

Ministère des enseignements
secondaire, supérieur, et de la
recherche scientifique

-----=O=-----

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi

-----=O=-----

Université du Mali

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie.

Année 1998

Thèse N°/ 574 /

TITRE

**Epidémiologie clinique du paludisme dans la ville de Bandiagara
et niveau de sensibilité de *P.falciparum* à la chloroquine**

Thèse

Présentée et soutenue publiquement le Samedi 30 / 05/1998 devant la Faculté
de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Par **Drissa Coulibaly**

Pour obtenir le grade de Docteur en médecine (DIPLOME D'ETAT)

Examinateurs :

Président de jury : Professeur Yeya T. Touré

Membres : Professeur Anatole Tounkara
Docteur Amagana Dolo

Directeur de thèse : Professeur Ogobara K Doumbo

*Ce travail a été financé dans le cadre du PRLAP dans la région de Mopti :
GTZ et NIH*

FACULTE DE MEDECINE ,DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 1997--1998

ADMINISTRATION

DOYEN :**MOUSSA TRAORE** - PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR: **AROUNA KEITA** - MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

2^{ème} ASSESSEUR : **ALHOUSSEYNI AG MOHAMED** - MAITRE DE CONFERENCE AGREGE

SECRETAIRE PRINCIPAL: **BAKARY CISSE** - MAITRE DE CONFERENCE

ECONOME: **MAMADOU DIANE** CONTROLEUR DES FINANCES

LES PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Aliou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Ortho-Traumato.Sécourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L.TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Mohamed TOURE	Pédiatrie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine Interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-Enrérologie

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

D.E.R.CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. **PROFESSEURS**

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Ortho-Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie

2. **MAITRES DE CONFERENCES AGREGES**

Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale
Mr Abdel Kader TRAORE Dit DIOP	Chirurgie Générale
Mr Alhousséini Ag MOHAMED	O.R.L. Chef de DER

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mme SY Aissata SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif Diakité	Gynéco-Obstétrique

4. ASSISTANTS CHEF DE CLINIQUE

Mr Mamadou L. DIOMBANA	Stomatologie
Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mme DIALLO Fatimata.S. DIABATE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesth.-Réanimation
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Générale
Mr Sékou SIDIBE	Ortho.Traumatologie
Mr Abdoulaye K.DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Tiéman COULIBALY	Ortho.Traumatologie
Mme TRAORE J.THOMAS	Ophtalmologie
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie & Chirurgie Générale

5. ASSISTANTS

Mr Ibrahim ALWATA	Ortho.Traumatologie
Mr Sadio YENA	Chirurgie Générale

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO	Chimie Générale & Minérale
Mr Bréhima KOUMARE	Bactériologie-Virologie
Mr Siné BAYO	Anatomie-Path.Histoembryologie
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie analytique
Mr Yéya T.TOURE	Biologie
Mr Amadou DIALLO	Biologie Chef de D.E.R.
Mr Moussa HARAMA	Chimie Organique

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ogobara DOUMBO	Parasitologie
Mr Anatole TOUNKARA	Immunologie

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yénimégué A.DEMBELE	Chimie Organique
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique
Mr Bakary M.CISSE	Biochimie
Mr Abdrahamane S.MAIGA	Parasitologie
Mr Adama DIARRA	Physiologie

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Mahamadou CISSE	Biologie
Mr Sekou F.M.TRAORE	Entomologie médicale
Mr Abdoulaye DABO	Malacologie, Biologie Animale
Mr N'yenigue Simon KOITA	Chimie organique
Mr Abdrahamane TOUNKARA	Biochimie
Mr Flabou BOUGOUDOGO	Bactériologie
Mr Amadou TOURE	Histoembryologie
Mr Ibrahim I.MAIGA	Bactériologie
Mr Benoît KOUMARE	Chimie Analytique

D.E.R.DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne.
Mr Mamadou K. TOURE	Cardiologie
Mr Mahamane MAIGA	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie, Chef de DER
Mr Moussa TRAORE	Neurologie
Mr Issa TRAORE	Radiologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Bah KEITA	Pneumo-Phtysiologie
Mr Boubacar DIALLO	Cardiologie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Somita KEITA	Dermato-Leprologie
Mr Hamar A. TRAORE	Médecine Interne

3. ASSISTANTS CHEFS DE CLINIQUE

Mr Abdel Kader TRAORE	Med.Interne
Mr Moussa Y.MAIGA	Gastroenterologie
Mr Bou DIAKITE	Psychiatrie
Mr Bougouzié SANOGO	Gastroenterologie
Mr Mamady KANE	Radiologie
Mr Saharé FONGORO	Néphrologie
Mr Bakoroba COULIBALY	Psychiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Médecine Interne
Mme Tatiana KEITA	Pédiatrie

3. ASSISTANTS

Mr Adama D.KEITA	Radiologie
------------------	------------

D E R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1.PROFESSEURS

Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
--------------------------	-------------

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Arouna KEITA	Matière Médicale (Chef de D.E.R.)
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie-Chimique.

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie
-------------------	---------------

4. MAITRE ASSISTANT

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Ababacar I.MAIGA	Toxicologie

D.E.R. DE SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sidi Yaya SIMAGA

Santé Publique (chef D.E.R.)

2. MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Moussa A.MAIGA

Santé Publique

3. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Yanick JAFFRE

Anthropologie

Mr Sanoussi KONATE

Santé Publique

4. MAITRES ASSISTANTS

Mr Bocar G.TOURE

Santé Publique

5. ASSISTANT

Mr Massambou SACKO

Santé Publique

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr Mamadou KONE

Physiologie

Mr Kaourou DOUCOURE

Biologie

Mr N'Golo DIARRA

Botanique

Mr Bouba DIARRA

Bactériologie

Mr Salikou SANOGO

Physique

Mr Bakary I.SACKO

Biochimie

Mr Sidiki DIABATE

Bibliographie

Mr Boubacar KANTE

Galénique

Mr Souléymanne GUINDO

Gestion

Mme DEMBELE Sira DIARRA

Mathématiques

Mr Modibo DIARRA

Nutrition

Mme MAIGA Fatoumata SOKONA

Hygiène du Milieu

Mr Nyamanto DIARRA

Mathématiques

Mr Moussa I.DIARRA

Biophysique

Mr Mamadou Bocary DIARRA

Cardiologie

Mme SIDIBE Aissata TRAORE

Endocrinologie

Mr Siaka SIDIBE

Médecine Nucléaire

PERSONNEL D'ENCADREMENT (STAGES & TP)

Docteur Antoine NIANTAO	H.G.T.
Docteur Kassim SANOGO	H.G.T.
Docteur Chompere KONE	I.N.R.S.P.
Docteur Almahdy DICKO	P.M.I.SOGONINKO
Docteur Mohamed TRAORE	KATI
Docteur N'DIAYE F. N'DIAYE	IOTA
Docteur Hamidou B.SACKO	HGT

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr A.E.YAPO	Biochimie
Pr M.L.SOW	Médecine légale
Pr D. BA	Bromatologie
Pr M.BADIANE	Pharmacie-chimique
Pr B.FAYE	Pharmacodynamie
Pr Eric PICHARD	Pathologie infectieuse
Dr G.FARNARIER	Physiologie

DEDICACE ET REMERCIEMENTS

Louange à DIEU TOUT PUISSANT et miséricordieux.

