rare.

3.3.5.2.2 Les complications

Elles sont nombreuses : hémorragie avec C.I.V.D, insuffisance rénale aiguë, œdème aigu pulmonaire, les infections surtout broncho-pulmonaires, collapsus.

Anémie sévère

L'anémie est une conséquence grave des accès palustres graves. Elle est une forme de présentation fréquente du paludisme chez les enfants. L'enfant sévèrement anémié présente des signes :

- pâleur cutanée et conjonctivale très marquée, souvent associée à un ictère qui peut être franc ou modéré.
- cérébraux : confusion, agitation, coma.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- cardiologiques: rythme de galop, souffle systolique, tachycardie, insuffisance cardiaque.
- pulmonaires : polypnée, tirage sous et intercostal, geignement, œdème pulmonaire.
- ophtalmique à type d'hémorragie rétinienne.
- hépatomégalie et/ou splénomégalie [86].

Hypoglycémie

On s'accorde, de plus en plus, à reconnaître que l'hypoglycémie est une manifestation importante du paludisme à *P. falciparum*. Elle survient principalement chez:

- les patients gravement atteints fréquemment les moins de 3ans.
- les patients traités par la quinine ou la quinidine, à la suite de l'hyper insulïnémie quininique.

Chez le patient conscient, le tableau clinique comporte les symptômes classiques d'anxiété, de sueurs profuses, de dilatation des pupilles, dyspnée, d'oligurie, sensation de froid, de tachycardie et de sensation ébrieuse.

Ce tableau peut évoluer vers la détérioration de la conscience, l'apparition des convulsions généralisées, la posture en extension, le choc et le coma.

Cliniquement, l'hypoglycémie peut passer inaperçue dans la mesure où ses manifestations sont semblables à celles du paludisme cérébral [86].

La déshydratation et les troubles acido-basiques

Le patient atteint de paludisme à *P. falciparum* grave présente souvent à l'admission:

- des signes d'hypovolémie, pression veineuse jugulaire basse, hypotension orthostatique et oligurie avec densité élevée des urines.
- des signes de déshydratation : diminution de la circulation périphérique, la respiration profonde (type acidose), le turgor cutané diminue, pli cutané de déshydratation, l'urémie augmentée ($>6,5\text{mmol/l}$), la soif, la perte de 3 à 4% de la masse corporelle totale, les signes d'acidose métabolique.

L'hyper pyrexie

La fièvre élevée est un signe habituel des accès graves de paludisme à *P. falciparum*. Les fièvres au-dessus de $39,5^{\circ}\text{C}$ sont associées à une augmentation de fréquence des convulsions (Etat de mal convulsif); les fièvres entre $39,5^{\circ}\text{C}$ et 42°C à un délire et au-delà à un coma [86].

L'œdème pulmonaire

C'est la complication du paludisme grave la plus redoutable et qui, dans son sillage, est responsable d'une létalité très élevée (plus de 50%). L'œdème pulmonaire peut apparaître plusieurs jours après la chimiothérapie, à un moment où l'état général du patient s'améliore et où la parasitémie périphérique diminue. Il doit être distingué de l'œdème pulmonaire iatrogène résultant d'une surcharge volémique.

Le premier signe de l'imminence de l'œdème pulmonaire est une augmentation du rythme ventilatoire qui précède l'apparition des autres signes. Il s'agit notamment de la détresse respiratoire avec à l'auscultation de râles crépitants diffus en marée montante associés à une expectoration mousseuse souvent teintée de sang. En plus de ces signes, l'hypoxie peut entraîner des convulsions, la détérioration de l'état de conscience et le patient peut mourir en quelques heures [87].

L'hyper-parasitémie

En règle générale, plus particulièrement chez le sujet sans immunité, les densités parasitaires élevées et la présence de schizontes dans le sang périphérique sont associées à une gravité majeure. Toutefois, en zone d'endémie palustre sévère, l'enfant particulièrement immunisé peut tolérer des parasitémies étonnement élevées (20 à 30%), souvent cliniquement muettes [87].

L'insuffisance rénale

Elle est rare chez l'enfant. On observe une augmentation de la créatinine et de l'urée sérique, une oligurie et finalement une anurie due à une nécrose tubulaire aiguë.

L'insuffisance rénale est en général de type oligurique mais peut prendre une forme polyurique [87].

Le collapsus cardio-vasculaire

Le patient est admis en état d'effondrement avec une tension systolique inférieure à 50 mmHg (enfant).

Cliniquement la peau devient froide, moite et cyanosée. Les veines périphériques sont collabées, le pouls est rapide et dans certains cas non perceptibles [87].

Les hémorragies spontanées et la coagulation intra vasculaire disséminée

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Cliniquement on observe des hémorragies gingivales, des épistaxis, des pétéchies et des hémorragies sous conjonctivales. La C.I.V.D. avec hémorragie est cliniquement importante à l'image de l'hématémèse ou du méléna. Elle survient dans moins de 10% des cas et paraît plus fréquente chez le patient dépourvu d'immunité. La thrombopénie est fréquente. Elle n'a ni lien avec les autres paramètres de la coagulation ni avec la concentration plasmatique en fibrinogène. Généralement, elle ne s'accompagne pas d'hémorragie. Une fois le paludisme maîtrisé, la numération plaquettaire redevient en général normale [87].

Le paludisme viscéral évolutif (seule forme grave de bon pronostic)

Il s'agit d'une forme subaigüe ou chronique du paludisme à *P. vivax* ou *P. falciparum* lors d'infestation parasitaire répétée ou en cas de chimio prophylaxie inefficace. Tout se passe comme si l'expression aigüe du paludisme se substituait à une infection subintrante. Les principaux signes sont, entre autres:

- Une fébricule inconstante,
- Une altération de l'état général évidente conduisant à terme à la cachexie,
- Une splénomégalie importante et constante,
- Une anémie avec sub-ictère parfois intense; l'atteinte des autres lignées cellulaires est due à l'hypersplénisme,
- On retrouve aussi une hyper gamma globulinémie. Sous traitement, l'évolution est favorable [87].

La fièvre bilieuse hémoglobinurique:

Cette entité correspondait jadis à un tableau aigüe d'hémolyse intra vasculaire. Celle-ci survient chez un sujet non immun résidant en zone d'endémie mais aussi ayant, d'une part, déjà eu plusieurs accès palustres et, d'autre, prenant une chimio prophylaxie irrégulière par la quinine.

La symptomatologie se traduit initialement par la fièvre, le vomissement, la diarrhée et la polyurie.

L'oligurie et la coloration rouge-porto ou noirâtre de l'urine s'ensuivent. Les signes physiques associés sont l'hépto- splénomégalie, l'anémie et l'ictère.

Des études réalisées en Thaïlande, chez les sujets présentant une hémoglobinurie dans le cadre du paludisme aigüe, ont permis d'identifier deux groupes de malades. Le premier groupe est porteur d'un déficit en G6PD et surtout sous un traitement antipaludique, plus

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

particulièrement la primaquine et le second groupe comprend des cas de paludisme grave avec lyse globulaire massive et hyper parasitémie [87].

Le syndrome de splénomégalie tropicale idiopathique

Ce terme, beaucoup trop vague, a été largement utilisé avec excès pour désigner en zone tropicale toute splénomégalie qui ne faisait pas sa preuve étiologique. Les Anglo-saxons préfèrent le terme de splénomégalie palustre hyper réactive. Pour retenir ce diagnostic, il est indispensable d'être soumis à une longue période d'exposition palustre. Ce sont essentiellement les enfants âgés et les adultes qui seront concernés. Trois critères diagnostiques majeurs sont requis :

- la présence d'une splénomégalie, souvent type III ou IV, selon la classification de Hackett.
- une élévation des IgM.
- une réponse favorable aux antipaludiques [87].

Les ruptures spléniques au cours du paludisme

Elles s'observent plus particulièrement chez les sujets porteurs d'une volumineuse splénomégalie tropicale palustre, telle qu'on observe dans le paludisme viscéral évolutif et dans le syndrome de splénomégalie tropicale idiopathique. Ces ruptures spléniques sont, soit spontanées, soit provoquées par un traumatisme minime. Le mécanisme de la rupture est, soit une torsion du pédicule, soit un infarctus splénique avec hématome sous capsulaire. *P. vivax* est habituellement responsable, *P. malariae* et *P. falciparum* sont rarement en cause. Plus récemment, des ruptures spontanées ont été observées dans le cadre de l'accès palustre à *P. falciparum* chimio résistant. Elles s'expliqueraient par une congestion aigue splénique sur une rate préalablement fragilisée par une infection palustre prolongée [87].

3.3.5.3 L'évolution

Elle se fait rapidement vers la mort en l'absence de traitement. Après traitement bien conduit, l'évolution peut se faire vers la guérison avec ou sans séquelles. Ces séquelles surviennent particulièrement dans les cas compliqués par une hypoglycémie. Elles sont nombreuses: hémiplégie, cécité corticale, ataxie cérébelleuse, une hypotonie sévère, un retard mental. S'y ajoutent une spasticité généralisée, une aphasie, des troubles du comportement.

D'autres atteintes neurologiques focalisées ont également été rapportées. Un certain nombre d'enfant (5-10% environ) qui survit au paludisme cérébral garde des séquelles neurologiques à long terme [87].

3.3.5.4 Les facteurs de mauvais pronostic

- splénectomie,
- fièvre très élevée, signes neurologiques,
- hépatomégalie,
- parasitémie > 10%,
- les perturbations métaboliques ou en rapport avec l'hémolyse,
- hyperleucocytose > 12000/mm cube,
- hypoglycorachie et élévation des lactates,
- hématokrite < 15%, hémoglobine < 5g/dl,
- bilirubine totale > 50microM,
- oligo- anurie avec créatinémie > 260microM,
- une détresse respiratoire,
- âge inférieur à trois ans [88].

3.4 Diagnostic biologique

La confirmation du diagnostic de paludisme exige un diagnostic parasitologique. Il est recommandé (5-10% environ suspects de paludisme) dans toutes les zones de transmission

Les méthodes généralement utilisées sont :

- **Méthode de mise en évidence du parasite (techniques classiques)**
 - La Goutte épaisse (GE); C'est une technique de µconcentration sur lame
 - Le Frottis mince (FM); utilisé pour le diagnostic d'espèce
 - Quantitative Buffy Coat (QBC); d'immunofluorescence directe
- **Méthodes indirectes de mise en évidence des constituants parasitaires (méthode immunologique)**
 - Tests de Diagnostic Rapide : (Paracheck-Pf, SD-Bioline, l'OptiMAL-IT etc.)
 - Diagnostic Moléculaire : *la Polymerase Chain Reaction (PCR)*
 - *Sérologie* : Recherche d'Anticorps.

3.5 Les Antipaludiques

3.5.1 Définition

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie orale, parentérale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de détruire le *plasmodium* ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme.

3.5.2 Classification

Les seuls antipaludiques naturels sont la quinine et les dérivés du Quinghaosu: artémisinine, tous les autres sont des antipaludiques de synthèse.

Ces antipaludiques ont été divisés en deux groupes selon leur rapidité d'action:

- Groupe 1: La quinine et les amino-4-quinoléines comme antipaludiques d'action rapide, les dérivés d'artémisinine.
- Groupe 2: Les antifoliques (sulfones et sulfamides) et les antifoliniques (biguanides et diaminopyridines) comme antipaludiques d'action lente.

Selon le point d'action des médicaments, on distingue des schizontocides (chloroquine, amodiaquine, quinine, méfloquine, halofantrine, proguanil, pyriméthamine, artémisinine) et des gamétocytocides (amino-8-quinoléine: Primaquine).

3.5.2.1 Les amino-4-quinoléines

Les molécules principales sont la chloroquine et l'amodiaquine.

La large diffusion de la résistance de *P. falciparum* à la chloroquine est devenue un facteur limitant leur emploi. Elles sont toutes des schizontocides.

- **Chloroquine**

La chloroquine est une base faible lysosomotrope, elle est capable de traverser la membrane de l'érythrocyte parasité; s'accumule dans la vacuole digestive du parasite suivant le gradient de pH. A l'intérieur de cette vacuole, l'hémoglobine est dégradée par les protéases et fournit les acides aminés nécessaires au parasite ; mais aussi produit des groupements d'hème toxiques comme dérivés (hématine). Le parasite normalement déttoxifie l'hématine en polymérisant le dérivé en hémazoïne [88].

La chloroquine exerce son activité antimalarique en formant un complexe avec l'hématine toxique pour le parasite, lequel inhibe sa séquestration en hémazoïne. L'hème libre est lytique pour la cellule.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

La chloroquine empêcherait l'utilisation des acides aminés indispensables au parasite provoquant ainsi sa lyse.

En tant que base faible, elle agirait en bloquant l'activité des lysosomes. La chloroquine inhibe également l'ADN polymérase des hématozoaires, et les protéases acides parasitaires.

- **Amodiaquine**

Elle a une structure et une action antipaludique semblable à celle de la chloroquine. Elle possède des propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Elle est absorbée dans le tractus gastro-intestinal, transformée en un métabolite actif la deséthylamodiaquine. Des effets secondaires hépatiques et une grande incidence d'agranulocytose ont été rapportés [89,90].

3.5.2.2 Les amino-alcools

Cette catégorie comprend la quinine, la méfloquine, l'halofantrine, la luméfantrine ; ces molécules interfèrent avec l'utilisation de l'hémoglobine dans la vacuole digestive en inhibant la formation de l'hémozoïne.

- **Quinine**

Alcaloïde naturel, dérivé du quinquina, la quinine est la plus ancienne et la plus utilisée des amino-alcools. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administration par voie intraveineuse en ont fait un médicament utilisé en première ligne dans le traitement de paludisme grave pendant de longues années, d'autant plus qu'il existe peu de résistance à ce produit.

Elle agit essentiellement sur les formes asexuées de toutes les espèces de *Plasmodium*. La quinine se fixe sur l'ADN parasite et inhibe la formation de l'hémozoïne par fixation sur la protoporphyrine IX [91].

3.5.2.3 Les antimétabolites:

Tous ces produits agissent sur la synthèse des acides nucléiques des plasmodies. Ce groupe comprend les antifolates, les naphthoquinones, et les antibiotiques.

3.5.2.4 Les anti folates

Ce sont des inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique. On distingue les antifoliques et les antifoliniques.

- **Les antifoliques**

Les sulfamides, sulfones, tous inhibent la dihydroptéroate synthétase (DHPS) qui est une enzyme intervenant dans la synthèse d'acide folique.

- **Les antifoliniques**

Il s'agit essentiellement du proguanil et de la pyriméthamine, inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (DHFR). Une enzyme réduisant la dihydrofolate en tetrahydrofolate.

3.5.2.5 Les antibiotiques

Il s'agit essentiellement des cyclines (doxycycline), de la clindamycine, le cotrimoxazole.

3.5.2.6 Les dérivés de l'artémisinine

Cette nouvelle classe d'antipaludiques de type endopéroxyde interfère aussi avec l'utilisation de l'hémoglobine, par libération de radicaux libres, toxiques pour le parasite.

L'artémisinine a été originellement isolé en 1972 en Chine à partir de la plante *Artemisia annua* ou « armoise de Chine ». L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique comportant un groupement peroxyde et, à la différence de la plupart des autres antipaludiques, il manque à cette molécule un hétérocycle contenant un groupement nitrogène (formule empirique C₁₅H₂₂O₅).

Les chimistes chinois ont isolé la substance responsable de son action antipaludique à partir des feuilles de la plante *Artemisia annua* en 1972 [92].

Ils ont nommé ce composé « Qinghaosu ». En occident, ce composé a été appelé « artémisinine » [93].

La plante existe à l'état sauvage en Chine, mais a aussi été rencontrée dans d'autres parties du monde, bien que les espèces puissent différer.

Les dérivés de l'artémisinine sont : la dihydroartémisinine, l'artémether, l'artésunate et l'arténilate, dérivés obtenus par modification chimique du carbone situé en dixième position de la molécule d'artémisinine. Leur élimination très rapide impose cependant des traitements répétés [94,95] ou des associations [95] sous peine d'observer un taux de rechute important. Le mécanisme d'action de l'artémisinine et de ses dérivés n'est pas bien connu actuellement [96].

Le pont endopéroxyde parait essentiel pour l'activité de l'artémisinine et de ses dérivés, les analogues n'en possédant pas étant inactifs [97,98].