A mes **grand-parents** *In Memorium* en souvenir de votre amour, bien que absents de mon regard, je ne saurai vous oublier. Puisse Dieu vous accorder sa paix éternelle.

A mon père **Notégué dit Bakary Coulibaly**

Tu m'as suivi pas à pas avec beaucoup d'intérêt toute ma vie scolaire. Tu as consentis d'inlassables efforts, de lourds sacrifices sans oublier tes conseils à ma cause. Tes encouragements m'ont permis d'atteindre ce résultat. Ce travail est le modeste témoignage de toute mon affection et mon profond respect. Que Dieu te garde aussi longtemps parmi nous. A men

A mes mères **Djénéba Coulibaly et Mariam Samaké**

Vous qui êtes toujours hantées par le souci de bien faire, vous qui avez été à mes côtés dans toutes épreuves, votre acharnement et votre détermination à faire de nous des modèles de bonne éducation est plus jamais pour nous un modèle. Puisse ce modeste travail vous donner un début de satisfaction de vos vœux les plus sincères .

A mes frères et sœurs Mamadou, Salimata, Aminata, Awa, Boureima, Barakissa, Abdoul, Kadia Seydou, Adiaratou, Hamidou, Oumar, Harouna, Korotoumou courage et détermination n' a t-on pas dit que la vie est un combat ? . Le chemin à parcourir est long et plein d'entraves, je vous souhaite beaucoup de succès dans vos entreprises. Que l'esprit de cohésion nous amène toujours.

A feu Dr **Yacouba Diourté** tu as été pour moi un ami, un collaborateur et un frère. C'est avec un grand regret que j'ai appris ta disparition brutale le mercredi 18 mars 1998 à la suite d'accident de circulation. Mon cher Diourté l'esprit d'équipe qui t'aminait m'a fait garder de bons souvenirs de toi. Réposes en paix dans la grace de Dieu pour le repos éternel.

A ma **grand-mère maternelle** en souvenir des moments agréables passés ensemble les mots me manquent pour te remercier. Puisse ce travail soit le témoignage d'un amour qui ne faillira jamais.

A mes oncles, tantes paternels, maternels et familles

Toutes mes affections et remerciements . Ce travail est le vôtre.

A feu Kalilou Coulibaly

Cher père je n'ai pas de mot ce jour pour te dire merci. Homme vertueux, tu as été un modèle de courage, et de savoir faire. Quelle douleur pour moi de ne pas partager avec toi, cet instant fort émouvant de ma vie que le paradis te soit hospitalier.

A la famille feu Kalilou Coulibaly

Vous avez été d'un grand secours à un moment difficile de ma vie scolaire en consentant de lourds sacrifices pour faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Que ce travail couronne la juste récompense de vos efforts.

A tous mes cousines, cousins, nièces et neveux.

Mamadou Konotié Coulibaly, Niantigui dit Moctar Coulibaly, Seydou Coulibaly, Mamadou Coulibaly, Oumou Coulibaly, Kassim Coulibaly, Issa coulibaly, Yaya Tounkara, Mme Kabayoko Diaminatou Coulibaly, Mme Dembélé Mariam Coulibaly.

Je vous souhaite un avenir brillant.

A **Amadou Sanogo** et famille vous n'avez ménagé aucun effort pour ma réussite, je garderai toujours en mémoire vos sages conseils. Ce travail est le vôtre.

A Bougoussama Coulibaly et Famille à Sikasso

Je garde de vous de très bon souvenir. je ne saurai oublié votre soutien moral, matériel et surtout les sages conseils qui m'ont déjà beaucoup servi dans la vie. Vous serez récompensé à hauteur de mérite. Ce travail est le vôtre.

Au Professeur Amadou Diallo

Cher maître recevez l'expression de mes vifs et sincères remerciements et profond respect.

Au Dr Abdoulaye Dabo

Vos conseils, votre disponibilité vos qualités humaines votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple à suivre.

Trouvez ici mes remerciements les plus sincères.

Au Dr Ousmane Koita

Nous avons bénéficié de votre expérience. Vous nous avez initié à la biologie moléculaire. Nous avons beaucoup apprécié votre franche collaboration au sein de l'équipe du D.E.A.P. Votre modestie et votre assiduité dans le travail bien fait sont pour nous un idéal à suivre.

Au Dr Keita Aoua Dembélé

En ta qualité de mama ,tu m'as toujours compris , conseillé, encouragé et entouré d'affection .Tu as beaucoup contribué à la réussite ce travail.Vos documents ont été une aide précieuse. Recevez ici nos vifs remerciements.

Au Dr Daouda Minta.

Votre attachement à la réussite de ce travail, vos conseils, critiques et suggestions ont beaucoup contribué à l'amélioration de la qualité de ce travail. je vous remercie de tout mon coeur et vous êtes pour nous un maître à suivre.

A mes aînés Dr Seydou Doumbia , Dr Allasane Dicko, Dr Mahamadou Diakité, Dr Belco Poudiougou, Dr Mahamadou.S.Sissoko (Liberato), Dr Siona Traoré, Dr Mady Sissoko, Dr Koniba Keita , Mr Mouctar Diallo, Dr Maïmouma N'Diaye(Gogo), Dr Keita Fanta Traoré, Dr Bouréima Kouriba, Dr Youssouf Coulibaly, Dr Abdoulaye Touré, Dr Samba Diop, Dr Mahamadou Thera, Dr Kassoum Kayentao, Dr Issiaka Sagara , Dr Mounkeila Abdou, Dr Sory Diawara , Dr Lala Kassambara, Dr Zeinabou Yattara.

A monsieur Ousmane Touré.

Merci pour votre encadrement, la bonne collaboration et votre esprit d'équipe.

A mes collègues Hamadoun Guindo, Amed Ouattara, Moussa Konaré, Modibo Tall, Aldiouma Guindo. Je vous remercie très sincèrement pour votre bonne collaboration. Ce travail est le vôtre.

A mes cadets Ousmane Traoré, Awa Konaré , Mamadou Kodio, Moussa Sogoba, Doumbo Safiatou Niaré, Balla Niambélé, Sékou Touré, Lassine Sangaré, Abdoul Salam Keïta, Amadou Bah, Mouminata Katilé courage et plein succès.

Au laboratoire d'entomologie : Dr Cheick Traoré , Dr Madama Bouaré, Guimogo Dolo, Mangara Bagayogo, Nafomon Sogoba, Amadou Bah, Adama Daou, Souleymane Karambé, Oumou Niaré, Mamadou Coulibaly.

A Tous mes promotionnaires, à tous les enseignants, personnels administratifs et étudiants de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie je vous remercie.

Au Dr **Abdoulaye Djimé**, Pr **Dapa Diallo**, Dr **Chris Plowe**,
Dr **Thomas E Wellemes**

Vous avez été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail.
Chers maîtres merci pour Votre collaboration franche, fructueuse, Votre disponibilité et Votre amour pour le travail bien fait.

Au Pr **Yéya Touré** et au Dr **Richard Sakai** pour le soutien matériel et vos qualités humaines merci de Votre franche collaboration et Votre disponibilité.

Au Dr **Oumar Coulibaly** et famille à Niafunké vous avez été pour moi un grand frère exemplaire. Vous avez suivi de près nos études, en prodiguant conseils et encouragements nous vous remercions très sincèrement.

A **Facourou Sinaba** à Katibougou et famille

Vous n'avez ménagé aucun effort pour ma réussite depuis mon bas âge . Puisse ce travail soit le début du couronnement de vos effort.

A **Moussa Coulibaly** et famille

A **Tiéoura Coulibaly** et famille

A **Oumar Tounkara** et Famille

A monsieur **Lassine Sounkalo Togola** et famille.

A mes belles soeurs Aminata Keita, Safiatou Sidibé, Sokona Tangara,
Adiaratou Coulibaly.

A ma future épouse et à tous ceux qui nous sont chers amour, respect et considération.

Ce modeste travail est le témoignage de mon respect et de ma profonde gratitude.

Aux chauffeurs et manoeuvres du DEAP : Abdoulaye Djiguiba,
Mamadou Diarra, Abdoulaye Koné, Yacouba Dembélé, Baba Coulibaly, Ali Djiguiba, Zoumana Diakité, Samba Sidibé, Mamadou Keita, Moumine Diallo.
Merci pour votre collaboration.

A l'administration du DEAP Araba Maradou, Danzélé Coulibaly et famille,
Mme Coulibaly Assa, Amadou Arama.

Merci pour la franche collaboration. Votre esprit de responsabilité, vos conseils m'ont beaucoup inspiré au cours de mon séjour dans votre service.

Recevez mes vifs sentiments de reconnaissance les plus sincères.

A toutes les populations de Bandigara, de Mopti, de Sotuba, de Kalabancoro, Siracoro.

A toutes les personnes de bonne volonté de près ou de loin, qui ont contribué à la réussite de ce travail. Ceux qui ne sont pas cités dans ce travail qu'ils en soit remerciés.

A monsieur le **Directeur régional de la Santé de Mopti**. Nous vous remercions pour haute contribution à cette étude.

Au Dr **Daouda Konaté**, Dr **Jean Moctar Keita** et familles.

Aux personnels de l'ASACOKA à kalabancoro, Bakary Samaké chef de centre et famille, Mme Sangaré sage femme, Mme Diarra Djéneba Traoré, Djénéba Camara, Broulaye Traoré, Mamadou Diarra, Mariétou Keita, Mme Cissé, Lidy Diassana.

Mes sincères remerciements pour votre franche collaboration et votre hospitalité.

A tous les amis de la famille feu Kalilou Coulibaly.

A tous le personnel de l'ASACOSIME à Siracoro-Méguétana

A monsieur Cheick Touré à Sotuba et à tous les collaborateurs du DEAP.

A tous le personnel du CRMT de Bandiagara Dr Diakité et famille, Abdourahamane Coulibaly et famille, Moussa Tembely.

A monsieur Bouri Guindo et famille à Bandiagara.

A monsieur Ibrehima Ouologuem et famille.

A mes amis Dr Sounkalo Dao, Dr Mamoutou Diabaté, Dr Drissa Konaté, Mlle Doussouba Fofana dite Mama, Dr Charles François Sidibé,

à Mr Lamine Sissoko, Mlle Malado Sidibé, Fatoumata Coulibaly dite Fifi,

Sinaly Mallé, Dr Ouassa Berthé, Dr Fousseyni Haïdara, Aliou Dolo, Dr Drissa Coulibaly, Dr Kalifa Keita, Dr Almouner Talibo Maïga, Mlle Chantal Tankeu,

Dr Mahamane Koné, Mlle Diogossa Traoré, Dr Drissa Bagayogo,

Dr Abdoul Kadri Moussa Maïga, Mlle Aïssata Tall, Mlle Yadamion Dolo.

En souvenir des moments passés ensemble, ce travail est le fruit d'un effort collectif auquel vous avez contribué de loin ou de près. Recevez l'expression de mon attachement amical.

A tous les étudiants de FMPOS

A tous les enfants du monde je vous aime, je vous souhaite longue vie.

A toutes les victimes du paludisme, de la famine, de guerre et des autres catastrophes à tous ceux qui souffrent je partage vos peines.

A tous les peuples opprimés et orphélins.

A tous les peuples épris de paix et de Justice.

Qu'ALLAH LE TOUT PUISSANT nous protège et nous guide dans sa miséricorde. Amen !

AUX MEMBRES DU JURY

A notre président de jury

Professeur **Yeya Tiémoko Touré**, Professeur de Biologie à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie, Chef du Centre de Formation et de Recherche sur le Paludisme.

Cher maître, vous nous faites honneur de présider ce jury malgré vos multiples occupations. Nous avons été très séduit par votre amour et l'intérêt que vous accordez à notre formation, Nous avons beaucoup admiré vos qualités scientifiques et pédagogiques. Votre simplicité, votre disponibilité vont de vous un grand maître.

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury. Soyez assuré de notre reconnaissance.

Professeur Anatole Tounkara

Professeur agrégé d'immunologie.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger dans ce jury malgré vos multiples occupations. Nous avons acquis des connaissances au près de vous, chaque fois que l'occasion nous est offerte.

Vous demeurez pour nous un modèle de disponibilité, de dévouement.

Nous avons beaucoup tiré profit de votre collaboration scientifique avec le DEAP. Permettez nous de vous exprimer toute notre gratitude et notre reconnaissance.

Docteur Amagana DOLO Maître Assistant de Parasitologie

Nous avons beaucoup admiré vos qualités scientifiques et pédagogiques.

Votre simplicité, votre disponibilité et surtout votre souci constant pour notre formation, forcent notre admiration. Nous sommes honoré par votre présence dans ce jury de thèse. Permettez nous de vous exprimer cher maître toute notre gratitude et notre reconnaissance.

Professeur Ogobara K Doumbo

Maître de conférence agrégé de parasitologie et de mycologie, Médecin chef du Département d'Epidémiologie des Affections parasitaires, Directeur du Cours d'Epidémiologie pour cadres Supérieurs de la santé en Afrique.

Cher Maître, nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée en nous proposant ce travail. Votre assiduité, votre rigueur, vos qualités humaines de courtoisie et de sympathie font de vous un encadreur admiré des étudiants. Avec vous, j'ai parfait mon sens de patience et d'esprit d'équipe. Nous sommes très honoré d'être parmi Vos élève. Recevez par ce travail l'expression de mon admiration et de ma profonde gratitude.