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Les endopéroxydes peuvent se décomposer en radicaux libres en présence de fer augmentant ainsi l'activité antipaludique alors que les piègeurs des radicaux l'inhibent [99].

3.5.2.7 Combinaisons thérapeutiques antipaludiques

Définition

Selon l'OMS une combinaison thérapeutique d'antipaludiques est l'usage simultané de deux ou plusieurs schizontocides sanguins ayant des modes d'actions et des cibles biochimiques différents au niveau du parasite [100].

Il y a deux sortes de combinaisons:

La combinaison libre, c'est la co-administration de deux médicaments distincts.

La combinaison fixe, c'est la co-formulation de deux principes actifs sous une même forme galénique.

➤ Combinaisons à base d'artémisinine

Les associations thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) sont les traitements recommandés pour un paludisme simple à *P. falciparum*.

Les CTA suivantes sont recommandées :

- artémether + luméfantrine, artésunate + amodiaquine, artésunate + méfloquine et artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine, dihydroartémisinine+piperaquine.
- Le choix de la CTA dans tel ou tel pays ou région va dépendre du degré de résistance vis-à-vis du médicament associé.

L'artémisinine et ses dérivés ne doivent pas être utilisés en monothérapie [101].

Chez les femmes enceintes

Premier trimestre

- Quinine +/- clindamycine à administrer pendant 7 jours (si ce traitement échoue, il est recommandé d'administrer pendant 7 jours de l'artésunate plus de la clindamycine) ;
- Une CTA n'est indiquée que si elle constitue le seul traitement immédiatement disponible ou si le traitement de 7 jours par la quinine +/- clindamycine échoue, ou encore si l'on n'est pas certain que ce traitement de 7 jours sera bien observé.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Deuxième et troisième trimestres

Une CTA dont l'efficacité est avérée dans la région ou le pays ou artésunate + clindamycine pendant 7 jours ou bien quinine + clindamycine pendant 7 jours [101].

Femmes allaitantes

Les femmes allaitantes doivent recevoir le traitement antipaludéen usuel (y compris des CTA) mais sans dapson, primaquine ni tétracyclines [101].

.**Nourrissons et enfants en bas âge** : des CTA en première intention pour les nourrissons et les enfants en bas âge en veillant à l'exactitude du dosage et en s'assurant qu'ils gardent bien la dose administrée.

➤ **Combinaisons sans artémisinine**

✓ **Chloroquine+ Sulfadoxine-Pyriméthamine**

Cette association n'est guère plus utile que la monothérapie par la Sulfadoxine-Pyriméthamine dû à la chloroquino-résistance.

✓ **Amodiaquine + sulfadoxine-pyrimethamine**

Cette association est très efficace et s'avère être une alternative aux CTA. Une étude menée par le MRTC a démontré son efficacité [101].

✓ **Sulfadoxine-Pyriméthamine + Méfloquine**

Suite aux risques de réactions indésirables graves de cette association, elle n'est plus recommandée depuis 1990 pour un usage général dans le cadre de programmes de lutte antipaludique, ni à titre prophylactique, ni à titre thérapeutique [101].

✓ **Atovaquone + proguanil**

Son efficacité a été prouvée par des études menées en Asie du Sud Est. Cependant, son coût élevé et sa disponibilité limitent son accessibilité. Elle est utilisée en prophylaxie et en traitement curatif pour les sujets non immuns [102, 103].

3.6 Prise en charge du paludisme

3.6.1 Paludisme simple

L'OMS recommande l'utilisation de Combinaisons Thérapeutiques à base d'Artémisinine pour le traitement du paludisme simple [104].

Les combinaisons utilisées sont :

a) Artémether + luméfantrine

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés dispersibles ou ordinaires contenant 20 mg d'artémether et 120 mg de luméfantrine.

Dose thérapeutique

Le traitement recommande consiste à administrer 6 doses sur 3 jours.

Le schéma posologique est basé sur le nombre de comprimés par dose administrés selon des tranches de poids prédéterminées (5–14kg:1 comprimé; 15-24 kg : 2 comprimés; 25-34 kg : 3 comprimés; >34 kg : 4 comprimés) deux fois par jour pendant 3 jours. Relativement au poids corporel, cette posologie correspond respectivement à 1,7 et 12 mg/kg d'artémether et de luméfantrine par dose, administrés deux fois par jour pendant 3 jours, la marge thérapeutique étant de 1,4-4 mg/kg pour l'artémether et de 10–16 mg/kg pour la luméfantrine.

L'avantage de cette association réside dans le fait que la luméfantrine n'est pas disponible en monothérapie et n'a jamais été utilisée seule pour le traitement du paludisme. L'absorption de la luméfantrine est renforcée par l'administration concomitante de matières grasses. Il est essentiel que les malades et les soignants ou les aidants soient informés de la nécessité de prendre cette CTA immédiatement après un repas ou une boisson contenant au moins 1,2 g de matières grasses – notamment le deuxième et troisième jour du traitement. Il existe maintenant une formulation pédiatrique constituée de comprimés dispersibles aromatisés qui rendent cette CTA plus facile à administrer au jeune enfant [101].

b) Artésunate + amodiaquine

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 25/67,5mg, 50/135 mg ou 100/270mg d'artésunate et d'amodiaquine. Des comprimés sécables séparés, respectivement doses à 50 et 153 mg d'artésunate et d'amodiaquine base, sont également présentes sous forme de plaquette thermoformée (*blister*).

Dose thérapeutique

La dose cible est de 4mg/kg/jour d'artésunate et de 10mg/kg/jour d'amodiaquine une fois par jour pendant 3 jours, avec une marge thérapeutique de 2-10mg/

Kg/jour pour l'artésunate et de 7,5-15mg/kg/jour pour l'amodiaquine.

Cette association ne s'est révélée suffisamment efficace que là où les taux de guérison à 28 jours obtenus avec l'amodiaquine administrée en monothérapie dépassent 80 %. Il est probable que la résistance s'aggrave du fait que les monothérapies par la chloroquine et l'amodiaquine sont encore disponibles [101].

c) Artésunate + méfloquine

Cette association est actuellement disponible sous forme de comprimés sécables séparés contenant respectivement 50 mg d'artésunate et 250 mg de méfloquine base. Une association fixe d'artésunate et de méfloquine est à un stade avancé de développement.

Dose thérapeutique

La dose cible est de 4mg/kg d'artésunate administrée une fois par jour pendant 3 jours et de 25 mg de méfloquine fractionnés sur 2 jours à raison de 15 mg/kg et de 10 mg/kg ou sur 3 jours à raison de 8,3 mg/kg/jour. La marge thérapeutique est de 2-10mg/kg/dose/jour pour l'artésunate et de 7-11mg/kg/dose/jour pour la méfloquine.

Dans les essais cliniques, l'administration de méfloquine est associée à une incidence accrue des nausées, des vomissements, des vertiges, de la dysphorie et des troubles du sommeil, mais ces effets sont rarement débilitants; là où cette CTA a été déployée, elle est bien tolérée. Pour réduire les vomissements aigus et obtenir une absorption optimale, la dose de 25 mg/kg est habituellement fractionnée et administrée en deux prises, l'une de 15 mg/kg (généralement le premier jour) et l'autre de 10 mg/kg le lendemain ou encore en trois prises quotidiennes de 8,3 mg/kg pendant 3 jours [101].

d) Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine

Cette association est actuellement disponible sous forme de comprimés sécables séparés contenant les uns 50 mg d'artésunate et les autres 500 mg de sulfadoxine et 25 mg de pyriméthamine.

Dose thérapeutique

La dose cible est de 4mg/kg/jour d'artésunate administrée une fois par jour pendant 3 jours avec une prise unique de sulfadoxine-pyriméthamine (25 mg/1,25 mg) le premier jour, la

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

marge thérapeutique étant de 2-10mg/kg/jour pour l'artésunate et de 25-70/1,25-3,5 mg/kg pour la sulfadoxine-pyriméthamine.

Cette association ne s'est révélée suffisamment efficace que là où les taux de guérison par la sulfadoxine-pyriméthamine seule à 28 jours dépassent 80%. Il est probable que la résistance s'aggrave du fait que la sulfadoxine-pyriméthamine, le sulfalène + pyriméthamine et le cotrimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole) sont encore largement utilisés [101].

e) Dihydroartémisinine + pipéraquline

Ces produits sont actuellement disponibles en association fixe sous la forme de comprimés contenant 40mg de dihydroartémisinine et 320mg de pipéraquline.

Dose thérapeutique

La dose cible est de 4 mg/kg/jour de dihydroartémisinine et de 18 mg/kg/ jour de pipéraquline administrée une fois par jour pendant 3 jours, avec une marge thérapeutique de 2-10 mg/kg/jour pour la dihydroartémisinine et de 16-26 mg/kg/jour pour la pipéraquline [101].

f) Artésunate + tétracycline ou doxycycline ou clindamycine

Aucune de ces associations n'existe actuellement en formes galéniques co-emballées sous blister. On ne les utilise que dans les très rares cas d'échec thérapeutique aux CTA recommandées ou pour certains groupes particuliers, comme les femmes enceintes qui ne répondent pas au traitement par une CTA. Elles sont dosées séparément et ne doivent être utilisées qu'en milieu hospitalier.

Dose thérapeutique

Artésunate (2 mg/kg une fois par jour) plus tétracycline (4 mg/kg quatre fois par jour), ou doxycycline (3,5 mg/kg une fois par jour) ou clindamycine (10 mg/kg deux fois par jour). Quelle que soit celle de ces associations qui est utilisée, elle doit être administrée pendant 7 [101].

3.6.2 Prise en charge du paludisme grave et compliqué

❖ Principe

L'objectif du traitement antipaludique en cas de paludisme grave est de prévenir le décès et les complications neurologiques néfastes à une bonne croissance des patients. Chez la femme enceinte, l'objectif principal est de sauver la vie de la mère et du fœtus.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Les enfants présentant un paludisme cérébral ou d'autres manifestations de gravité doivent être traités comme une urgence médicale.

Après avoir mis en route urgemment la prise en charge d'un enfant atteint de paludisme grave, un certain nombre de données doivent être recherchées:

- Les lieux de résidence et de déplacements récents du patient, du fait de l'existence des zones où les souches de *P. falciparum* sont polychimio-résistantes.
- Faire préciser par les parents ou les accompagnants les traitements anti-palustres ou autres qui ont pu être administrés, de même que l'absorption récente de liquides et l'émission d'urine. Un premier examen rapide permettra de définir l'état d'hydratation et de détecter un éventuel œdème pulmonaire ou autres manifestations graves.
- Après prélèvement sanguin pour les tests biologiques (TDR, GE/FM, taux d'Hb, glycémie, ...); on instaure immédiatement le traitement après la confirmation parasitologique [104].

Le traitement du paludisme grave comprend un traitement d'urgence des complications et un traitement spécifique antipaludique [104].

❖ Mesures d'urgence

- Vérifier que les voies aériennes sont libres ; si nécessaire poser une canule de Guedel chez les enfants présentant des convulsions.
- Donner de l'oxygène aux enfants en état d'hypoxie avérée ou présumée (saturation en oxygène < 95 %). Les enfants exposés à un risque élevé d'hypoxie sont ceux qui ont des convulsions intercurrentes (généralisées, partielles ou discrètes), une anémie sévère et des troubles circulatoires (temps de remplissage des capillaires allongé, pouls faible, froideur des extrémités).
- Pratiquer une ventilation manuelle ou assistée avec de l'oxygène en cas de respiration inadéquate.
- Les soins infirmiers doivent respecter tous les principes établis des soins aux enfants inconscients: mettre l'enfant en position latérale ou latérale de sécurité, le retourner fréquemment (toutes les 2 heures) pour éviter les escarres, et poser préventivement une sonde pour éviter la rétention urinaire ou l'énurésie. Un enfant inconscient avec une possibilité d'hypertension intracrânienne doit être soigné en décubitus dorsal avec la tête surélevée à 30° environ.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- Chez tout enfant présentant des convulsions, il convient d'exclure une hyperthermie ou une hypoglycémie [104].

❖ Prise en charge de l'anémie sévère

L'anémie est une complication fréquente du paludisme chez les enfants et doit être considérée comme une perturbation vitale. En général, dans les zones de forte transmission, un hémocrite $\leq 12\%$ ou un taux d'hémoglobine ≤ 4 g/dl est une indication pour une transfusion sanguine, quel que soit l'état clinique de l'enfant. En zone de faible transmission, on recommande un seuil de 20 % pour l'hémocrite ou de 7 g/dl pour l'hémoglobine pour pratiquer une transfusion sanguine (10ml de concentré globulaire ou 20ml de sang total par kilogramme de poids corporel en 4 heures).

Chez des patients qui présentent des signes de décompensation, une transfusion est nécessaire de toute urgence [101].

L'administration de sang trop rapide peut être fatale surtout chez les enfants où l'anémie est très grave. A cet effet, on peut adjoindre du furosémide (1-2mg/kg) ou autres diurétiques à la transfusion.

❖ Prise en charge de l'hypoglycémie

Corriger l'hypoglycémie (seuil d'intervention: glycémie < 3 mmol/l) en administrant 200-500 mg/kg de glucose.

Administrer immédiatement 5ml/kg d'une solution de dextrose à 10 % au moyen d'une voie périphérique et assurer une alimentation entérale. En cas d'impossibilité, maintenir la solution de dextrose à 10 % à la posologie de 5 ml/kg par heure. Si l'on ne dispose que de dextrose à 50 %, le diluer à raison d'un volume de dextrose à 50 % dans 4 volumes d'eau stérile pour obtenir une solution à 10 % (par exemple, 0,4 ml/kg de dextrose à 50 % avec 1,6ml/kg d'eau pour des préparations injectables ou 4 ml à 50 % avec 16 ml d'eau pour préparations injectables). L'administration de glucose hypertonique (> 20 %) n'est pas recommandée car il a un effet irritant sur les veines périphériques [101].

❖ Prise en charge des convulsions

Traiter les convulsions en administrant du diazépam en bolus intraveineux lent à la dose de 0,3mg/kg en 2 minutes ou 0,5mg/kg par voie intra rectale. Une seconde dose de diazépam peut être administrée si les convulsions n'ont pas cessé au bout de 10 minutes. On peut utiliser

le midazolam (à la même dose) au lieu du diazépam, soit par voie intraveineuse, soit par voie orale.

Dans les cas où les convulsions résistent à l'administration de deux doses de diazépam, on considérera que ces patients sont dans un état de mal épileptique et leur donner de la phénytoïne (dose de charge de 18 mg/kg, puis une dose d'entretien de 5 mg/kg par jour pendant 48 heures). Si ce médicament n'est pas disponible ou s'il n'enraye pas les convulsions, administré du phénobarbital (dose de charge de 15 mg/kg par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse lente, puis dose d'entretien de 5 mg/kg par jour pendant 48 heures). Lorsqu'on utilise du phénobarbital, surveiller attentivement la respiration du patient. Le phénobarbital à forte dose (20mg/kg) peut entraîner une dépression respiratoire et augmenter le risque de décès. Soyez prêt à utiliser la ventilation manuelle au ballon et au masque si le patient ne respire pas convenablement ou à utiliser une ventilation mécanique si vous en disposez [104].

❖ **Prise en charge de l'hyperthermie**

On peut administrer comme antipyrétique du paracétamol à la dose de 15 mg/kg toutes les 06 heures par voie orale ou rectale pour maintenir la température rectale en dessous de 39°C. Eponger le patient avec des compresses tièdes et l'éventer améliore son confort [101].

❖ **Le traitement de la déshydratation**

En cas de déshydratation sévère, il faut réhydrater rapidement les enfants par voie IV, puis leur donner un traitement de réhydratation par voie orale. Le meilleur soluté IV est le lactate de Ringer (appelé aussi soluté injectable de Hartmann). S'il n'est pas disponible, on peut utiliser un soluté salin isotonique (0,9 % de NaCl). Un soluté de glucose (dextrose) à 5 % n'est pas efficace en lui-même et ne doit pas être administré.

Administrer 100 ml/kg du soluté retenu selon les modalités suivantes :

- Chez l'enfant < 12 mois, passer 30ml/kg en 1 heure, puis les 70 ml/kg restants dans les 5 heures qui suivent.
- Pour l'enfant ≥ 12 mois, passer 30ml/kg en 30 minutes, puis les 70 ml/kg restants dans les 2 heures 30 minutes qui suivent.