Sommaire	Page
Chapitre I	
Introduction	
Chapitre II	1
Objectifs	3
Chapitre III Généralités	
3 Généralités sur le paludisme grave	4
4 Rappel sur la chimiosensibilité	8
Chapitre IV Malades et méthodes.	
1 Lieu d'étude	18
2 Période d'étude	20
3 Type d'étude	20
4 Echantillonnage	20
5 Techniques d'étude	20
6 Etude de la chimiosensibilité, de <i>P falciparum</i> à chloroquine et du prurit	30
6-1 Etude de la chloroquino-résistance	30
6-2 Etude du prurit	32
6-3 Etude des formes graves de paludisme	32
7 Organisation du travail	35
8 Gestion et analyse des données	37
9 Considérations éthiques	37
Chapitre V Résultats	
5-1 Résultats globaux	38
5-2 Résultats clinique et parasitologique	42
5-2-1 Accès palustres simples	42
5-2-2 Accès palustres graves	56
5-3 Evaluation thérapeutique	59
5-3-1 Accès palustres simples	59
5-3-1-1 Test <i>in vivo</i>	59
5-3-1-2 Test <i>in vitro</i>	62
5-3-2 Evaluation du protocole de traitement des cas graves de paludisme	63
5-4 Paludisme et hémoglobino- se	65
5-4-1 Accès palustre simples	65
5-4-2 Accès palustres graves	66
5-5 Etude de la relation HBC et paludisme grave	67
6 Etude du prurit	68
Chapitre VI Commentaires et discussion	69
Chapitre VII Recommandations et conclusion	74
Chapitre VIII Références bibliographiques	76

Liste des abréviations

ADN: Acide désoxyribonucléique.
AN : Acide nucléique.
ARN : Acide ribonucléique.
RCS : Réponse clinique satisfaisante.
CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.
CIVD : Coagulation intraveineuse disséminée.
CRMT : Centre Régional de Médecine Traditionnelle.
DDS : Diamino phénil sulfone.
DEAP : Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires.
D.H.F.R : Dihydrofolate réductase.
DPM : Densité parasitaire moyenne.
DNCT : Division National de la Cartographie et de la Topographie
DCTP : Désoxy Cytidine Triphosphate.
DTTP : Désoxy tymidine Triphosphate.
DATP : Désoxy Adénine Triphosphate.
DGTP : Désoxy Guanine Triphosphate.
DNTP : Désoxy Nucléotide Triphosphate.
EDTA : Ethylène Diamine Tétra-acétique.
ETP : Echec thérapeutique précoce.
ETT : Echec thérapeutique tardif.
EtBr : Bromure d'Ethidium.
FM : Frottis mince.
FMPOS : Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomalogie.
GE : Goutte épaisse.
GEP : Goutte épaisse positive
G6PD : Glucose 6 Phosphate Déshydrogénase
GPI : Glucosil phosphatidyl inositol.
GTZ : Agence de Coopération Technique Allemande.
Hb : Hémoglobine.
Hte: Hématocrite.
HbA : Hémoglobine A..
HbC : Hémoglobine C.
HGT : Hôpital Gabriel Touré.
H₂O : eau déionisée.
IDA : International Dispensary Association.
IL-1: Interleukine 1.
INRSP : Institut National de Recherche en Santé Publique.
Kb : Kilobase.

MRTC : Malaria Research and Training Center (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme).

Mgcl₂ : Chlorure de magnésium .

O.C.C.G.E : Organisation pour la Coopération et la Coordination de la lutte contre les Grandes Endémies.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

PBS : Phosphate Buffer Saline.

R1 : Résistance de type 1

R2 : Résistance de type R2

R3 : Résistance de type R3

TBE : Tris borate EDTA.

T.N.F : Tumor Necrosis Factor

TA : Tension Artérielle

UV : Ultra Violet

UMPP : Usine Malienne de Produits Pharmaceutiques.

NIH : National Institutes of Health.

PRLAP : Programme Régional de Lutte AntiPaludique.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

1 INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie hémolysante et fébrile due à la présence et au développement dans le sang humain d'un protozoaire du genre *Plasmodium* transmis à l'homme par la piqûre infectante de l'anophèle femelle. Trois cent à cinq cent millions de personnes souffrent de paludisme symptomatique par an en zone d'endémie. 1,2 à 2 millions d'enfants de moins de 5 ans meurent de complications de paludisme en Afrique au sud du Sahara par an (45). Les manifestations cliniques de cette protozoose représentent 20-30% des motifs de consultation et 10 % des hospitalisations en zone d'endémie (45). En Afrique subsaharienne le paludisme tue un enfant sur 20 avant l'âge de 5 ans. L'incidence des formes graves et compliquées est de 40 à 52 pour 1000 par an (45). Son coût direct et indirect est estimé à plus d'un milliard 800 millions \$ EU (45).

Au Mali, le paludisme occupe la première place dans les étiologies des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson (49,07% en milieu pédiatrique bamakois). Il occupe la 2^{ème} place (12,8%) dans les étiologies des syndromes fébriles en médecine interne à l'hôpital du Point G (30).

Le neuropaludisme représente 51,7 % des urgences pédiatriques (17).

Le paludisme demeure une étiologie majeure des anémies sévères observées chez la femme enceinte en zone tropicale (13, 21) et chez les enfants. Le taux de létalité dans le service de pédiatrie à l'HGT varie entre 16-25% (47, 50). Certains enfants porteurs d'hémoglobinopathies semblent être protégés contre cette forte morbidité et létalité du paludisme grave et compliqué: HBS, HBC (20, 29, 49). Si la protection de l'HBS contre les formes graves de paludisme est bien établie, peu de données existent sur paludisme grave et HBC. La fréquence du gène C a été trouvée plus élevée dans les ethnies dogons (5, 32).

Il se pose donc un problème urgent de prise en charge correcte des formes simples de paludisme pour éviter leur évolution vers la perniciosité. La réduction de la létalité hospitalière du paludisme grave et compliqué nécessite une prise en charge rapide et efficace, par une équipe bien entraînée.

Durant la saison de transmission 1997, le département d'épidémiologie des affections parasitaires a été saisi par le Directeur régional de la santé de Mopti sur le caractère épidémique et la gravité du paludisme dans les villes de Mopti et de Bandiagara, en juillet 1997. Il a aussi signalé son inquiétude devant la diffusion de rumeurs sur la non efficacité de la chloroquine dans cette région, pour la prise en charge du paludisme simple. Cela devenait

d'autant plus préoccupant que la région de Mopti dispose depuis 1994 d'un programme régional de lutte contre le paludisme financé par la GTZ.

Le but de notre étude était d'évaluer l'importance des différentes formes cliniques du paludisme (simple et compliqué) dans la ville de Bandiagara, l'efficacité des régimes thérapeutiques correspondants et le niveau de sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine.

Nous avons aussi recherché le lien entre le paludisme clinique et l'hémoglobinosé C dans la population dogon de la ville de Bandiagara.

CHAPITRE II

OBJECTIFS

2 OBJECTIFS

2-1 Objectifs généraux :

- Etudier l'importance des différentes formes cliniques du paludisme (simple et compliqué) dans la ville de Bandiagara, l'efficacité des régimes thérapeutiques correspondants et le niveau de sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine.
- Rechercher le lien entre le paludisme maladie et l'Hémoglobinosé C dans la population de consultants de la ville de Bandiagara.

2-2 Objectifs spécifiques:

- Déterminer la fréquence des accès fébriles palustres simples, des formes graves et compliquées de paludisme et d'anémies dans la population de consultants dans la ville de Bandiagara durant la saison de haute transmission du paludisme en 1997;
- Déterminer le lien entre ces formes symptomatiques du paludisme et le portage du trait C dans cette population de consultants;
- Mesurer la fréquence (déclarée et objectivée) du prurit lié à l'ingestion de la chloroquine dans la population des patients correctement traités durant notre période d'étude;
- Déterminer le niveau d'échec thérapeutique, de résistance *in vivo* et *in vitro* (moléculaire) de *P.falciparum* à la chloroquine dans la population des malades traités;
- Tester l'efficacité et la faisabilité d'un régime thérapeutique simple (associant Quinine et Fansidar R) dans la prise en charge des formes graves et compliquées du paludisme dans un hôpital de district.

CHAPITRE III
GENERALITES

3 GENERALITES SUR LE PALUDISME GRAVE

3-1-Définition du paludisme grave

La définition du paludisme grave élaborée par WARELL et al. est la plus couramment admise (56). Le paludisme grave est défini par ces auteurs comme étant la présence d'hématozoaires au stade asexué associée à un ou plusieurs des signes décrits ci-dessous :

- 1-Le neuropaludisme avec coma stade II ou plus de Molyneux.
- 2-L'anémie sévère; une anémie normocytaire avec un taux d'Hte <15% ou un taux d'Hb <5g/100 ml de sang associé à une parasitémie >10.000 parasites asexués/micro-litre de sang.
- 3-L'insuffisance rénale : diurèse < 12 ml/kg/24 heures chez l'enfant et une créatinémie sérique >265 $\mu\text{mol/l}$ (ou 3mg/100 ml).
- 4-L'oedème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire.
- 5-Hypoglycémie < 2,2 mmol/l (ou 0,4 g/l).
- 6-Collapsus circulatoire avec une T.A systolique < 50 mm Hg chez l'enfant de 1 à 5 ans ou avec une T.A systolique < 70 mmHg chez l'enfant de plus de 5 ans associée à une peau froide et moite, ou à une différence entre la température centrale et externe > 10 °C.
- 7-Hémorragies spontanées diffuses ou C.I.V.D.
- 8- Convulsions généralisées répétées plus 2 fois/ 24 heures malgré les mesures de refroidissement.
- 9-Acidémie avec un pH artériel < 7,25 et l'acidose avec un taux plasmatique de bicarbonate < 15 mmol/l.
- 10- Hémoglobinurie macroscopique.

Il y a des critères mineurs de paludisme sévère qui par eux même ne peuvent pas définir les formes graves de paludisme ce sont:

- L'obnubilation ou coma stade I
- Parasitémie > 5% des globules rouges .
- Ictère clinique avec bilirubinémie > 50 $\mu\text{mol/l}$.
- Hyperthermie ≥ 41 ° C.
- Prostration ou faiblesse sans autre cause neurologique.

3-2 Physiopathologie du paludisme grave

Des quatre espèces plasmodiales, parasites de l'homme (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*, *P. vivax*), seul *P. falciparum* est responsable des formes graves et compliquées de paludisme par sa schizogonie dans les viscères profonds (dont le cerveau). Sa multiplication dans les capillaires viscéraux (cérébraux, rénaux et hépatiques) entraîne une anoxie tissulaire par anémie hémolytique, des troubles de la micro-circulation et des phénomènes cytotoxiques. L'intensité de l'hémolyse est directement liée au niveau de la parasitémie et à des facteurs cytotoxiques et humoraux. Les érythrocytes parasités sont détruits au cours de la schizogonie et les chances de survie des érythrocytes non parasités sont réduites pendant au moins une semaine après élimination totale des parasites (56). Les troubles de la micro-circulation sont d'intensité variables, il existe à la surface des hématies parasitées des protubérances particulières appelées "knobs" qui provoqueraient une adhérence des cellules parasitées à l'endothélium vasculaire et le ralentissement du flux capillaire (effet sludge, rosetting).

Quatre principales hypothèses ont été formulées pour expliquer la physiopathologie du paludisme grave:

- Augmentation de la perméabilité de la barrière méningée entraînant une fuite du liquide céphalorachidien et un oedème cérébral .
- Phénomène immuno-pathologiques avec dépôt de complexes immuns.
- Mécanismes toxiques dans lesquels des cytokines telles que le T.N.F (tumor necrosis factor) seraient impliquées.
- La cytoadhérence des hématies parasités entraîne une séquestration de cellules infectées dans les vaisseaux, les cytokines telles que le T.N.F- α contribuent à la majoration et à l'expression de la cytoadhérence et à l'obstruction de la microcirculation.

Seul le phénomène de cyto-adhérence lié à la présence des protubérances a pu jusqu'à présent être clairement démontré. Ces protubérances contiennent des antigènes spécifiques neutralisés par les anticorps correspondants.

Quel qu'en soit le mécanisme, le ralentissement du flux capillaire intracérébral provoque l'anoxie voire tardivement une ischémie responsable d'une hémorragie périvasculaire et des lésions de la substance blanche.

Le paludisme est donc une maladie à la fois vasculaire et métabolique. C'est une maladie métabolique par la consommation de glucose et la production de lactate (acidose lactique) par le parasite et l'effet hypoglycémiant du T.N.F- α (souvent de IL-1 et du T.N.F- β). Le traitement à base de quinine est un facteur hypoglycémiant aggravant.

Des études récentes ont montré que la rupture des schizontes expose le GPI (Glucosyl Phosphatidyl Inositol) du parasite à la surface des hématies parasitées, pouvant ainsi entraîner la libération du T.N.F par les macrophages (56).

La létalité qui découle du neuropaludisme rigoureusement défini est de 20 %, même lorsque les soins médicaux peuvent être administrés dans de bonnes conditions. Tant que les mécanismes fondamentaux de cette forme de la maladie ne seront pas bien compris, une réduction significative de cette létalité élevée semble peu probable. Chez les survivants du paludisme cérébral, l'incidence de séquelles neurologiques persistantes est inférieure à 5 % chez les adultes mais peut dépasser 10 % chez les enfants (56).

3-3 LES HEMOGLOBINOPATHIES

On appelle hémoglobinopathies, toutes les anomalies de l'hémoglobine dues à des modifications de structure ou à un défaut de synthèse portant sur une ou plusieurs chaînes de la globine.

Les hémoglobinopathies majeures jusque là identifiées sont:

- l'hémogloninose S due à la substitution de l'acide glutamique situé en sixième position sur la chaîne β de l'hémoglobine par la valine.
- l'hémoglobinose C due à la substitution de l'acide glutamique situé en sixième position sur la chaîne β de l'hémoglobine par la lysine.

L'hémoglobine C (HbC: $\alpha_2\beta_2^{6\text{-Glu}\rightarrow\text{Lys}}$), objet de notre étude fut découverte par ITANO en 1951 chez un noir américain. Sa transmission suit le mode autosomique codominant . Son foyer d'origine est le plateau voltaïque où la prévalence est $> 15\%$. De son foyer d'origine l'HbC a gagné au gré des migrations humaines le golfe de Guinée l'Algerie, la Tunisie, l'Afrique de l'Est, les Antilles et l'Amérique.