Réévaluer le malade après pour déterminer, les besoins hydriques et l'état de déshydratation [101].

❖ **Détresse respiratoire**

La respiration profonde, avec tirage intercostal dans la partie inférieure de la cage thoracique et absence de signes de localisation au niveau thoracique, évoque une acidose métabolique.

Le tirage intercostal seul est un signe moins utile. Il accompagne souvent un neuropaludisme, une anémie sévère et une insuffisance de perfusion tissulaire. Dans nombre de ces cas, la détresse respiratoire est associée à un risque accru de décès.

❖ **En cas de difficultés respiratoires (Suspicion d'OAP)**

- Mettre le malade en position demi assise, administrer de l'oxygène et du furosémide en IV : 2 à 4 mg/kg;
- Vérifier qu'il ne présente pas une insuffisance cardiaque due à l'anémie sévère;
- Évacuer si possible le malade vers un service de soins intensifs.

❖ **En cas d'insuffisance rénale aiguë**

- Placer une sonde vésicale ;
- Administrer des solutés si le malade est déshydraté : 20ml/kg de sérum salé isotonique
- Si l'oligurie persiste après une réhydratation adéquate administrer 1 à 2 mg/kg de furosémide en IV; si le malade n'émet pas d'urine dans les 24 heures qui suivent, le transfert dans un centre de référence.

❖ **Prise en charge de l'enfant inconscient**

Dégager les voies respiratoires, surveiller la respiration et donner de l'oxygène. Pratiquer une ventilation manuelle ou mécanique avec de l'oxygène si la respiration n'est pas adéquate.

- Poser une sonde nasogastrique et, après l'aspiration, maintenir un drainage pour éviter au maximum le risque de pneumopathie par aspiration.
- Il est important de traiter immédiatement les convulsions car leur prolongation peut entraîner une hypoxie et une hypercapnie (élévation de la pCO₂), ce qui peut contribuer à l'augmentation de la pression intracrânienne ou l'aggraver.
- S'il s'avère ou si l'on pense que l'enfant a une hypertension intracrânienne, il faut le soigner en décubitus dorsal, la tête (droite) dans le prolongement du corps et en surélevant le haut du lit de 30°.
- Exclure une hypoglycémie et un déséquilibre électrolytique, maintenir une hydratation suffisante et administrer des solutions de maintien contenant du dextrose.
- Mettre en place une surveillance régulière des signes vitaux et neurologiques.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Chez le patient inconscient, la profondeur du coma peut être évaluée avec l'échelle pédiatrique des états comateux en observant la réaction à des stimuli vocaux ou douloureux standardisés (en frottant les articulations des doigts sur le sternum de l'enfant; en l'absence de réponse, presser fermement sur la racine de l'ongle du pouce au moyen d'un crayon tenu horizontalement). L'état de prostration (l'incapacité à se tenir assis sans appui pour un enfant \geq 8 mois ou l'incapacité de s'alimenter au sein s'il est plus jeune) est un signe courant du paludisme grave ; les enfants dans cet état doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement antipaludique par voie parentérale.

- Toujours exclure ou, dans le doute, traiter l'hypoglycémie
- En cas de coma profond, les réflexes cornéens peuvent être anormaux et l'on peut observer le phénomène des « yeux de poupée ».
- On observe souvent une hypertonie chez l'enfant atteint de neuropaludisme, sans que l'on en comprenne bien l'étiologie et la pathogénie. Elle pourrait s'associer à une hypertension intracrânienne et à la récurrence des épisodes convulsifs.
- Chez certains enfants, on observe un opisthotonos prononcé, pouvant évoquer un diagnostic erroné de tétanos ou de méningite.
- La pression du LCR à la ponction lombaire est en général augmentée (en moyenne 160 mm H₂O chez l'enfant atteint de neuropaludisme).
- Une respiration profonde (amplitude générale accrue sans signe de consolidation pulmonaire) est un signe sensible et spécifique d'une acidose métabolique.
- Les signes de troubles circulatoires (temps de remplissage capillaire $>$ 2 s, froideur des extrémités (mains et/ou pieds) faiblesse du pouls) sont courants. On retrouve une hypotension modérée (tension systolique de 70-80mm Hg) chez 10 % des enfants ; en revanche, l'état de choc sévère (tension systolique $<$ 50mm Hg) est rare ($<$ 2 % des cas de paludisme grave).
- L'hyperleucocytose n'est pas rare en cas de forme sévère et ne signifie pas obligatoirement la présence d'une infection bactérienne associée. Il en va de même chez l'adulte.
- Entre 5 % et 30 % des enfants qui survivent à un neuropaludisme ont des séquelles neurologiques sous forme d'ataxie cérébelleuse, d'hémiplégie, de troubles de la parole, de cécité corticale, de troubles du comportement, d'hypotonie ou de spasticité généralisée. L'épilepsie est une séquelle qui apparaît chez une proportion d'enfants

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

pouvant atteindre 10 %, en général pas avant plusieurs semaines ou mois après le début de la maladie.

Échelle pédiatrique des stades comateux (échelle de Blantyre)

L'échelle des stades comateux de Blantyre est une variante de l'échelle largement utilisée de Glasgow. Elle est applicable aux enfants, et notamment à ceux qui ne savent pas encore parler.

Types de réponses	Réponses	Score
Meilleure réponse motrice	Localisation du stimulus douloureux	2
	Retrait du membre en réponse à la douleur	1
	Réponse non spécifique ou absence de réponse	0
Meilleure réponse verbale	Pleurs appropriés	2
	Gémissements ou pleurs inappropriés	1
	Aucune	0
Mouvements des yeux	Dirigés (suivent le visage de la mère, par exemple)	1
	Non dirigés	0
Total		0 – 5

Traitement antipaludique spécifique

Les médicaments antipaludiques doivent être administrés par voie parentérale pendant 24 heures au minimum et remplacés par une médication orale dès que celle-ci peut être possible. Peser le malade et calculer la dose d'antipaludiques en fonction du poids corporel (mg/kg de poids corporel). Il est recommandé de traiter les enfants avec de l'artésunate à raison de 2,4 – 3 mg/kg de poids corporel, administrée par voie intraveineuse (IVD) ou intramusculaire (IM) lors de l'admission (temps 0), puis 12 heures et 24 heures après et par la suite, une fois par jour [104].

L'artéméther et la quinine constituent des alternatives acceptables si l'artésunate sous forme parentérale n'est pas disponible: l'artéméther à raison de 3,2 mg/kg de poids corporel administré par voie intramusculaire lors de l'admission, puis de 1,6 mg/kg par jour, et la quinine à raison de 20mg de sel de quinine/kg poids corporel administrés lors de l'admission (perfusion intraveineuse ou injection intramusculaire répartie en deux points d'injection), puis de 10mg/kg de poids corporel toutes les 8 heures ; le débit de perfusion ne devra pas dépasser

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

5 mg de sel/kg de poids corporel par heure. Les injections intramusculaires doivent être faites dans la partie antérieure de la cuisse et non dans la fesse.

Ne pas tenter d'administrer une médication orale à un enfant inconscient; si l'injection parentérale est impossible et si l'admission à un niveau de soins supérieur risque d'être retardée, il convient d'administrer des suppositoires contenant de l'artésunate ou de l'artémisinine sous une forme quelconque en tant que traitement préalable à l'hospitalisation, tout en faisant le maximum pour que l'enfant soit transféré dans un centre où il recevra des soins appropriés. Si ces voies ne sont pas praticables, il est aussi possible de broyer une association médicamenteuse comprenant de l'artémisinine et de l'administrer par sonde nasogastrique. L'administration par voie nasogastrique peut cependant provoquer des vomissements, d'où une concentration inadéquate du médicament dans le sang]. [101].

Médicaments non recommandés

- Corticoïde et autres anti-inflammatoires;
- L'héparine;
- La prostacycline;
- La desferoxamine;
- La pentoxifylline ;
- Le dextrane de faible masse moléculaire ;
- L'urée ;
- La cyclosporine ;
- L'acide dichloracétique ;
- L'adrénaline.

3.7 Les stratégies de lutte contre le paludisme au Mali

Le ministère de la santé a mis en place depuis 1993 un programme chargé de la mise en œuvre de la lutte contre le paludisme. Les axes stratégiques de la lutte contre le paludisme au Mali sont:

- La prévention,
- La prise en charge des cas,
- La lutte contre les épidémies
- La communication,
- La recherche opérationnelle,
- Le partenariat [105].

3.7.1 Mesures préventives

La prévention est une composante majeure de la lutte contre le paludisme. Elle est axée sur la chimioprévention et la lutte anti vectorielle intégrée

a) La chimioprévention

Elle concerne les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans.

La prévention du paludisme pendant la grossesse

Le Traitement Préventif Intermittent (TPI) avec la Sulfadoxine-Pyriméthamine est recommandé pour prévenir le paludisme pendant la grossesse. Ce traitement est donné gratuitement à raison d'au moins 2 cures de 3 comprimés de Sulfadoxine 500mg et Pyriméthamine 25mg à partir du 4ème mois de la grossesse jusqu'à l'accouchement.

Chez les enfants, il s'agit de la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS). Elle consiste en l'administration de dose thérapeutique sulfadoxine-pyriméthamine et d'amodiaquine une fois par mois pendant la période de haute transmission du paludisme (juillet-décembre) [106]. En 2016, cette stratégie a été mise à échelle sur toute l'étendue du territoire [107].

b) La lutte anti vectorielle

Elle consiste à la pulvérisation intra domiciliaire et l'aménagement de l'environnement.

La pulvérisation intra domiciliaire consiste à la pulvérisation d'insecticide à l'intérieur des habitations humaines. Cette stratégie n'a pas encore été mise à échelle au Mali. Elle est en phase pilote très peu de districts sanitaires en ont bénéficiés (Bla, Koulikoro, Barouéli, Bandiagara et Bankass).

L'aménagement de l'environnement consiste entre autre l'assainissement du cadre de vie, à éviter la constitution des gîtes larvaires, à éviter les hautes herbes dans et autour des habitations.

La lutte anti larvaire n'est pas encore menée au Mali par le PNLN.

c) La réduction du contact homme-vecteur

Elle consiste à l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide.

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide sont distribuées gratuitement aux femmes enceintes au cours de la consultation prénatale (1er contact) et aux enfants de moins de 5 ans après la vaccination anti rougeoleuse ou tout autre contact. Il existe aussi des campagnes de

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

distribution de masse organisées par l'état et ses partenaires à l'intention de l'ensemble de la population.

3.7.2 Prise en charge des cas

3.7.2.1 Diagnostic du paludisme

Tout cas de paludisme doit être confirmé par la microscopie ou les tests de Diagnostic Rapide (TDR) avant le traitement. Les TDR à base d'HRP2 (histidine riche en protéine 2) et le PLDH (plasmodium lactate déshydrogénase) sont utilisés par le PNLN au Mali.

Le TDR et le traitement sont offerts gratuitement aux enfants de moins de 5 ans et aux femmes enceintes [108].

3.7.2.2 Le traitement des cas

- **Traitement du paludisme simple**

La combinaison Artéméther-Luméfántrine (A- L) ou Artésunate-Amodiaquine (ASAQ) est retenue pour le traitement du paludisme simple, sur la base des recommandations de l'OMS et des résultats de recherches effectuées au Mali sur les monothérapies et les CTA. Les CTA sont utilisés à tous les niveaux pour traiter les cas de paludisme.

Le traitement de paludisme simple chez la femme enceinte doit être fait avec :

- la quinine comprimée au cours du premier trimestre
- l'Artéméther - Luméfántrine partir du deuxième trimestre [108].

3.7.2.3 Le traitement de pré-transfert

Les médicaments ci-dessous recommandés par l'Organisation Mondiale de la Santé sont utilisés:

- L'Artésunate suppositoire ou injectable : 10mg/kg
- L'Artésunate IM : 2,4mg/kg
- L'Artéméther injectable (IM) : 3,2mg/kg
- La Quinine injectable (IM) : 20mg/kg (à répartir, 10mg/kg dans chaque cuisse).

Puis transférer immédiatement le patient vers l'établissement qui convient pour poursuivre le traitement [109].

- ✓ **Artésunate par voie rectale:**

- Enlever le suppositoire de l'emballage juste avant l'utilisation ;

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- Administrer le nombre requis de suppositoire d'artésunate en raison de 10mg/Kg par voie rectale ;
- En cas de rejet ré-administrer la même dose immédiatement et pincer les fesses pendant environ 10 minutes surtout chez le petit enfant.

Age	Poids	Dose en mg	
0 – 1 an	4 – 9 kg	50mg	1 suppo de 50mg
2- 3 ans	10 – 15 kg	100mg	2suppo de 50 mg
4-5 ans	16-20 Kg	200mg	1 suppo de 200mg
6-15 ans	21 – 35 kg	300mg	1Suppo de 200 + 2suppo de 50
>15 ans	>35 kg	800mg	4suppo de 200mg

✓ **Artésunate injectable :**

L'artésunate peut être donné par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM).

- Une préparation en 2 étapes est nécessaire :
- Reconstitution avec du bicarbonate de sodium et
- Dilution avec du chlorure de sodium
- Une fois reconstituée, la solution d'artésunate n'est pas stable et doit être administrée dans les 30 minutes.

Administration d'artésunate par voie IM

1 flacon d'artésunate contient 60 mg d'artésunate et sera préparé avec 1 ml de bicarbonate de sodium et 2 ml de chlorure de sodium, de telle sorte que la solution finale contienne 20 mg /ml d'artésunate.

Procédure

- Détacher le haut du flacon d'artésunate et désinfecter le caoutchouc avec du 10% polividone iodé ou un tampon d'alcool.
- Ouvrir à l'avance les deux ampoules de manière à pouvoir tenir dans les mains la seringue avec l'aiguille pendant le processus.
- Soutirer 1 ml du bicarbonate de sodium à 5% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'artésunate. [109].

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- Secouer jusqu'à ce que la poudre d'artésunate soit complètement dissoute et que la solution devienne transparente.
- Ne pas secouer trop vigoureusement pour éviter toute formation de mousse à la surface de la solution.
- Si la solution est trouble ou s'il existe un précipité, la préparation doit être jetée.
- Soutirer 2 ml du chlorure de sodium à 0,9% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'artésunate.
- Soutirer le volume requis d'artésunate du flacon (selon le tableau).
- Jeter tout excédent de solution.
- Changer l'aiguille par une aiguille pour injection musculaire et injecter l'artésunate en IM profonde dans la partie antéro-externe de la cuisse.

Posologie

2,4 mg/kg en une injection unique avant le transfert,

NB : Si le transfert n'est pas possible, se référer au schéma de la prise en charge des cas graves [109].

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Schéma de la posologie pré-calculé de l'Artésunate injectable (voie IM et IV)

Le volume a été arrondi au niveau supérieur, en tenant compte des volumes mesurables en utilisant les différentes seringues (2 – 5 – 10 ml).