L' hémoglobine C (β 6 glu \rightarrow lysine) est historiquement la 2ème hémoglobine anormale découverte après l'hémoglobine S. Le remplacement du 6^e acide aminé de la chaîne β par une lysine a des conséquences très différentes de celles de l'hémoglobine S caractérisée par le remplacement du même acide aminé par une valine. La charge de la molécule est différente et elle migre comme l'hémoglobine A_2 .

L'hémoglobine C ne forme pas de tactoïdes en milieu désoxygéné et les globules rouges ne falciforment pas. L'hémoglobine C présente plus une tendance thrombogénique à cause de l'hyperviscosité des hématies qu'une tendance hémolytique.

L' expression clinique est nulle pour les hétérozygotes AC et discrète pour les homozygotes CC.

L'homozygotie n'est pas une étiologie négligeable dans le diagnostic des splénomégalies africaines (10). On observe une anémie hémolytique modérée, de vagues douleurs articulaires et abdominales, des atteintes oculaires et rénales. La croissance est normale, l'espérance de vie également. L'hémogramme montre une anémie modérée, microcytaire avec de nombreuses cellules cibles (30 à 100%) associée à une anisocytose, une réticulocytose élevée et quelques fois une leucopénie et une thrombopénie (10). Au Mali beaucoup d'études notamment Kalidi en 1978 (32); Baby en 1991 (5); Maïga en 1979 (40) ont trouvé une grande incidence de l'HbC dans les ethnies du sud du pays (Dogon, Mossi, Bobo, Minianka).

L'hémoglobine SC. L'hémoglobinose SC résulte de la présence simultanée de deux gènes β anormaux, l'un S, l'autre C. Les manifestations cliniques dues à cet état de double hétérozygotie ont été reconnues peu de temps après l'identification de l'hémoglobine C (7). Biologiquement, l'hémogramme montre une anémie modérée normochrome, normocytaire régénérative avec de nombreuses cellules cibles sur le frottis. Les tests de falciformation sont positifs.

La symptomatologie, quoique plus atténuée, est proche de celle de la drépanocytose homozygote. Cliniquement, il semble que la symptomatologie évocatrice de l'hémoglobine SC n'apparaisse que vers la deuxième année de la vie. Certains patients restent asymptomatiques jusqu'à 40 ans ou plus (7). La symptomatologie est essentiellement douloureuse, douleurs articulaires ou abdominales étant trouvées dans 4/5 des cas (7). Les crises sont parfois, comme dans la drépanocytose homozygote, provoquées par le froid, la grossesse, l'altitude et les voyages en avion même pressurisé (21). La splénomégalie est habituelle.

Caractérisation des hémoglobinopathies

La méthode la plus simple utilisée pour l'étude des hémoglobines anormales reste l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Des mutations différentes peuvent être responsables de migrations électrophorétiques identiques. Il existe ainsi plusieurs Hb S.

Pour les distinguer, il faut étudier les migrations électrophorétiques à différents pH. Parfois seule l'étude des séquences des acides aminés permet de démontrer l'hétérogénéité d'un groupe électrophorétique d'Hb. L'électrophorèse de l'Hb permet de distinguer les hémoglobines mutées des hémoglobines normales, à la seule condition que la mutation fasse apparaître une différence de charge par rapport aux Hb normales et principalement par rapport à l'HbA.

En principe, la substitution d'un acide aminé de même charge ne devrait donc pas modifier l'électrophorèse de l'Hb.

Il existe cependant plusieurs exemples où le remplacement d'un acide aminé par un autre acide aminé de charge identique, modifie suffisamment la structure de la molécule pour entraîner une altération de sa charge globale et faire apparaître une différence dans la vitesse de migration électrophorétique. C'est le cas de l'Hb St- Louis (β^{28} . β^{10} Leucine- \rightarrow Glutamine).

Ces mutations sont donc indétectables, sauf quand elles retentissent soit sur la stabilité soit sur les fonctions de la molécule. L'anomalie peut être alors décelée par précipitation de l'Hb mutée dans certaines conditions physiques ou chimiques, grâce à des méthodes qui ont récemment fait la preuve de leur extrême sensibilité comme l'isofocalisation (53) et le test à la cystamine. Toute nouvelle hémoglobine anormale est soumise à une étude biochimique, physicochimique et fonctionnelle approfondie afin de préciser le siège de la mutation et le mécanisme moléculaire de son retentissement fonctionnel.

4 Rappel sur la chimiosensibilité :

4-1 Définition de la chimiorésistance:

La résistance médicamenteuse est la capacité qu'a un parasite à se multiplier ou à survivre en présence d'une concentration de substance qui normalement détruit les parasites de la même espèce ou empêche leur multiplication.

Cette résistance peut être partielle (amenant à augmenter les doses de médicaments tolérées par l'hôte) ou complète (dépassant les doses tolérables).

4-2 Biologie des plasmodies:

Pour comprendre les mécanismes d'action des médicaments antipaludiques, leur point d'impact et leur mécanisme de résistance, il est indispensable de connaître le métabolisme et la structure de l'hématozoaire. La biologie du *P. falciparum* est de nos jours encore partiellement élucidée et peu explorée. Tous les plasmodiums utilisent la voie du catabolisme anaérobie du glucose d'Embden Meyerhof, mais le résultat des métabolites diffère selon les espèces plasmodiales (10).

Le rôle joué par les transporteurs d'électron est mal élucidé et controversé dans l'utilisation de l'oxygène de nombreuses espèces plasmodiales.

Le *P. falciparum* se développe mal *in vitro* dans les érythrocytes humains déficitaires en G6 PD.

La source principale d'acides aminés pour les formes intraérythrocytes est la dégradation de l'hémoglobine des globules rouges de l'hôte. La structure des ribosomes est sous la dépendance de la production d'importantes quantités

de protéines sous forme d'histones. Ils ont besoin de l'ornithine décarboxylase pour leur synthèse.

Cette enzyme catalyse la formation de la putrescine et limite la biosynthèse des purines mais peuvent incorporer celles de l'hôte.

L'adénosine désaminase, purine nucléoside phosphorylase, hypoxanthine guanine-phosphoribosyl- transférase et l'adénosine-kinase sont les enzymes qui interviennent dans la voie de récupération des purines exogènes .

L'ATP (Adénosine Triphosphate) joue un rôle essentiel dans les métabolismes du plasmodium et de l'érythrocyte. Son faible taux semble avoir un effet protecteur contre *P. falciparum*. Les vitamines D, B, B3 et différents co-facteurs (tel que ubiquinone) jouent un rôle important dans le métabolisme membranaire des plasmodiums et des cellules de l'hôte.

Pendant la période schizogonique, intraglobulaire, la synthèse des protéines de l'ARN et de l'ADN, de même que la consommation d'énergie de l'hématozoaire augmentent 10 à 25 fois.