SOLUTION DE 10 mg/ml en IV	
Poids du patient (kg)	Dose (ml)
1,5 – 1,9	0,4
2 – 2,9	0,6
3 – 3,9	0,8
4 – 4,9	1
5 – 5,9	1,4
6 – 6,9	1,6
7 – 7,9	1,8
8 – 8,9	2
9 – 10,9	2,5
11 – 12,9	3
13 – 14,9	3,5
15 – 16,9	4
17 – 18,9	4,5
19 – 21,9	5
22 – 25,9	6
26 – 29,9	7
30 – 33,9	8
34 – 37,9	9
38 – 42,9	10
43 – 46,9	11
47 – 50,9	12
51 – 54,9	13
55 – 58,9	14
59 – 62,9	15
63 – 66,9	16
67 – 70,9	17
71 – 74,9	18
75 – 79,9	19
80 – 84,9	20

SOLUTION DE 20 mg/ml en IM	
Poids du patient (kg)	Dose (ml)
1,5 – 1,9	0,2
2 – 2,9	0,3
3 – 3,9	0,4
4 – 4,9	0,5
5 – 5,9	0,6
6 – 6,9	0,8
7 – 7,9	0,9
8 – 8,9	1
9 – 10,9	1,2
11 – 12,9	1,4
13 – 14,9	1,6
15 – 17,9	2
18 – 21,9	2,5
22 – 25,9	3
26 – 29,9	3,5
30 – 33,9	4
34 – 37,9	4,5
38 – 41,9	5
42 – 45,9	5,5
46 – 50,9	6
51 – 54,9	6,5
55 – 58,9	7
59 – 62,9	7,5
63 – 66,9	8
67 – 71,9	8,5
72 – 75,9	9
76 – 79,9	9,5
80 – 84,9	10

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

4. Artéméther : Administrer une injection unique de 3,2mg/kg en IM sur la face antérieure de la cuisse.

Artéméther 20mg

Age	Poids	Dose en mg	Posologie simplifiée
0 – 1 an	4 – 9 kg	20mg	1 ampoule
2- 5 ans	10– 20 kg	40mg	2 ampoules

Artéméther 80mg

Age	Poids	Dose en mg	
0 – 1 an	4 – 9 kg	20mg	$\frac{1}{4}$ ampoule
2- 5 ans	10 – 20 kg	40mg	$\frac{1}{2}$ ampoule
6-15 ans	21 – 35 kg	80mg	1 ampoule
>15 ans	>35 kg	160mg	2 ampoules

Sels de quinine IM, 20 mg/kg (à répartir, 10 mg/kg dans chaque cuisse) ou quinine base 16,6 mg/kg (8,3 mg/kg dans chaque cuisse).

NB : Avant le transfert:

- Remplir les supports qui doivent accompagner le malade,
- Donner le diazépam en cas de convulsion,
- Donner du paracétamol ou enveloppement humide pour faire baisser la fièvre,
- Lutter contre l'hypoglycémie (donner du sucre, allaiter l'enfant).

➤ **Le traitement du paludisme grave**

Le traitement du paludisme grave comprend un traitement d'urgence des complications et un traitement antipaludique spécifique [101].

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

➤ Traitement d'urgence des complications

Il s'agit de traitement symptomatique visant à : corriger l'hypoglycémie, la déshydratation, l'anémie, faire baisser la fièvre, arrêter les convulsions et prendre en charge le coma et les problèmes respiratoires, rénaux et cardiovasculaires [101].

➤ Traitement antipaludique spécifique

Les médicaments antipaludiques utilisés pour le traitement du paludisme grave sont par ordre de priorité sont : l'artésunate injectable, l'artéméther et la quinine. Les formes injectables doivent être utilisées.

La prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué chez les enfants de moins de 5 ans et la femme enceinte est gratuite et fortement subventionnée pour les autres groupes [101].

3.7.3 La Lutte contre les épidémies de paludisme

Le Mali présente plusieurs faciès épidémiologiques palustres avec des zones à risque d'épidémie surtout la zone sahélo saharienne : Gao, Tombouctou, Kidal.

Les mesures d'urgence, en cas d'épidémie, à exécuter de façon simultanée sont les suivantes :

- a. Le traitement complet en 3 jours des cas de paludisme simple par l'Artéméther-Luméfantine (A-L)
- b. Le traitement de cas graves par l'artéméther injectable ou l'artésunate injectable ou la quinine injectable ;
- c. La pulvérisation intra domiciliaire ;
- d. La destruction des gîtes larvaires par l'utilisation des larvicides
- e. La distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticides [109].

3.7.4 La Communication

Les activités de communication dans le cadre de la politique de lutte contre le paludisme sont développées selon composantes suivantes :

- Le plaidoyer en direction des leaders politiques et des partenaires;
- La mobilisation sociale en direction de tous les intervenants;
- La communication pour le changement de comportement (CCC) [109].

3.7.5 La recherche opérationnelle

Des recherches opérationnelles sont conduites pour la mise en œuvre de la politique de lutte contre le paludisme. Les domaines prioritaires suivants explorés sont :

- Le suivi et évaluation des échecs thérapeutiques avec les CTA ;
- Le suivi de la qualité des médicaments et des tests de diagnostic rapide ;
- Le suivi de la distribution des médicaments et des tests de diagnostic rapide ;
- Le suivi de l'utilisation correcte des médicaments et des tests de diagnostic rapide ;
- Le suivi de l'efficacité et la tolérance des médicaments ;
- Le suivi de la mise en œuvre de la prise en charge du paludisme simple avec les CTA au niveau communautaire ;
- Suivi de la pharmacovigilance des antipaludiques
- La surveillance moléculaire des populations de *Plasmodium sp* et *Anophèles s.l.*
- Le suivi de l'efficacité et la résistance aux insecticides ;
- L'efficacité et la résistance aux larvicides ;
- L'évaluation de la rémanence des insecticides de la Pulvérisation Intra Domiciliaire (PID) ;
- L'évaluation de l'impact de la pulvérisation intra domiciliaire sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme ;
- L'évaluation des paramètres entomologiques de transmission ;
- L'étude sur l'utilisation des CTA chez la femme enceinte à partir du deuxième Trimestre surtout sur la pharmacovigilance;
- L'efficacité du TPI chez les enfants de moins de 5 ans et les enfants d'âge scolaire ;
- Les enquêtes de ménages type Enquête Nationale sur les Indicateurs du Paludisme (ENIP/MIS) ;
- L'étude sur la durabilité et l'efficacité des Moustiquaires imprégnées d'insecticide ;
- Le suivi de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide ;
- L'évaluation de l'efficacité des plantes médicinales [109].

3.7.6 Partenariat

- **Partenariat communauté, société civile, coopération**

La politique sectorielle de santé et de population est basée sur la participation et la responsabilisation de la communauté à la gestion du système de santé à travers le District sanitaire mais aussi sur la différenciation des fonctions par niveau. La planification sectorielle de la santé, tient compte des ressources disponibles et celles mobilisées auprès de tous les partenaires Etat, Privés, ONG.

4 METHODOLOGIE

Nous avons utilisé les données d'une étude cas-témoins sur le paludisme grave à laquelle nous avons pris part comme investigateur pour les besoins de notre étude.

4.1 Cadre et lieu d'étude

Elle s'est déroulée à Bandiagara, Bamako et à Sikasso.

a) Bandiagara

Chef-lieu de cercle située au Nord-est de Bamako et au cœur de la région de Mopti sur le plateau Dogon.

Le relief est dominé par une grande table de grès.

Le climat est caractérisé par une courte saison de pluie allant de juin-juillet à août-septembre avec une pluviométrie de 400 à 700 mm d'eau par an et une saison sèche plus longue.

La végétation est de type sahélien sur un plateau rocailleux. Elle est dominée par des essences épineuses (dattiers sauvages, tamiers, gommiers) et d'autres tels que les balanzans, les tamariniers et les raisins sauvages.

La ville est irriguée par un affluent du fleuve Niger: le "Yamé" qui constitue un gîte pour le développement des larves d'anophèles pendant une bonne partie de l'année.

La ville de Bandiagara compte environ 19000 habitants. La population est composée majoritairement de Dogons (environ 65%), suivis des Peuhls, Mossis, Bozos, Bambaras, Sonrhais, Sénoufos.

L'activité économique est essentiellement agropastorale, le tourisme est également assez développé.

La transmission du paludisme est saisonnière. La faible transmission est observée en saison sèche avec moins d'une pique infectante et la forte transmission s'observe de juin à décembre. Le pic de la transmission est observé en août-septembre avec environ 60 piques infectantes [110]. La formule parasitaire est dominée à 97% par *P. falciparum* suivi de *P. malariae* 3%, *P. ovale* est rarement observé.

La ville de Bandiagara a été depuis 1993, le site d'études épidémiologiques et entomologiques du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP) de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie de l'Université des Sciences Techniques et Technologiques de Bamako. Depuis 1999, avec le soutien financier et technique du NIH et le partenariat avec l'Université de Maryland; Bandiagara abrite un projet de recherche sur le paludisme du MRTC/DEAP connu sous le nom de BMP (Bandiagara Malaria Project). Ce

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

projet a conduit en plus des études épidémiologiques sur le paludisme, des essais cliniques de médicaments et vaccins antipaludiques de phase 1 et de phase 2 [111,112].

Le projet BMP est logé au Centre de Santé de Référence de Bandiagara.

▪ **Organisation du Centre de Santé de Référence**

Tableau I : Situation du personnel du CSRéf

Qualification	Effectif	Fonction et Spécialité
Médecin Chef	1	Il est chargé surtout de l'administration, mais aussi des prestations médicales et de la chirurgie en absences des autres médecins.
Médecin gynécologue	1	Il est l'adjoint du médecin et est aussi des prestations gynécologiques et obstétricales
Médecins généralistes	5	Ils sont les adjoints du médecin chef et sont chargés aussi de prestations médicales et chirurgicales.
Pharmacienne	1	Elle est responsable des activités de labo pharmacie
Assistant médical en ORL	1	Il est chargé des consultations ORL
Assistant médical en Santé Publique	1	Il est chargé du Système d'information sanitaire(SIS)
Technicien supérieur en ophtalmologie	1	Il est chargé des consultations ophtalmologiques et de la chirurgie du Trichiasis
Technicien supérieur en Biomédical	4	Il s'occupe des différentes analyses du laboratoire.
Technicien supérieur en Odontostomatologie	1	Il est chargé des prestations odontostomatologies
Technicien supérieur en Hygiène et	2	Ils sont responsables de l'hygiène et l'assainissement du Csréf.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Assainissement		
Infirmier diplômé d'état	4	L'un chargé du Bloc opératoire et de la chirurgie, un autre chargé du pavillon de médecine et le dernier de l'URENI.
Assistant Médical spécialité Sage-femme	1	Elles s'occupent de la maternité et dont la responsabilité est assignée à un chef.
Sage-femme d'état	8	Elles s'occupent de la maternité et dont la responsabilité est assignée à un chef.
Infirmière Obstétricienne	4	Elles s'occupent des cas obstétriques de la maternité et assistent les sages-femmes dans leurs fonctions.
Infirmier Santé Publique	5	Elles assurent le traitement et le service de garde dans les pavillons de médecine et de chirurgie.
Technicienne de Labo	1	Elle s'occupe des différentes analyses du laboratoire.
Matrone	1	Elle assiste les sages-femmes et les infirmières obstétriciennes.
Gestionnaire	2	Ils sont chargés de la comptabilité, de la gestion financière et de la situation du personnel.
Caissier	1	Il s'occupe des états de recouvrement des prestations.
Secrétaire	1	Elle s'occupe du secrétariat dans le service.
Chauffeur	4	Ils assurent la conduite du personnel en mission et des évacuations des malades.
Planton	1	Il est chargé des commissions du service.
Technicien de Surface	2	Ils s'occupent du nettoyage des locaux.
Chargé de PEV	1	Il s'occupe de la chaîne de froid et de la gestion des vaccins.
Gérant de DV	3	Elles assurent le service de vente de médicaments aux patients nuit et jour.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Gérant de DRC	1	Il s'occupe de la vente des médicaments essentiels au DV des aires de santé.
---------------	---	--

▪ **Infrastructures :**

Un Centre de Santé de Référence avec en son sein :

Tableau II : Infrastructures du CSRéf

Bloc opératoire	1
Maternité	1
Pavillon de chirurgie	1
Pavillon de médecine	1
Laboratoire	1
Dépôt répartiteur de Cercle (DRC)	1
Ophthalmologie	1
Odontostomatologie et ORL	1
URENI	1
Dépôt de vente	3
Bureau des entrés	1
Bloc administratif	1
Unité de PEV	1
Radiologie	1
Le BMP	1

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

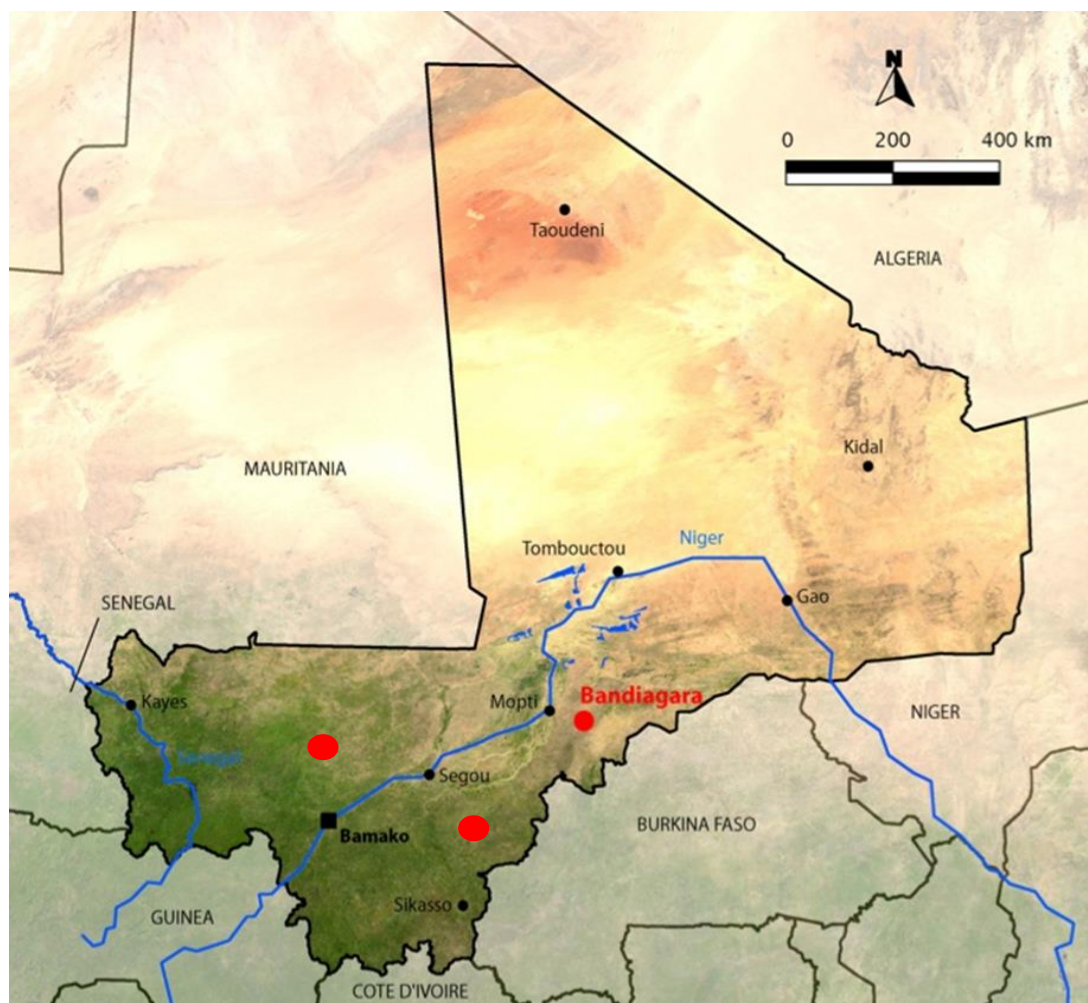


Figure 2: Carte du Mali avec l'emplacement de Bamako, Bandiagara et de Sikasso [Source : https://en.wikipedia.org/wiki/File:Mali_sat.png, accédé le 2 août 2019]

b) Bamako

L'étude s'est déroulée au service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali du District de Bamako :

Hôpital du Mali :

Situé à Missabougou à une centaine de mètres à l'est du 3^{ème} pont ; il reçoit les patients de toutes les communes de Bamako dont généralement ceux de la rive droite, et ceux référés par les autres localités du Mali. Malgré l'existence des centres de santé communautaires, les centres de santé de référence et les centres de protection maternelle et infantile (PMI) et CHU Gabriel Toure l'affluence reste encore élevée.

1.1.1 Le service de pédiatrie :

Il est composé d'un service de consultation et d'un service d'hospitalisation.

- Le service de consultation comporte 3 box de consultation.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- Le service d'hospitalisation est composé d'une unité de néonatalogie de 20 lits et d'un service de pédiatrie générale de 20 lits.

1.1.2 Les missions du service :

- Assurer les activités curatives et préventives ;
- Conduire les travaux de recherche ;
- Assurer les formations initiales et continues du personnel.

1.1.3 Les moyens octroyés au service :

- Ressources humaines : quatre pédiatres, un médecin généraliste, un technicien supérieur de santé, trois infirmiers, une technicienne de surface, deux gardiens manœuvres.
- Infrastructures : deux bureaux pour les médecins, trois bureaux de consultation, cinq salles d'hospitalisation et une salle de soins équipées de bouches d'oxygène et de vice.
- Equipements : quatre couveuses, trois lampes chauffantes, un appareil de photothérapie intensive, dix aspirateurs muraux, deux aspirateurs chirurgicaux, trois oxymètres digitaux, deux glucomètres et des lits d'hospitalisation pour enfant.

1.2. Organisation du service :

1.2.1 Organisation de la consultation :

La consultation externe est faite tous les jours et 24heures sur 24. Elle est assurée de 8heures à 16 heures par deux (2) équipes dont un médecin généraliste et un pédiatre du service selon un planning de rotation. Les permanences sont assurées par les médecins et les infirmiers contractuels pendant les jours fériés et en dehors des heures de service.

L'accueil au niveau des box de consultation est assuré par les chargés de l'accueil de la salle d'attente (l'hôtesse ou l'infirmier), selon le numéro d'ordre d'arrivée excepté les cas d'urgence.

Au niveau de la salle d'attente le malade bénéficie des commodités d'accueil requises.

L'enfant est orienté par l'hôtesse vers la salle de consultation, muni de son ticket de consultation.

Le pédiatre l'inscrit dans le registre de consultation, puis fait sa prise en charge.

1.2.2. Organisation de l'hospitalisation des enfants :

Les enfants sont directement admis dans le service d'hospitalisation en situation d'urgences ou après avoir être examinés par un pédiatre du service ou d'une autre structure. Ils sont accueillis et pris en charge par une équipe médicale et paramédicale qui travaille en permanence selon un planning de rotation.

C) Sikasso

Le recrutement a eu lieu au centre de santé de référence, au service de pédiatrie de l'Hôpital Régional de Sikasso, du Centre de Santé de Référence de Sikasso et au centre de santé communautaire de Bougoula-Hameau où était basée l'équipe de recherche.

Bougoula-Hameau est un quartier de la banlieue de Sikasso, peuplée de 6 900 habitants, situé à cinq kilomètres de la ville de Sikasso. Il est situé dans la zone de savane soudano-guinéenne dominée par de grands arbres et des hautes herbes. Le climat est sous l'influence de la zone de forêt humide avec une saison pluvieuse allant jusqu'à six mois ou plus. La transmission du paludisme y est saisonnière et le pic de la transmission se situe de mai à novembre. Les groupes ethniques prédominants sont Senoufo, Samogo, Mossi, Fulani et Bambara. La zone est rurale, l'agriculture étant la principale activité économique. La région de Sikasso reçoit plus de pluie que toute autre région du Mali et est connue pour ses fruits et légumes.

Organisation sanitaire :

Elle comprend une direction régionale de la santé ; CSRéf ; un hôpital de deuxième référence ; 169 CSCOM fonctionnels ; 32 officines de pharmacie privées ; 2 cliniques privées, 27 cabinets médicaux, 9 centres paramédicaux (dont un centre de garnison), 4 centres de santé confessionnels.

Il faut signaler l'existence d'au moins 7 CSCOM et 145 dispensaires et maternités rurales hors carte sanitaire.

La région compte 60 médecins soit un ratio de un médecin pour 33941 habitants, 27 sages-femmes soit une sage-femme pour 85500 habitants, 253 infirmiers soit un pour 9122 habitants.

- Hôpital régional de Sikasso :

L'hôpital de Sikasso est situé au quartier Lafiabougou non loin du commissariat de police du 2^{ème} Arrondissement sur la route de Missirikoro en face du village CAN annexe. Il possède un laboratoire qui est capable de faire des examens complémentaires de paludisme simple et compliqué (test de diagnostic rapide, goutte épaisse, NFS, glycémie urémie et créatininémie, etc...)

- Le service de pédiatrie :

Comprend :

- Une salle d'accueil orientation
- Une salle de consultation des urgences

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- 3 salles pour les infirmiers dont une salle de garde
- Une salle de garde des internes
- Le bureau chef de service
- Le bureau du surveillant de service
- 2 bureaux pour les médecins
- Une salle pour linge propre
- 3 salles d'hospitalisations de 3^{ème} catégorie avec un total de 22 lits.
- 2 salles d'hospitalisation VIP avec un lit chacune.
- Une unité de néonatalogie avec 2 lits, un berceau, 5 couveuses.
- Une unité Kangourou avec 3 lits
- Des toilettes(4).

Le personnel est composé d'un médecin pédiatre (chef de service), 2 médecins généralistes, des étudiants en année de thèse ,6 5 techniciens supérieurs de santé, 6 techniciens de santé, des infirmiers stagiaires des différentes écoles de formation sanitaire.

- Les activités du service sont :
 - La prise en charge des enfants hospitalisés (visites)
 - La consultation d'urgence
 - Les consultations externes de 09h à 14h
 - La formation pratique des étudiants et élèves de différentes écoles de santé
 - Le staff quotidien et les EPU hebdomadaires.
 - Appui aux différents programmes.
 - Activités préventives et formationnelles.
 - Formation des étudiants en année de thèse.
 - Formation des étudiants en médecine.

4.2 Période d'étude

L'étude cas-témoins dont nous avons utilisé les données s'est déroulée d'octobre 2014 à décembre 2018.

4.3 Type d'étude

Il s'agissait d'une étude transversale nichée dans une étude cas-témoin sur les formes graves de paludisme. Notre travail a porté sur les cas.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Les participants à l'étude cas-témoins ont été recrutés à partir des enfants hospitalisés ou vus en consultation avec un ou des signes de paludisme grave pour les cas et les enfants atteints de paludisme simple à *P. falciparum* (témoin de paludisme simple).

Les cas étaient constitués par les formes graves de paludisme et les témoins par les formes simples de paludisme.

4.4 Population d'étude

L'étude cas-témoins a porté sur une population d'enfants âgés de 06 mois à 05 ans malades du paludisme, résidant à Bandiagara, Sikasso ou à Bamako ou dans un village situé dans un rayon de 15km autour de ces localités qui sont venus en consultation.

4.5 Echantillonnage

Notre travail, a porté sur l'ensemble des cas graves vus pendant la période d'étude répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion et dont les parents/tuteurs ont consenti pour la participation de leur enfant à l'étude.

4.6. Critère d'inclusion et de non inclusion à l'étude cas-témoins

4.6.1 Critères d'inclusion

Les participants devaient répondre à tous les critères d'inclusion pour participer à l'étude à savoir:

Etre âgés de 6 mois à 5 ans inclus au moment de l'inclusion,

L'obtention du consentement éclairé et écrit obtenu des parents/tuteurs,

Résider à Bamako ou à Bandiagara ou dans une localité située dans un rayon de 15km de ces deux villes,

Avoir un paludisme confirmé à *P. falciparum* à l'inclusion;

Etre disponible à participer au suivi pendant toute la durée de l'étude;

Pour les cas graves formes de paludisme avoir avec coma au score Blantyre inférieur ou égal à deux et/ou anémie sévère (taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 5 g/ dl).

4.6.2 Critères de non inclusion

Tous les participants qui remplissent un des critères suivants n'ont pas été inclus dans l'étude ;

- La participation simultanée à un essai clinique d'intervention ;

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

- L'utilisation prolongée d'un médicament (comme le triméthoprime-sulfaméthoxazole pour la prévention des infections opportunistes associées au SIDA) avec une activité antipaludique connue ;
- Avoir une maladie chronique connue ou état d'immunodépression qui pourrait modifier les résultats des puces à protéine ;
- Toute condition qui, dans l'opinion de l'investigateur principal mettrait en péril la sécurité ou les droits d'un participant de l'étude ou rendrait le participant incapable de respecter le protocole.

4.7 Techniques d'étude et variables mesurées au cours de l'étude cas-témoins

4.7.1 Etude clinique

Elle consistait à l'examen clinique et à la prise en charge médicale des participants à l'étude. Au cours de l'examen clinique un interrogatoire suivi d'un examen physique était pratiqué chez les participants.

❖ Matériels

Il était constitué de : thermomètres électroniques, stéthoscopes, tensiomètre, pèse-personne, alcool à 70°, coton hydrophile, seringues (5ml et 10ml), un stock de médicaments (antipaludiques, antipyrétiques, antiémétiques, antibiotiques etc.), une fiche de consentement et un cahier d'observation.

❖ Variables cliniques

Les participants étaient interrogés à la recherche d'antécédents médicaux et de signes en faveur du paludisme comme : la fièvre, les frissons, la céphalée, la douleur abdominale, la diarrhée, la courbature, la nausée, signes respiratoires, les vomissements et l'absentéisme scolaire.

L'examen physique comprenait: la prise de la température axillaire à l'aide d'un thermomètre électronique pour l'identification des cas fébriles, la prise du poids corporel à l'aide d'un pèse-personne, la mesure de la tension artérielle, l'examen de la peau et des phanères à la recherche d'une pâleur d'une déshydratation ou d'un ictère, la mesure de la fréquence respiratoire le pouls, à l'auscultation cardiaque et pulmonaire, au dépistage des cas de splénomégalie par la palpation de la rate à la recherche de splénomégalie.

La splénomégalie a été évaluée selon la classification de Hackett qui est la suivante :

0 = rate non palpable même en inspiration profonde

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

1 = rate palpable en inspiration profonde

2 = rate palpable en respiration normale sur la ligne mamelonnaire gauche ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.

3 = rate descendant au-dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic.

4 = rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontal passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne.

5 = rate descendant en dessous de cette ligne.

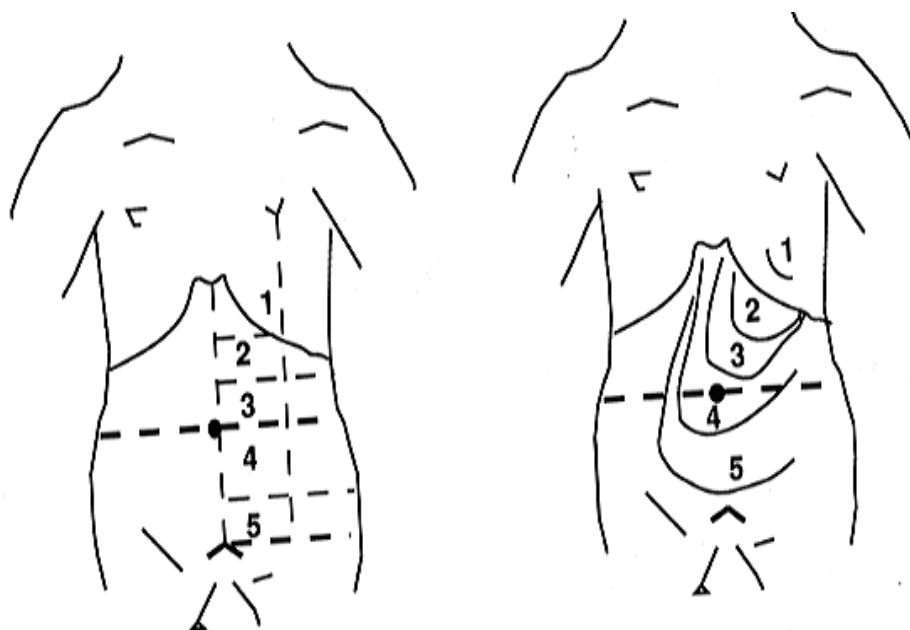


Figure 3 : Classification de la splénomégalie selon Hackett.

❖ Prise en charge des malades

Les cas de paludisme simple ont été traités conformément à la politique nationale en la matière avec les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine [108]. La combinaison de première intention était l'association Artémether-Luméfantrine avec 4mg/kg d'Artémether et 24mg/kg de Luméfantrine en deux prises par jour pendant 3 jours consécutifs. A défaut de celui-ci, était utilisée l'association Artésunate/Amodiaquine avec une prise par jour pendant 3 jours. La posologie utilisée était de 4 mg/kg d'Artésunate + 10 mg/kg d'Amodiaquine base.

Les formes graves de paludisme ont été traitées préférentiellement avec l'Artésunate par voie injectable, à défaut avec de l'Artémether IM ou avec la quinine en perfusion.

4.7.2 Etude biologique

Elle a consisté à détecter les porteurs de *Plasmodium* par la technique de la goutte épaisse ou le Test de Diagnostic Rapide (TDR) ; hémoglobinomètre et glucomètre HEMOCUE® pour la détermination du taux d'hémoglobine et de la glycémie.

❖ **Goutte épaisse et frottis mince** (selon la technique standard OMS 1982):

Elle a permis la détermination de l'espèce plasmodiale et de la densité parasitaire.

• **Matériel**

Lames porte-objets, vaccinostyles, gants stériles, bac de coloration, solution de Giemsa 10% ; eau distillée; râtelier, séchoir, boîte de collection type OMS, minuterie, alcool, coton hydrophile, microscopes, huile d'immersion.

• **Mode opératoire**

Après désinfection d'un des doigts d'une main, de préférence un doigt de la main gauche avec un tampon d'alcool, à l'aide d'un vaccinostyle stérile, on fait une ponction capillaire d'un coup sec. La première goutte de sang est éliminée à l'aide d'un coton sec, ensuite une goutte de sang est déposée au centre d'une lame étiquetée (portant la date, le numéro et le jour de suivi), à l'aide de l'extrémité d'une autre lame, des mouvements circulaires et centrifuges sont effectués jusqu'à atteindre un cercle d'environ 1 cm de diamètre. Après les lames sont déposées dans la boîte de collection type OMS pour séchage. Les lames ont été colorées avec le Giemsa dilué à 10% dans l'eau tamponnée pH=7,2 pendant 15 mn.

• **Examen microscopique**

La lecture des lames était faite après séchage à l'aide d'un microscope optique binoculaire (marque Olympus CX 31) à l'objectif 100 avec l'huile d'immersion. La méthode leucocytaire quantitative (sur la base de 7500 leucocytes par mm³ de sang) a été utilisée pour la détermination de la parasitémie. Le nombre de parasites était compté sur 300 leucocytes et la parasitémie exprimée selon la formule suivante : $P=N \times GB/L$

P est le nombre de parasites par mm³ de sang

N est le nombre de parasites comptés sur L leucocytes

L est le nombre de leucocytes comptés (300).

GB est le nombre de leucocytes (globules blancs) dans la formule sanguine du sujet

Le nombre exact de leucocytes n'ayant pas été déterminé chez les participants au cours des évaluations biologiques, nous avons estimé le nombre moyen de leucocytes à 7500/mm³ de

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

sang. Pour le calcul de la parasitémie par mm^3 de sang nous avons utilisé la formule ci-dessous :

$$P=N \times 7500/ (300) = N \times (25)$$

Le taux d'hémoglobine a été déterminé à l'aide d'un hémoglobinomètre.

❖ Tests de Diagnostic Rapide

Elle consistait à la recherche d'antigène parasitaire (HRP-2 et pLDH) circulant dans le sang par la technique d'immunochromatographie en utilisant un test de diagnostic rapide (TDR).

• Matériel

- La cassette dans son sachet fermé
- La solution tampon
- Le minuteur
- Lancette
- Tampon imbibé d'alcool
- Gants jetables
- Le tube capillaire
- La boîte de sécurité
- Alcool à 90° et coton sec
-

• Technique

- Après avoir vérifié la date de péremption du test, le nom du participant et la date étaient écrits sur la cassette
- Une nouvelle paire de gants était portée pour chaque participant
- La goutte de sang recueillie du doigt désinfecté à l'aide du tube capillaire est déposée dans l'alvéole carrée marquée « A » du test.
- Quatre gouttes de la solution tampon sont ensuite ajoutées dans l'alvéole ronde marquée « B »
- La lecture est faite après 15minutes.
 - **Test positif** : une ligne rouge dans la fenêtre « C » et une ligne rouge dans la fenêtre « Pf » et/ou la fenêtre « Pan » étaient considérées comme positives
 - **Test négatif** : une ligne rouge dans la fenêtre « C » seule était considérée comme négative
 - **Résultat invalide** : l'absence de ligne dans la fenêtre « C », était considérée comme un test invalide

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

❖ Mesure du taux d'hémoglobine

L'hémoglobinomètre de type « HEMOCUE » a été utilisé pour mesurer le taux d'hémoglobine des participants.

- **Technique :** une goutte de sang capillaire obtenue sur un doigt du participant est mise dans une cuvette placée dans l'appareil. Celui-ci affichait automatiquement le taux d'hémoglobine sur un écran.