Le parasite, au cours de sa croissance accélère l'auto-oxydation de l'hémoglobine, la conversion d'oxyhémoglobine en méthémoglobine génère des ions superoxydes, et la méthémoglobineréductase érythrocytaire génère l'oxyhémoglobine .

Le *Plasmodium falciparum* possède un cytochrome oxydase mitochondriale, un potentiel transmembranaire.

Sur le plan génétique le *Plasmodium falciparum*, dans tous les stades possède 14 chromosomes haploïdes chez l'homme et diploïde uniquement chez le zygote dans le moustique. Deux types de polymorphisme caractérisent la génétique de l'hématozoaire:

- le polymorphisme de la taille du chromosome au niveau cytogénétique,
- le polymorphisme protéique, résultant d'une diversité des séquences nucléotidiques dans le gène codant au niveau moléculaire.

Le polymorphisme du caryotype est généré par :

1-une récombinaison inégale au moment de la méiose

2-une récombinaison homologe, addition ou délétion de séquence subtélomériques répétées en tandem au stade asexué au moment de la mitose.

3-une délétion d'une partie du gène codant subtélomérique et réparation par addition d'une séquence répétée au stade asexué.

4-une amplification du gène.

La taille d'un chromosome de plasmodium peut varier jusqu'à 20% .

Ce polymorphisme protéique est lié aux nombreux variants enzymatiques et antigénétiques chez le *Plasmodium falciparum*.

Une hybridation chez le moustique des deux clones parentaux, d'un génotype différent, produit non seulement des descendants asexués possédant un des deux allèles parentaux, mais aussi des allèles récombinés. Ce mécanisme est la cause majeure de la diversité des enzymes et des antigènes plasmodiaux. C'est également l'explication plausible de la présence de plusieurs sous populations génétiquement distinctes au cours des infections à *Plasmodium falciparum* chez l'hôte homosapiens (10).

Les résultats des études génétiques concluent à un polymorphisme considérable des gènes de *Plasmodium falciparum* et de leurs produits d'expression qui ont des implications importantes sur le polymorphisme et génétiquement contrôlées.

Ainsi les chromosomes 5 et 14 sont les supports des gènes qui codent pour la chloroquino-résistance. Par contre, le phénotype de la résistance aux antifolates est exprimé par des gènes situés sur le chromosome 4.

4-3 Mécanisme de la résistance de *Plasmodium falciparum* aux amino-4-quinoléines

Mode d'action des amino-4-quinoléines:

Les amino-4-quinoléines sont des schizontocides de la phase préérythrocytaire.

Les mécanismes d'action selon les hypothèses actuelles sont les suivants:

-Le gradient de pH de l'espace extracellulaire à l'espace intracellulaire.

Ce gradient s'accroît lorsque l'hématie est parasitée à cause d'une production d'acide lactique par glycolyse plasmodiale. Ce pH est très acide à l'intérieur de la vacuole parasitophore du plasmodium (36)

Le parasite se nourrit en digérant l'hémoglobine de l'hématie. L'oxydation de l'hème donne la ferriprotophyrineIX (FPIX).

Cette FPIX à priori toxique est éliminée une protéine synthétisée par le parasite et diversement appelée: "haemoglobin binding protein" ou "haem binder" pour former un complexe inerte désigné sous le nom d'hemozoïne de façon à éviter que la membrane de la plasmodie ne soit lysée (4, 44).

La chloroquine est lipophile (liposoluble) et traverse les membranes de l'hématie et du parasite. Selon Krogstad (37) elle pénètre par diffusion simple dans les 3 compartiments de l'hématie parasitée, une fois à l'intérieur de la vacuole nutritive dont le pH est maintenu par une pompe à protons dépendante d'ATP, la chloroquine subit une protonation (CQ-H⁺) qui la rend 100 à 1000 fois moins diffusible, ce qui explique l'accumulation des amino-4-quinoléines dans la vacuole nutritive (37).

-La ferriprotoporphyrine IX a une forte affinité pour les amino-4-quinoléines (54). En présence de chloroquine il y aura compétition entre l'antipaludique et la protéine "haembinder" au bénéfice de la chloroquine pour former un complexe FP-CQ. Ce complexe lytique provoque une fuite potassique au niveau de la membrane du parasite et entraîne sa destruction.

En Afrique les premiers cas de chloroquino-résistance furent décrits en 1978, d'abord au Kenya puis en Tanzanie. Elle s'est répandue dans toute l'Afrique. Elle a été signalée en 1982 au Soudan et 1983 au Malawi, Botswana, Zimbabwe, Zambie et Mozambique (53).

Elle atteint l'Afrique Centrale en 1984 par le Rwanda, le Burundi et la République démocratique du Congo (ex Zaïre).

En Afrique de l'Ouest en 1985 des cas isolés ou des diminutions de sensibilité *in vitro* ont été rapportées (53).

En 1986 la chloroquino-résistance a été signalée dans 25 pays dont le Bénin, le Congo, le Ghana, le Nigéria (53). Elle gagna la Côte d'Ivoire en 1987, le Burkina-Faso et le Sénégal en 1988, puis le Niger en 1989 (24).

En 1989-1990 une stabilisation de la chloroquino-résistance fut observée en Afrique de l'Ouest; mais les données actuelles sont en faveur d'un élargissement des foyers et une hausse de la prévalence du phénomène (48).

Au Mali les souches plasmodiales chloroquino-résistantes ont été décrites en 1990. Cependant des cas de chloroquino-résistance importés du Mali ont été signalés (48).

Le niveau de résistance *in vivo* est relativement faible dans sa globalité 18,39 % en 1991 et 11,76% en 1992 (34).

Aucun cas de résistance RIII n'a été observé au Mali en 1991. Cependant on note une très grande variation d'un faciès à un autre 22% de résistance à Mopti contre 10 % à Kalabancoro 0% à Tiénébougou en 1991 (12).

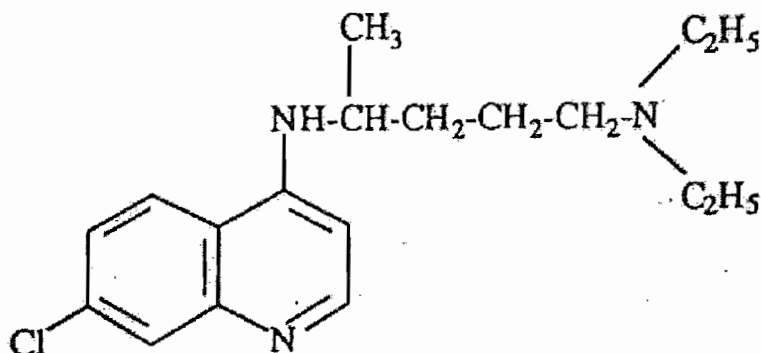
L'année de mise en évidence de la chloroquino-résistance (1961), par exemple 84 tonnes de chloroquine furent fournies par l'O.M.S au Brésil pour être incorporées au sel de cuisine. En 1983 la consommation des amino-4-quinoléines en Afrique a été de 178 tonnes.

Dans ces conditions il est remarquable que le premier antipaludique de synthèse ait gardé aussi longtemps son efficacité, la chloroquine restant de nos jours l'antipaludique de première intention dans la majorité des régions impaludées (où le parasite reste encore sensible à la chloroquine).