❖ Mesure de la glycémie

La glycémie a été déterminée à l'aide d'un glucomètre de type « HEMOCUE ».

- **Technique :**

Une goutte de sang capillaire obtenue sur un doigt du participant est mise dans une cuvette placée dans l'appareil. Celui-ci affichait automatiquement la glycémie sur un écran.

4.8 Variables socio-démographiques et autres variables

Il s'agit de l'âge, le sexe, la résidence, et l'ethnie.

4.9. Collecte, saisie, validation et analyse des données

Les données ont été collectées sur des cahiers d'observation individuels. Les paramètres cliniques ont été directement notés dans les cahiers tandis que les données biologiques ont d'abord été collectées sur des documents sources puis transcrites dans les cahiers d'observation et mis dans la base de données par le système data fax.

Pour assurer le contrôle de qualité des données, un monitoring interne des données a été effectué et les requêtes générées ont été corrigées. Le test de Chi2 a été utilisé pour la comparaison des variables catégorielles. Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05.

4.10. Définitions opérationnelles

Paludisme maladie: Existence de signes d'appel du paludisme (fièvre, céphalées, douleur abdominale, diarrhée, vomissements, courbature etc.) en présence de formes asexuées du parasite.

Anémie modérée : Taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl

Anémie sévère : Taux d'hémoglobine inférieur < 05 g/dl.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Neuropaludisme (ou paludisme cérébral) : Paludisme grave à *P. falciparum* accompagné d'une altération de la conscience (échelle de Blantyre ≤ 2) de plus d'1 heure à la suite d'une crise convulsive.

Paludisme grave forme anémique : existence d'une goutte épaisse positive associée à un taux d'hémoglobine ≤ 5 g/dl.

Paludisme grave forme mixte : existence d'une goutte épaisse positive, associée à un coma de score de Blantyre (BCS) ≤ 2 et à un taux d'hémoglobine ≤ 5 g/dl.

4.11 Considérations éthiques

L'étude a été conduite en conformité avec les Bonnes Pratiques Cliniques selon la Conférence Internationale d'Harmonisation (CIH/BPC), la Déclaration d'Helsinki et la réglementation applicable au Mali. Le protocole d'étude a été approuvé par le comité d'éthique institutionnel de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS), lettre d'approbation N° 2014/97/CE/FMPOS du 09 octobre 2014. Nous avons obtenu la permission communautaire des autorités locales (autorités administratives, coutumières, scolaires, les notables). Nous avons obtenu le consentement éclairé des parents de tous les participants à l'étude. Nous avons veillé au respect de la confidentialité des participants en attribuant à chacun un numéro d'identification unique, lequel était porté sur les dossiers. Toutes les mesures étaient prises pour minimiser les risques liés à la participation à l'étude. Les documents de l'étude étaient gardés dans des cantines fermées à clé et étaient accessibles seulement à des personnes autorisées. Les participants ont bénéficiés de la gratuité des traitements pendant la période de suivi et d'une compensation en nature (5 kg de sucre).

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

5. Résultats

Au total 79 cas graves ont été inclus.

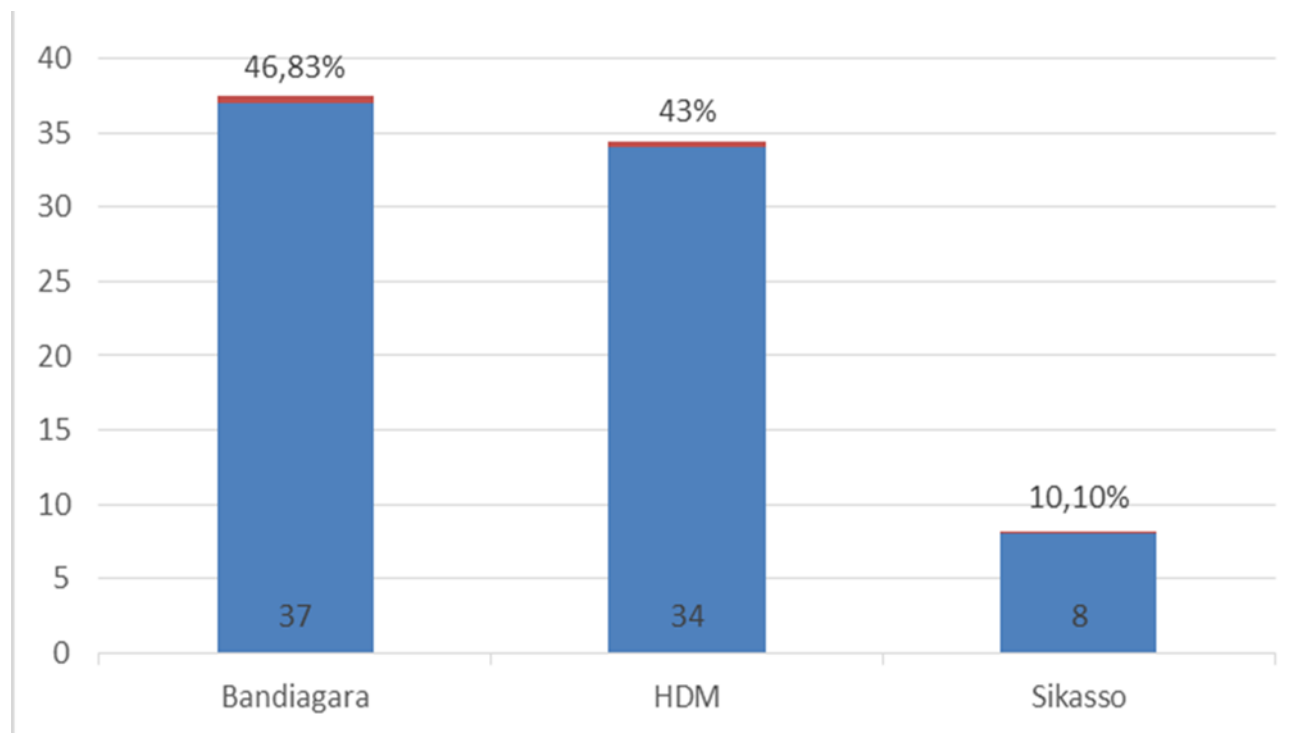


Figure 4 : Répartition des participants par site de recrutement

Les patients recrutés au CSREF de Bandiagara représentaient 46,8% de l'ensemble des inclus contre 10,1% pour le site de Sikasso.

Tableau III : Répartition des participants par classe d'âge et par groupe

Classe d'âge	Cas graves	Pourcentage
0-1 an	7	8,9
2- 3 ans	29	36,7
4- 5 ans	43	54,4
Total	79	

D'une manière générale, la classe d'âge 4 à 5 ans était la plus représentée avec 54,4% contre 8,9% pour les enfants âgés d'un an au plus

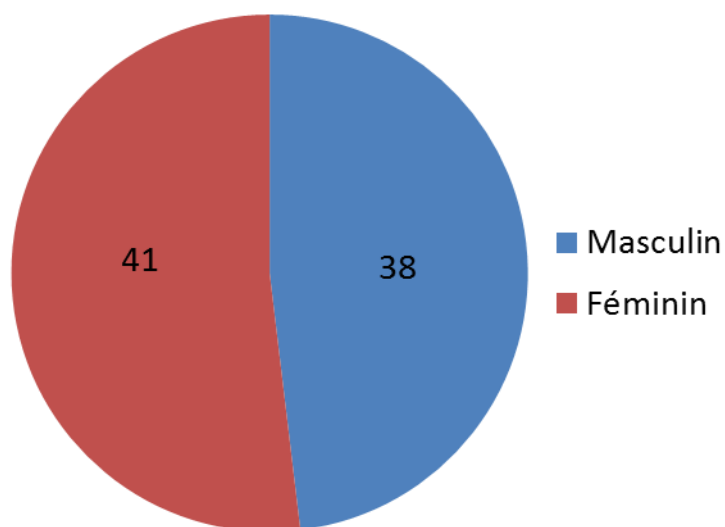


Figure 5 : Répartition des participants selon le sexe et le phénotype

Pour l'ensemble des participants le sex-ratio était de 1,01 en faveur des filles

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Tableau IV: Répartition des participants inclus à Bandiagara par village

Localités	Cas graves	Pourcentage
Andakanda	1	2,7
Andjombolo	1	2,7
Bandiagara	3	8,1
Djoumbo Peulh	1	2,7
Dobolo	1	2,7
Doucombo	2	5,4
Doumbaga	1	2,7
Ebéguéré	1	2,7
Eguéla	1	2,7
Golo	2	5,4
Gologou	1	2,7
Guiné Wolo	1	2,7
Kokolo	1	2,7
Kolontagna	2	5,4
Kori-Kori	1	2,7
Nigari Sanabougou	2	5,4
Niongono	1	2,7
Pouroly	1	2,7
Sassadi	2	5,4
Sibo	1	2,7
Sogolo	1	2,7
Songho	1	2,7
Soroli	1	2,7
Sibi Sibi	2	5,4
Tégrou	3	8,1
Tonnon	2	5,4
Total	37	

Les effectifs des patients étaient presque similaires pour les villages concernés avec 8,1% pour Bandiagara et Tégrou contre 2,7% pour la quasi-totalité des villages.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Tableau V: Répartition des participants inclus à l'HDM par Quartier

Localités	Cas graves	Pourcentage
Bacodjicoroni	1	2,9
Dialakorobougou	1	2,9
Mountougoula	5	14,7
Niamana	9	26,4
Sabalibougou	1	2,9
Sabalibougoucourani	2	5,9
Sanankoroba	1	2,9
Sirakoro	1	2,9
Yirimadio	13	38,2
Total	34	

Pour le site de l'Hôpital du Mali, les quartiers de Yirimadio et de Nianama étaient les plus représentés avec respectivement 38,2% et 26,4% contre 2,9% pour chacun des quartiers de Bacodjicoroni, de Dialakorobougou, de Sabalibougou, de Sanankoroba, de Sirakoro .

Tableau VI: Répartition des participants inclus à Sikasso par groupe selon la localité

Localités	Cas graves	Pourcentage
Bougoula-Hameau	0	0
Samagosooni	1	12,5
Sanoubougou	1	12,5
Sikasso	5	62,5
Sangarabougou	1	12,5
Total	8	

Pour le site de Sikasso, les patients résident dans la ville de Sikasso étaient les plus représentés avec 62,5% contre 12,5 % pour chacune de autres localités.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Tableau VII: Répartition des phénotypes cliniques des cas graves par site de recrutement

Sites de recrutement	Forme neurologique	Forme anémique	Forme mixte	Total
CsRef	19 (51,4%)	11(29,7%)	7(18,9%)	37
Bandiagara				
HDM+Sikasso	9 (21,4%)	27(64,3%)	6(14,3%)	42
Total	28	38	13	79

A Bandiagara, 51,4% des cas enregistrés étaient des formes neurologiques contre 21,4% à HDM et Sikasso. Il y avait un lien statistiquement significatif entre le site d'étude et le phénotype clinique, $\text{Chi}^2 = 10,1$, $p = 0,006$.

Tableau VIII: Distribution des cas graves en fonction de la classe d'âge et du phénotype clinique

Classe d'âge	Phénotype clinique			Total
	Forme neurologique	Forme anémique	Forme mixte	
0-1 an	0	6	1	7
2- 3 ans	10	16	3	29
4- 5 ans	18	16	9	43
Total	28 (35,4%)	38 (48,1%)	13 (16,5%)	79

Chez les cas graves, la forme anémique pure était le phénotype le plus fréquent avec 48,1% contre 16,5% pour les formes mixtes, cependant il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les phénotypes selon les groupes d'âge, $\text{Chi}^2 = 7,6103$, $p = 0,107$.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Tableau IX : Distribution des cas en fonction de la symptomatologie

Symptômes	Cas graves n=79 (%)	Pourcentage
ATCD Fièvre	78	98,7
Céphalées	24	30,4
Vomissements	51	64,5
Douleur abdominale	31	39,2
Diarrhée	23	29,1
Manque d'appétit	59	74,7
Léthargie	40	50,6
Convulsion	42	53,1
Fièvre mesurée	26	32,9
Déshydratation	5	6,3
Pâleur	64	81,0
Ictère	6	7,6
Anomalie respiratoire	31	39,2
Signes neurologique	48	60,7
Splénomégalie	9	11,4

Des antécédents de fièvre et de frissons ont été rapportés par 98,7% des cas graves. Une pâleur a été observée chez 81% des cas. Les cas de déshydratation ne représentaient que 6,3%.

Tableau X: Distribution des cas graves selon la densité parasitaire et la classe d'âge

Classe d'âge	Parasitémie/ μ l				Total
	1-10000	10001-50000	50001-99999	\geq 100000	
0-1 an	3	0	2	2	7
2-3 ans	5	12	4	8	29
>4 ans	17	10	5	11	43
Total	25	22	11	21	79

Il n'existait pas de lien statistiquement significative entre la classe d'âge et la densité parasitaire, Fisher exact p= 0,150

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Tableau XI: Distribution des cas graves selon la densité parasitaire et phénotype clinique

Phénotype clinique	Parasitémie/ μ l				Total
	1-10000	10001-50000	50001-99999	\geq 100000	
Forme neurologique	5	9	3	11	28
Forme anémique	11	13	7	7	38
Forme mixte	9	0	1	3	13
Total	25	22	11	21	79

Il existait un lien statistiquement significatif entre la densité parasitaire et le phénotype clinique, Fisher exact $p=0,014$

Tableau XII: Distribution des cas graves selon l'anémie (taux d'hémoglobine $< 10g/dl$) et la densité parasitaire

Anémie	1-10000	10001-50000	50001-99999	\geq 100000	Total
Anémie +	24	21	11	20	76
Anémie -	1	1	0	1	3
Total	25	22	11	21	79

Il n'existait pas de lien statistiquement significatif entre l'anémie et la densité parasitaire, Fisher exact $p=1,000$.

Nous avons enregistré 7 décès soit une létalité de 8,9% (7/79).

6. Commentaires et discussion

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Une baisse de l'incidence du paludisme a été observée dans certaines régions d'Afrique consécutive à la mise en œuvre de stratégie de lutte comme l'utilisation des CTA, des MILDA, du traitement préventif intermittent pendant la grossesse (TPI) et traitement préventif intermittent chez le nourrisson (IPTi) et la chimio prévention du paludisme saisonnier [113,114].

Des études récentes ont montré un changement dans la susceptibilité au paludisme consécutif à la mise à échelle des stratégies de lutte [115-117].

Ces changements pourraient aussi s'accompagner d'une modification dans l'expression clinique du paludisme notamment des formes graves. Nous avons mis à profit les données d'une étude sur l'association entre le risque de neuropaludisme et la séro-réactivité contre la protéine PfEMP1 pour faire une analyse descriptive des phénotypes cliniques de formes graves de paludisme.

L'étude dont émanent nos données et à laquelle nous avons pris part comme investigateur associé s'est déroulée à Bandiagara, à l'Hôpital du Mali à Bamako puis à Sikasso. Elle a d'abord débuté à Bandiagara. Après deux ans d'inclusion devant un faible taux de recrutement, l'Hôpital du Mali, le CSOM de Bougoula-Hameau (banlieue de Sikasso), le Centre de Santé de Référence et l'Hôpital régional de Sikasso tous situés dans la ville du même nom ont été ajoutés comme sites d'étude additionnels respectivement en 2016 et 2017.

Les critères de sélection des cas beaucoup plus restrictifs n'ont pas parmi d'obtenir la taille d'échantillon qui en soit est une limite de notre étude. Le faible niveau de recrutement était dû aux critères de définition de cas graves de l'étude qui étaient initialement limité aux formes neurologiques avec un coma dont le score de Blantyre était inférieur ou égal à 2. Quelques mois après le début de l'étude, nous avons constaté que la plupart des hospitalisations pour paludisme grave dans le CSREF de Bandiagara étaient associés à une anémie sévère, la même observation fut rapportée par le service de pédiatrie de l'Hôpital du Mali. Suite à ce constat, le protocole fut amendé pour permettre l'inclusion des formes accompagnées d'anémie sévère.

La classe d'âge 4-5 ans était la plus représentée avec 54,4%, contre 8,9% pour les enfants âgés de moins d'un an ou plus ce qui pourrait sous-entendre que les plus petits sont moins susceptibles au paludisme grave.

L'ethnie Dogon était la plus représentée avec 48,1 ceci pourrait s'expliquer par le fait que Bandiagara dont l'ethnie Dogon est majoritaire a recruté plus de cas graves que les autres sites

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

(46,8% des cas ont été inclus à Bandiagara, 43% à l'hôpital du Mali et 10,1% à Sikasso). Pour le site de Bandiagara les effectifs des patients étaient presque similaires pour les villages concernés avec 8,1% pour Bandiagara et Tégrou comparés à 2,7% pour la quasi-totalité des autres villages, ceci pourrait s'expliquer par la différence de niveau socio-économique entre les deux milieux. Quant au site de l'Hôpital du Mali, les quartiers de Yirimadio et de Nianama étaient les plus représentés avec respectivement 38,2% et 26,4% comparé à 2,9% pour chacun des quartiers de Bacodjicoroni, de Dialakorobougou, de Sabalibougou, de Sanankoroba, de Sirakoro.

La plupart des formes neurologiques ont été recrutés à Bandiagara (51,4%) ceci serait dû au fait que l'étude a d'abord commencé à Bandiagara et où l'on ne recrutait que les formes neurologiques. Parmi les patients inclus à l'Hôpital du Mali, le phénotype anémique dominait avec 60,5% contre 21,4% pour les formes neurologiques. Ceci pourrait s'expliquer par l'itinéraire thérapeutique des patients qui va de l'automédication à des traitements mal adaptés au niveau personnel de santé ou de structures périphériques de soins médicaux. Mais d'une manière générale pour notre étude, le phénotype anémique était plus représenté avec 48,1% des cas comparé à 35,4% pour le phénotype neurologique et 16,5% pour les formes mixtes. Sidibé A et al. avait trouvé en 2012 au CHU Gabriel Touré une prédominance du phénotype neurologique avec 54,9% contre de 25,1% pour la forme anémique, suivis des phénotypes mixtes avec 8% [118]. Nos résultats se rapprochent de ceux de Dembélé R qui avait trouvé une prédominance du phénotype anémique 47% suivi du phénotype neurologique 31,1%, puis du phénotype mixtes 19,7% [119]. C Karembe avait enregistré en 2014, 51,18% de phénotype anémique à Sikasso [120].

Par ailleurs, l'anémie palustre sévère a été rapportée plus fréquemment dans les régions d'Afrique à transmission intense et pérenne du paludisme, où elle occupe le premier rang des formes graves de paludisme chez l'enfant.

Des antécédents de fièvre ou de frissons ont été observés à hauteur de 98,7% pour les formes graves, de même que des convulsions ont été observées à hauteur de 53,1%.

Nous avons observé un lien entre la densité parasitaire et le phénotype clinique $p=0,015$, 26,6% des cas avaient une parasitémie $\geq 100000/\mu\text{l}$ de sang parmi lesquels 52,4% étaient les formes neurologiques. Nous avons observé une létalité de 8,9%, qui est similaire à celle rapportée par Dembélé R [119] ; qui était de 8,89% en 2018 à l'hôpital du Mali. Karembe C et Sidibé A., avaient respectivement enregistré 11,22% [120] et 16,81% [118] de taux de létalité.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Avant la mise à l'échelle des stratégies de lutte contre le paludisme comme l'utilisation des MILDA, la CPS, le diagnostic et le traitement précoce des cas par l'utilisation des TDR et des CTA, les formes neurologiques étaient beaucoup plus observées. Cependant nous signalons que nous n'avons pu identifier dans notre recherche bibliographique, une étude centrée sur la présentation de la distribution des phénotypes cliniques des formes graves de paludisme similaire à notre approche.

7. Conclusion

- Le paludisme demeure un problème de santé publique. La lenteur dans le recrutement des cas graves de cette étude, indique une diminution des formes graves traduisant une baisse de l'incidence du paludisme consécutive à la mise en œuvre des actions de lutte.
- Nous avons observé une plus grande fréquence de formes anémiques graves. Ce fait inattendu dans un contexte de baisse de la transmission mérite une exploration plus approfondie
- Des études à plus grande échelle sont nécessaires pour caractériser l'épidémiologie clinique du paludisme, dans un contexte de mise à échelle des interventions de lutte

8. Recommandations

- **Aux autorités et aux structures de santé**
 - ❖ De bien ressortir le phénotype clinique dans le dossier du malade selon les critères de l'OMS
- **Aux chercheurs**
 - ❖ Entreprendre des études d'évaluation sur les formes graves de paludisme dans le contexte de mise à échelle des actions de lutte

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Chandener J, Danis M. Le traitement du paludisme : Actualité et perspectives. *Malaria* 1- Résumé. 2000 ; 3 : 23-57
2. World Health Organization. World Malaria report. [En ligne]. 2018 [cite le 6 Fev 2019]. Disponible : <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>
3. Teklehaimanot A, Mejia P. Malaria and poverty. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1136:32-7. doi: 10.1196/annals.1425.037.
4. Coulibaly C. Prise en charge du paludisme chez les enfants de 0 à 5 ans et perception des mères dans un service de pédiatrie. Bamako: Centre de recherche et de documentation pour la survie de l'enfant (Credos) Mali médical 2012; Tome XXVII N°3.
5. Ministère de la santé. Rapport du système local d'information sanitaire (SLIS) de 2018 5 au Mali.
6. Kayentao K, Florey LS, Mihigo J, Doumbia A, Diallo A, Koné D, et al. Impact evaluation of malaria control interventions on morbidity and all-cause child mortality in Mali, 2000-2012. *Malar J.* 2018; 17(1):424.
7. Association française des enseignants de parasitologie et Mycologie [En ligne]. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales 3ème édition, Paris: Elsevier Masson SAS. 2014 [cité le 14 Dec 2018] Disponible : <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html>
8. [Thuy H Ta, Shamilah Hisam, Marta Lanza, Adela I Jiram, NorParina Ismailand José M Rubio : First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*]
9. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales 5eme édition, Paris: Elsevier Masson SAS; 2016.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

10. Lehmann T, Diabaté A. The molecular forms of *Anopheles gambiae*: A phenotypic perspective. *Infect Genet Evol*; Septembre 2008,8(5):737746; doi 10.1016 / j.meegid.2008.06.003
11. Coetzee M, Hunt R H, Wilkerson R, Torre A D, Coulibaly M B, Besansky N J. *Anopheles coluzzii* and *Anopheles amharicus*, new members of the *Anopheles gambiae* complex. *Zootaxa*. 2013; 3619 (3): 246–74.
12. Biodiversité du paludisme dans le monde. 2004 Edition John Libbey Eurotext, Paris
13. Doumbo O. Epidémiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquino-résistance. Essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles. Thèse de Doctorat Science biologiques (Parasitologie Pathologie, Ecologie), Montpellier 2 ; 1992.
14. Bernabeu M, Gomez-Perez GP, Sissoko S, Niambélé MB, Haibala AA, Sanz A, et al. *Plasmodium vivax* malaria in Mali: a study from three different regions. *Malar J*. 2012; 11:405.
15. Niangaly A, Gunalan K, Ouattara A, Coulibaly D, Matthew A, Travassos M A, et al. *Plasmodium vivax* Infections over 3 Years in Duffy Blood Group Negative Malians in Bandiagara, Mali. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 97(3):744-752. doi: 10.4269/ajtmh.17-0254
16. Doumbo O, Ouattara N I, Koita O, Maharou A, Touré Y, Traoré SF et al. Approche éco-géographique du paludisme en milieu urbain : ville de Bamako au Mali. *Ecol. Hum*. 1989; 8(3):3-15
17. Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK. The pathogenic basis of malaria. *Nature*. 2002;415:673–679. doi:10.1038/415673a
18. Beeson JG, Brown GV. Pathogenesis of *Plasmodium falciparum* malaria: the roles of parasite adhesion and antigenic variation. *Cell Mol Life Sci*. 2002;59:258–271

19. Chang K-H, Stevenson MM Malarial anaemia: mechanisms and implications of insufficient erythropoiesis during blood-stage malaria. *Int J Parasitol.* 2004;34:1501–1516. doi:10.1016/j.ijpara.2004.10.008
20. Leech JH, Barnwell JW, Miller LH, Howard RJ. Identification of a strain-specific malarial antigen exposed on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Exp Med.* 1984;159:1567–1575
21. Cheng Q, Cloonan N, Fischer, Thompson J, Waine G, Lanzer M, Saul A. *stevor* and *rif* are *Plasmodium falciparum* multicopy gene families which potentially encode variant antigens. *Mol Biochem Parasitol.* 1998;97:161–176
22. Kyes SA, Rowe JA, Kriek N, Newbold CI. *Rifins*: a second family of clonally variant proteins expressed on the surface of red cells infected with *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:9333–9338
23. Fernandez V, Hommel M, Chen Q, Hagblom P, Wahlgren M. Small, clonally variant antigens expressed on the surface of the *Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte are encoded by the *rif* gene family and are the target of human immune responses. *J Exp Med.* 1999;190:1393–1404
24. Kaviratne M, Khan SM, Jarra W, Preiser PR. Small variant STEVOR antigen is uniquely located within Maurer's clefts in *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells. *Eukaryot Cell.* 2002;1:926–935
25. Blythe JE, Yan Yam X, Kuss C. *Plasmodium falciparum* STEVOR proteins are highly expressed in patient isolates and located in the surface membranes of infected red blood cells and the apical tips of merozoites. *Infect Immun.* 2008; 76: 3329–3336. doi:10.1128/IAI.01460-07
26. Niang M, Yam XY, Preiser PR. The *Plasmodium falciparum* STEVOR multigene family mediates antigenic variation of the infected erythrocyte. *PLoS Pathog.* 2009; 5:e1000307. doi: 10.1371/journal.ppat.1000307

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

27. Winter G, Kawai S, Haeggström M, Kaneko O, von Euler A, Kawazu S et al. SURFIN is a polymorphic antigen expressed on Plasmodium falciparum merozoites and infected erythrocytes. *J Exp Med.* 2005; 201:1853–1863. doi:10.1084/jem.20041392
28. Lavazec C, Sanyal S, Templeton TJ. Hypervariability within the Rifin, Stevor and Pfmc-2TM superfamilies in Plasmodium falciparum. *Nucleic Acids Res.* 2006; 34:6696–6707. doi:10.1093/nar/gkl942
29. Sam-Yellowe TY, Florens L, Johnson JR, Wang T, Drazba A J, Karine G. et al. A Plasmodium gene family encoding Maurer's cleft membrane proteins: structural properties and expression profiling. *Genome Res.* 2004;14:1052–1059
30. Winograd E, Sherman IW. Malaria infection induces a conformational change in erythrocyte band 3 protein. *Mol Biochem Parasitol.* 2004; 138: 83–87. doi:10.1016/j.molbiopara.2004.07.008
Surface antigens of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes 3649 1 3
31. Sherman IW, Crandall IE, Guthrie N, Land KM. The sticky secrets of sequestration. *Parasitol Today (Regul Ed).* 1995; 11:378–384
32. MacPherson GG, Warrell MJ, White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA. Human cerebral malaria. A quantitative ultrastructural analysis of parasitized erythrocyte sequestration. *Am J Pathol.* 1985; 119:385–401
33. Udeinya IJ, Schmidt JA, Aikawa M, Miller LH, Green I. Falciparum malaria-infected erythrocytes specifically bind to cultured human endothelial cells. 1981; *Science* 213:555–557
34. Looareesuwan S, Merry AH, Phillips R, Pleehachinda R, Wattanagoon Y, Ho M, et al. Reduced erythrocyte survival following clearance of malarial parasitaemia in Thai patients. *Br J Haematol.* 1987;67:473–478
35. Langreth SG, Peterson E. Pathogenicity, stability, and immunogenicity of a knobless clone of Plasmodium falciparum in Colombian owl monkeys. *Infect Immun.* 1985;47:760–766
36. Pye D, O'Brien CM, Franchina P, Monger C, Anders RF. Plasmodium falciparum infection of splenectomized and intact Guyanan Saimiri monkeys. *J Parasitol.* 1994;80:558–562

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

37. Aikawa M (1988) Human cerebral malaria. *Am J Trop Med Hyg* 39:3–10
38. Pongponratn E, Riganti M, Punpoowong B, Aikawa M .Microvascular sequestration of parasitized erythrocytes in human falciparum malaria: a pathological study. *Am J Trop Med Hyg.*1991;44:168–175
39. Beeson JG, Amin N, Kanjala M, Rogerson SJ. Selective accumulation of mature asexual stages of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in the placenta. *Infect Immun.*2002;70:5412–5415
40. Walter PR, Garin Y, Blot P .Placental pathologic changes in malaria. A histologic and ultrastructural study. *Am J Pathol.*1982;109:330–342
41. Trager W, Rudzinska MA, Bradbury PC. The fine structure of *Plasmodium falciparum* and its host erythrocytes in natural malarial infections in man. *Bull World Health Organ.*1966;35:883–885
42. Kilejian A. Characterization of a protein correlated with the production of knob-like protrusions on membranes of erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA.*1979;76:4650–4653
43. Gruenberg J, Allred DR, Sherman IW. Scanning electron microscope-analysis of the protrusions (knobs) present on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Cell Biol.*1983;97:795–802
44. Pologé LG, Pavlovec A, Shio H, Ravetch JV. Primary structure and subcellular localization of the knob-associated histidine-rich protein of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA.*1987;84:7139–7143
45. Culvenor JG, Langford CJ, Crewther PE, Saint RB, Coppel RL, Kemp DJ et al. *Plasmodium falciparum*: identification and localization of a knob protein antigen expressed by a cDNA clone. *Exp Parasitol.*1987;63:58–67

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

46. Hadley TJ, Leech JH, Green TJ, Daniel WA, Wahlgren M, Miller LH, et al. A comparison of knobby (K+) and knobless (K-) parasites from two strains of Plasmodium falciparum. Mol Biochem Parasitol.1983;9:271–278
47. Leech JH, Barnwell JW, Aikawa M, Miller LH, Howard RJ. Plasmodium falciparum malaria: association of knobs on the surface of infected erythrocytes with a histidine-rich protein and the erythrocyte skeleton. J Cell Biol.1984; 98:1256–1264
48. Pasloske BL, Baruch DI, Van Schravendijk MR, Handunnetti SM, Aikawa M, Fujioka H, et al. Cloning and characterization of a Plasmodium falciparum gene encoding a novel high-molecular weight host membrane-associated protein, PfEMP3. Mol Biochem Parasitol.1993;59:59–72
49. Coppel RL, Culvenor JG, Bianco AE, Crewther PE, Stahl HD, Brown GV et al. Variable antigen associated with the surface of erythrocytes infected with mature stages of Plasmodium falciparum. Mol Biochem Parasitol.1986;20:265–277
50. Howard RJ, Barnwell JW, Rock EP, Neequaye J, Ofori-Adjei D, Maloy WL et al. Two approximately 300 kilodalton Plasmodium falciparum proteins at the surface membrane of infected erythrocytes. Mol Biochem Parasitol.1988;27:207–223
51. Kilejian A, Rashid MA, Parra M, Yang YF. Sequence of the knob protein of Plasmodium falciparum recognized by a monoclonal antibody. Mol Biochem Parasitol.1991;48:231–233
52. Pei X, An X, Guo X, Tarnawski M, Coppel R, Mohandas N. Structural and functional studies of interaction between Plasmodium falciparum knob-associated histidine-rich protein (KAHRP) and erythrocyte spectrin. J Biol Chem.2005;280:31166–31171. doi:10.1074/jbc.M505298200
53. Deitsch KW, Wellems TE. Membrane modifications in erythrocytes parasitized by Plasmodium falciparum. Mol Biochem Parasitol.1996; 76:1–10
54. Glenister FK, Coppel RL, Cowman AF, Mohandas N, Cooke BM .Contribution of parasite proteins to altered mechanical properties of malaria-infected red blood cells. Blood.2002; 99:1060–1063

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

55. Baruch DI, Pasloske BL, Singh HB, Bi X, Ma XC, Feldman M, et al. Cloning the *P. falciparum* gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes. *Cell*.1995;82:77–87
56. Cooke BM, Glenister FK, Mohandas N, Coppel RL. Assignment of functional roles to parasite proteins in malaria infected red blood cells by competitive flow-based adhesion assay. *Br J Haematol*.2002;117:203–211
57. Crabb BS, Cooke BM, Reeder JC, Waller RF, Caruana SR, Davern KM et al .Targeted gene disruption shows that knobs enable malaria-infected red cells to cytoadhere under physiological shear stress. *Cell*.1997;89:287–296
58. Sherman IW, Eda S, Winograd E.Cytoadherence and sequestration in *Plasmodium falciparum*: defining the ties that bind. *Microbes Infect*.2003;5:897–909
59. Oquendo P, Hundt E, Lawler J, Seed B .CD36 directly mediates cytoadherence of *Plasmodium falciparum* parasitized erythrocytes. *Cell*.1989;58:95–101
60. Barnwell JW, Asch AS, Nachman RL, M Yamaya, M Aikawa, and P Ingravallo .A human 88-kD membrane glycoprotein (CD36) functions in vitro as a receptor for a cytoadherence ligand on *Plasmodium falciparum*- infected erythrocytes. *J Clin Invest*.1989;84:765–772.doi:10.1172/JCI114234
61. Berendt AR, Simmons DL, Tansey J, Newbold CI, Marsh K. Intercellular adhesion molecule-1 is an endothelial cell adhesion receptor for *Plasmodium falciparum*. *Nature*.1989; 341:57–59. doi:10.1038/341057a0
62. Baruch DI, Ma XC, Singh HB, Bi X, Pasloske BL, Howard RJ. Identification of a region of PfEMP1 that mediates adherence of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes to CD36: conserved function with variant sequence. *Blood*.1997;90: 3766–3775.
63. Smith JD, Craig AG, Kriek N, Hudson-Taylor D, Kyes S, Fagen T et al. Identification of a *Plasmodium falciparum* intercellular adhesion molecule-1 binding domain: a parasite adhesion trait implicated in cerebral malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*.2000; 97:1766–1771. doi:10.1073/pnas.040545897

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

64. Reeder JC, Cowman AF, Davern KM, Beeson JG, Thompson JK, Rogerson SJ et al. The adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A is mediated by P. falciparum erythrocyte membrane protein 1. Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96(9):5198–5202. Doi : 10.1073/pnas.96.9.5198
65. Buffet PA, Gamain B, Scheidig C, Baruch D, Smith JD, Hernandez-Rivas R . Plasmodium falciparum domain mediating adhesion to chondroitin sulfate A: a receptor for human placental infection. Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96:12743–12748
66. Rowe JA, Moulds JM, Newbold CI, Miller LHP. Falciparum resetting mediated by a parasite-variant erythrocyte membrane protein and complement receptor 1. Nature. 1997; 388:292–295. doi:10.1038/40888
67. Chen Q, Fernandez V, Sundström A, Schlichtherle M, Datta S, Hagblom P et al. Developmental selection of var gene expression in Plasmodium falciparum. Nature. 1998; 394:392-395. doi:10.1038/28660 3650
68. Ockenhouse CF, Tegoshi T, Maeno Y, Benjamin C, Ho M, Kan KE,et al . Human vascular endothelial cell adhesion receptors for Plasmodium falciparum- infected erythrocytes: roles for endothelial leukocyte adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1. J Exp Med. 1992; 176:1183–1189
69. McCormick CJ, Craig A, Roberts D, C I Newbold, and A R Berendt. Intercellular adhesion molecule-1 and CD36 synergize to mediate adherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to cultured human microvascular endothelial cells. J Clin Invest. 1997; 100:2521–2529. doi:10.1172/JCI119794
70. Rowe JA, Claessens A, Corrigan RA, Arman M. Adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to human cells: molecular mechanisms and therapeutic implications. Expert Rev Mol Med. 2009; 11:e16. doi:10.1017/S1462399409001082

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

71. Beeson JG, Brown GV, Molyneux ME, Chisale Mhango, Fraction Dzinjalama, and Stephen J. Rogerson. (Plasmodium falciparum isolates from infected pregnant women and children are associated with distinct adhesive and antigenic properties. *J Infect Dis.* 1999; 180:464–472. doi:10.1086/314899
72. Beeson JG, Rogerson SJ, Elliott SR, Duffy MF. Targets of protective antibodies to malaria during pregnancy. *J Infect Dis.* 2005; 192:1647–1650. doi:10.1086/496895
73. Beeson JG, Duffy PE. The immunology and pathogenesis of malaria during pregnancy. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2005; 297:187–227
74. Rogerson SJ, Chaiyaroj SC, Ng K, , Reeder JC, Brown GV. Chondroitin sulfate A is a cell surface receptor for Plasmodium falciparum infected erythrocytes. *J Exp Med.* 1995; 182:15–20
75. Fried M, Duffy PE. Adherence of Plasmodium falciparum to chondroitin sulfate A in the human placenta. *Science.* 1996; 272:1502–1504
76. Beeson JG, Rogerson SJ, Brown GV. Evaluating specific adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to immobilised hyaluronic acid with comparison to binding of mammalian cells. *Int J Parasitol.* 2002; 32:1245–1252
77. Beeson JG, Rogerson SJ, Cooke BM, Reeder JC, Chai W, Lawson AM et al. Adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to hyaluronic acid in placental malaria. *Nat Med.* 2000; 6:86–90. doi:10.1038/71582
78. Beeson JG, Brown GV. Plasmodium falciparum-infected erythrocytes demonstrate dual specificity for adhesion to hyaluronic acid and chondroitin sulfate A and have distinct adhesive properties. *J Infect Dis.* 2004; 189:169–179. doi:10.1086/380975
79. Barfod L, Dalgaard MB, Pleman ST, Ofori MF, Pleass RJ, Hviid L. Evasion of immunity to Plasmodium falciparum malaria by IgM masking of protective IgG epitopes in infected erythrocyte surface exposed PfEMP1. *Proc Natl Acad Sci.* 2011; 108:12485–12490. doi:10.1073/pnas.1103708108

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

80. Rowe JA, Shafi J, Kai OK, Marsh K, Raza A. Nonimmune IgM, but not IgG binds to the surface of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes and correlates with rosetting and severe malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 66:692–699
81. Creasey AM, Staalsoe T, Raza A, Arnot DE, Rowe JA. Nonspecific immunoglobulin M binding and chondroitin sulfate A binding are linked phenotypes of Plasmodium falciparum isolates implicated in malaria during pregnancy. *Infect Immun.* 2003; 71:4767-4771.
82. Flick K, Scholander C, Chen Q, Fernandez V, Pouvelle B, Gysin J. Role of nonimmune IgG bound to PfEMP1 in placental malaria. *Science.* 2001; 293:2098–2100.
83. Gay F, Zougbedé S, N'Dilimabaka N, Rebollo A, Mazier D, Moreno A. Cerebral malaria: what is known and what is on research. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168:239-56.
84. Rasti N, Wahlgren M, Chen Q. Molecular aspects of malaria pathogenesis. *Immunol Med Microbiol.* 2004; 41:9-26.
85. [Martin Danis and Jean Mouchet, Paludisme d'importation tardif a Plasmodium falciparum de l'adulte. *Medecine Tropicale* 66 (2006) pp. 310-312].
86. World Health Organization, Severe and complicated malaria. *Trans R SOC Trop Med Hyg.* 2000 ; 94 :1-90.
87. Organisation mondiale de la Santé. Vade-mecum pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué. Genève; 1991.
88. Fitch CD. Infections with Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax in the owl monkey—model systems for basic biological and chemotherapeutic studies. *Proc Helminth. Soc. Washingtton.* 1972; 39:265-27.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

89. Hatton C S R, Peto T E A, Bunch C, Pasvol G. Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet*. 1986; 1:411-13.
90. Neftel KA, Woodtly W, Schmid M. Amodiaquine induced agranulocytosis and liver damage. *Brit Med J*. 1986; 292:721-23.
91. Médecine Tropicale Lavoisier., 6e Edidtion .Brigite Peyrot 2012.
92. China cooperative research group On Qinghaosu and its derivatives as antimalarials, Chemical studies on Qinghaosu (Artemisinin). *J Traditional Chin Med*. 1982; 2:3-8.
93. Klayman D. Qinghaosu (Artemisinin) an antimalarial drug from China, *Science*.1985; 228:1049-55.
94. De Vriez P J and Dien T K. Clinical pharmacology and therapeutic potential of
a. Artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. *Drugs*. 1996; 52: 818-36.
95. Mordi M N, Mansor S M, Navaratman V, Wernsdorfer WH. Single dose pharmacokinetics of oral Artemether in healthy Malaysian volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1997; 43: 363-65.
96. Cumming J N, Ploypradith P, Posner GH. Antimalarial activity of artemisinin (Qinghaosu) and related trioxanes: Mechanisms of action, *Adv Pharmacol*.1997; 37:235-97.
97. Brossi A, Venugopalan B, Dominguez Gerpe L, Yeh HJ, Flippen-Anderson JL, Buchs P et al. Artemether, a new antimalarial drug: Synthesis and antimalarial properties. *J Med Chem*. 1998; 31:645-50.
98. Meshnick Sr. Artemisinin antimalarials: mechanisms of action and resistance.
a. *Medecine Tropicale*. 1998; 58:13-17.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

99. Krunghai Sr and Yuthavong Y. The Antimalarial action on Plasmodium falciparum of Qinghaosu and artesunate in combination with agents which modulate oxidant stress. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987; 81:710-14
100. World Health Organization. *Les Combinaisons Therapeutiques Antipaludiques*, Geneve, 2001
101. World Health Organization: *Guidelines for the treatment of malaria* Third edition, 2015.
102. Marafa F, Salzmann J R, Ensom M H H. Atovaquone-Proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. *Annals of Pharmacotherapy.* 2003; 37:1266-75.
103. Looareesuwan S, Viravan C, Webster HK, Kyle DE, Hutchinson DB, Canfield CJ. Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am j Trop Med and Hyg.* 1996; 54:62-66.
104. World Health Organization. *Guidelines for the treatment of malaria.* Third edition Geneva April 2015
105. Ministère de santé et de l'hygiène publique. *Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2013-2017*
106. Ministère de la santé de l'hygiène publique du Mali : *Programme National de Lutte contre le paludisme. Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2013-2017*
107. Ministère de la santé de l'hygiène publique du Mali : *Programme National de Lutte contre le paludisme, Rapport 2017*
108. Ministère de santé et de l'hygiène publique. *Directives nationales pour la prise en charge des cas de paludisme au Mali, 2016*
109. Ministère de la santé de l'hygiène publique du Mali : *Programme National de Lutte contre le paludisme. Prise en charge du paludisme dans les structures sanitaire Janvier 2014* [nouveau 109]..
110. Lyke KE, Dicko A, Kone A, Coulibaly D, Guindo A, Cissoko Y, et al; Incidence of severe Plasmodium falciparum malaria as a primary end point for vaccine efficacy trials in Bandiagara, Mali. *Vaccine.* 2004 ; 22(23-24):3169-3174
111. Thera MA, Doumbo OK, Coulibaly D, Laurens MB, Ouattara A, Kone AK et al. A field trial to assess a blood-stage malaria vaccine. *N Engl J Med.* 2011 ; 365(11):1004-13.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

112. Thera MA, Doumbo OK, Coulibaly D, Laurens MB, Kone AK, Guindo AB et al. Safety and immunogenicity of an AMA1, malaria vaccine in Malian children: results of a phase 1 randomized controlled trial. PLoS One. 2010 Feb 4;5(2):e9041
113. Greenwood BM, Fidock DA, Kyle E, Kappe S H, Alonso L, Collins F H et al. Malaria: Progress, perils, and prospects for eradication. J Clin Invest. 2008; 118(4):1266-76.
114. World Health Organization. World Malaria Report 2018. Geneva; 2018.
115. Griffin JT, Ferguson NM, Ghani AC. Estimates of the changing age-burden of Plasmodium falciparum malaria disease in sub-Saharan Africa. Nat Commun. 2014; 5:3136
116. Nankabirwa J, Brooker SJ, Clarke S E, Fernando D, Gitonga C W, Schellenberg D, Greenwood B. Malaria in school-age children in Africa: an increasingly important challenge. Trop Med Int Health. 2014; 19(11):1294-309.
117. Touré M, Sanogo D, Dembele S, Diawara SI, Oppfeldt K, Schiøler KL et al. Seasonality and shift in age-specific malaria prevalence and incidence in Binko and Carrière villages close to the lake in Selingué, Mali. Malar J. 2016;15:219.
118. Doumbia A. Etude épidémiologique et clinique paludisme grave et compliqués chez les enfants de 6 à 15 ans dans le service des urgences pédiatrique du CHU Gabriel Touré. Bamako, thèse de médecine, 2012. 12M104.
119. Dembélé R. Morbidité et mortalité pédiatriques du paludisme grave et compliqué à l'hôpital du Mali, Bamako, thèse de médecine 2018;18M121
120. Karembe C. Fréquence et létalité du paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie de l'hôpital de Sikasso. Bamako, thèse de médecine, 2014. 14M11

10. Annexes (copie du CRF)

FICHE SIGNALETIQUE

Nom complet: Aïchatou Abèbi DIAWARA **Nationalité:** Malienne

Année académique: 2018-2019

Secteur d'intérêt: Parasitologie, Epidémiologie, Santé Publique

Date de soutenance : 27 mai 2019

Directeur de thèse: Pr Mahamadou A THERA

Titre: Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants à Bamako, Bandiagara et de Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Secteur Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine

Résumé

Une diminution de l'incidence du paludisme consécutive à la mise en œuvre de stratégies de contrôle telles que l'utilisation de ACT, de MILD, du traitement préventif intermittent pendant la grossesse et du traitement préventif intermittent chez les nourrissons et de la chimioprévention du paludisme saisonnier a été observée dans certaines régions d'Afrique. En outre, une étude récente a montré que les enfants plus âgés étaient plus susceptibles au paludisme après le renforcement des stratégies de contrôle. Ces changements pourraient également être accompagnés par une modification des caractéristiques cliniques du paludisme grave (SM).

Pour tester notre hypothèse, nous avons comparé la distribution des phénotypes cliniques du paludisme grave dans le contexte de mise à échelle des stratégies de lutte. Nous avons mis à profit une étude sur le paludisme grave menées de 2014 à 2018 à Bandiagara, dans le service de pédiatrie de l'hôpital du Mali de Bamako et à Sikasso pour déterminer la distribution des phénotypes cliniques du paludisme grave.

L'analyse préliminaire des données recueillies après la mise à l'échelle des stratégies de contrôle a montré que parmi 79 cas de paludisme grave, le phénotype clinique de l'anémie paludéenne prédominante (48,1%) prédominait, tandis que la fréquence de neuropaludisme était de 35,4% et 16,5% des cas avaient un phénotype clinique mixte. Avant la mise à échelle des stratégies de contrôle, la part des formes neurologiques dans le paludisme grave était supérieure à 50%.

La mise à échelle des stratégies de lutte aurait aussi un impact sur l'expression clinique du paludisme grave.

Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte

Full Name: Aïchatou Abèbi DIAWARA **Nationality:** Malian

Academic year: 2018-2019

Area of interest: Parasitology, Epidemiology, Public health

Submitted to: Library of the Faculty of Medicine and dentistry

Defense date: 27 May 2019

Mentor: Pr. Mahamadou A THERA

Abstract

A decrease in the incidence of malaria following the implementation of control strategies such as the use of ACTs, LLINs, intermittent preventive treatment during pregnancy and intermittent preventive treatment in infants and seasonal malaria chemoprevention has been observed in parts of Africa. In addition, recent studies showed that older children are more susceptible to malaria after strengthening control strategies. These changes may also be accompanied by a change in the clinical features of severe malaria.

To test our hypothesis, we compared the distribution of clinical phenotypes of severe malaria in the context of scaling up control strategies.

We used from a severe malaria case control study conducted from 2014 to 2018 in Bandiagara, in the pediatric ward of the Hôpital du Mali in and Sikasso to determine the distribution of clinical phenotypes of severe malaria.

Seventy-nine (79) severe malaria cases have been enrolled. The predominant clinical phenotype of malarial was severe anemia (48.1%), while the frequency of cerebral malaria was 35.4% and mixed clinical phenotype represented 16.5%. Before scaling up control strategies, the proportion of neurological forms in severe malaria was greater than 50%.

Scaling up control strategies would also have an impact on the clinical expression of severe malaria.

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'ÊTRE SUPRÊME d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis à l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Je le jure!