A l'inverse la résistance aux antimétabolites (sulfamides et inhibiteurs de la dihydrofolate réductase, DHFR) apparaît précocement bien que le niveau de leur consommation soit modeste comparé à la chloroquine.

4-4 Chloroquino-résistance:

Structure de la molécule de chloroquine:



La chloroquine possède deux atomes d'azote basique de $pka_1=10,2$ et $pka_2=8,1$ dont la présence est indispensable à l'expression de son activité biologique.

L'atome de chlore rattaché au noyau quinoléine en position 7 constitue également un élément de cette activité. La simple substitution par un atome d'hydrogène entraînerait une chute de plus de 90% de ses propriétés antimalariques.

Actuellement *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* sont les deux espèces qui donnent des souches résistantes à la chloroquine

La réponse des formes asexuées de *Plasmodium falciparum* a été graduée en catégorie : sensible (S), résistances RI, RII, RIII.

Parmi les quatre espèces infectant l'homme, seul *Plasmodium falciparum* montre une capacité à acquérir la résistance vis-à-vis des schizontocides sanguins.

Depuis l'avènement à la fin des années 1940 des antipaludiques de synthèse leur consommation mondiale s'est élevée régulièrement pour atteindre de très hauts niveaux. La pression médicamenteuse, liée à la prophylaxie de masse par le passé et à l'automédication actuellement a été et reste très importante.

Les souches de *P.falciparum* résistantes à la chloroquine ont été soupçonnées en Thaïlande en 1957 et observées pour la première fois en Colombie en 1960 (44). A partir de ces foyers initiaux une extension s'est produite.

Actuellement la chloroquino-résistance a une transmission locale et concerne la quasi-totalité du Sud-Est asiatique et une partie des sous-continentes Chinois et Indien, de l'Amérique Centrale et du Sud (44).

En Amérique du sud les résistances se sont étendues entre 1975 et 1985 à toute l'Amazonie. Des foyers de chloroquino-résistance existent aux Comores et à Madagascar (44).

La position de la quinine reste solide, la pression de sélection de résistance étant limitée par une stricte utilisation thérapeutique du fait des effets secondaires rapidement perceptibles (cinchonisme) et par la rapidité de son élimination chez le sujet traité. A l'exclusion de certains foyers du sud-est asiatique et d'Amérique forestière, elle garde une efficacité curative satisfaisante en 1990, en particulier en Afrique.

4-5 Mécanisme de résistance des plasmodies.

A partir des mécanismes d'action des amino-4-quinoléines on peut expliquer les mécanismes de la chimio-résistance par :

- L'altération des mécanismes de concentration de la molécule dans les hématies et dans la vacuole nutritive du plasmodium résistant:

- La présence chez le parasite résistant d'une protéine ayant une forte affinité pour la ferriprotoporphyrine IX que n'a la chloroquine et entre en compétition avec celle-ci.

Ces mécanismes peuvent coexister dans les cas de résistance.

L'altération des mécanismes de concentration de la molécule dans l'hématie et dans la vacuole du parasite résistant est basée selon Krogstad, sur l'exocytose de la chloroquine (35).

L'accumulation initiale de la chloroquine est presque identique chez les deux types de souches. Mais à l'état d'équilibre la chloroquine s'accumule significativement plus chez *Plasmodium falciparum* sensible que chez *Plasmodium falciparum* résistance (39).

4-6 Cas de fausses résistances

Des facteurs humains individuels peuvent être responsables de cause de résistance:

- Troubles d'absorption des médicaments

- Rejet immédiat du médicament par vomissement ou diarrhées incoercibles avec élimination presque totale du médicament

- Troubles du métabolisme du médicament dus aux déficiences enzymatiques du sujet, ne permettant pas au produit d'être sous sa forme métabolite actif dans le plasma.

-Hypothèse de la reversion de la résistance .

Cette hypothèse est issue du rapprochement des mécanismes de résistance de cellules cancéreuses et de *Plasmodium falciparum* certaines cellules humaines cancéreuses deviennent résistantes aux composés sélectionnés, mais également à des agents chimiques dont les mécanismes d'action sont différents.

Une pompe ATP dépendante située dans la membrane plasmique est à l'origine de l'efflux des agents anticancéreux (31, 35).

Divers composés peuvent supprimer la multirésistance des cellules cancéreuses. C'est le cas des bloqueurs du canal calcique (24, 42), les antidépresseurs tricycliques et les antihistaminiques (8, 54).

Martin et coll. ont démontré que le vérapamil inhibiteur calcique supprime la chloroquino-résistance de *Plasmodium falciparum* à la même concentration qui inhibe l'efflux des agents anticancéreux des cellules résistantes.

Cette synergie vérapamil-chloroquine n'est pas observée avec des souches chloroquino-sensibles (41).

5 Les méthodes actuelles d'étude de la chimiorésistance.

5-1 La détermination de l'efficacité thérapeutique: les tests *in vivo* et les tests *in vitro*

5-1-1 Tests *in vivo*. Parmi ces tests on peut citer:

- le test *in vivo* de 7 jours (44)
- le test *in vivo* simplifié du CRCP/OCCGE
- le test *in vivo* standard de 28 jours de l'OMS
- le test *in vivo* de 14 jours de l'OMS (60). Ce test est celui que nous avons utilisé pour notre étude.

Principe du test de 14 jours de l'OMS

Il consiste à administrer chez les individus présentant une infection monospécifique à *P. falciparum* une dose de 25 mg de chloroquine /kg de poids corporel en 3 jours et à suivre l'évolution de la parasitémie et des signes cliniques pendant une période d'observation de 14 jours.

Mode opératoire:

- Jour 0 (premier jour); administrer la première dose de 10 mg/kg de poids corporel en prise unique par voie orale de chloroquine .
- Jour 1 (deuxième jour) administrer la deuxième dose de 10 mg/kg de poids corporel en prise unique par voie orale de chloroquine.

-Jour 2 (troisième jour); administrer la dernière dose de chloroquine à raison de 5 mg/kg en prise unique en per os.

Faire une goutte épaisse de contrôle de la parasitémie à J3, J7 et à J14 avec un contrôle clinique.

Interprétation des résultats:

La réponse des formes asexuées de *P. falciparum* à la chloroquine a été catégorisée par l'O.M.S comme suit:

-Sensible (S) Résistances RI, RII, RIII

A la dose thérapeutique standard recommandée par l'O.M.S (25mg/kg de poids corporel) le délais de défervescence et la disparition de la parasitémie est de 3 à 5 jours. Si les formes asexuées disparaissent à J7, sans réapparition à J14 les souches sont sensibles.

Le niveau de résistance parasitologique RI a été défini par l'absence de parasite à J3 et par sa présence après J3 (soit à J7 ou à J14).

Le niveau RII a été défini par l'existence d'une parasitémie à J3 inférieure à 25 % de la parasitémie initiale et par la présence du parasite à J7 et J14.

RIII a été défini par une parasitémie à J3 supérieure à 25% de la parasitémie initiale (60).

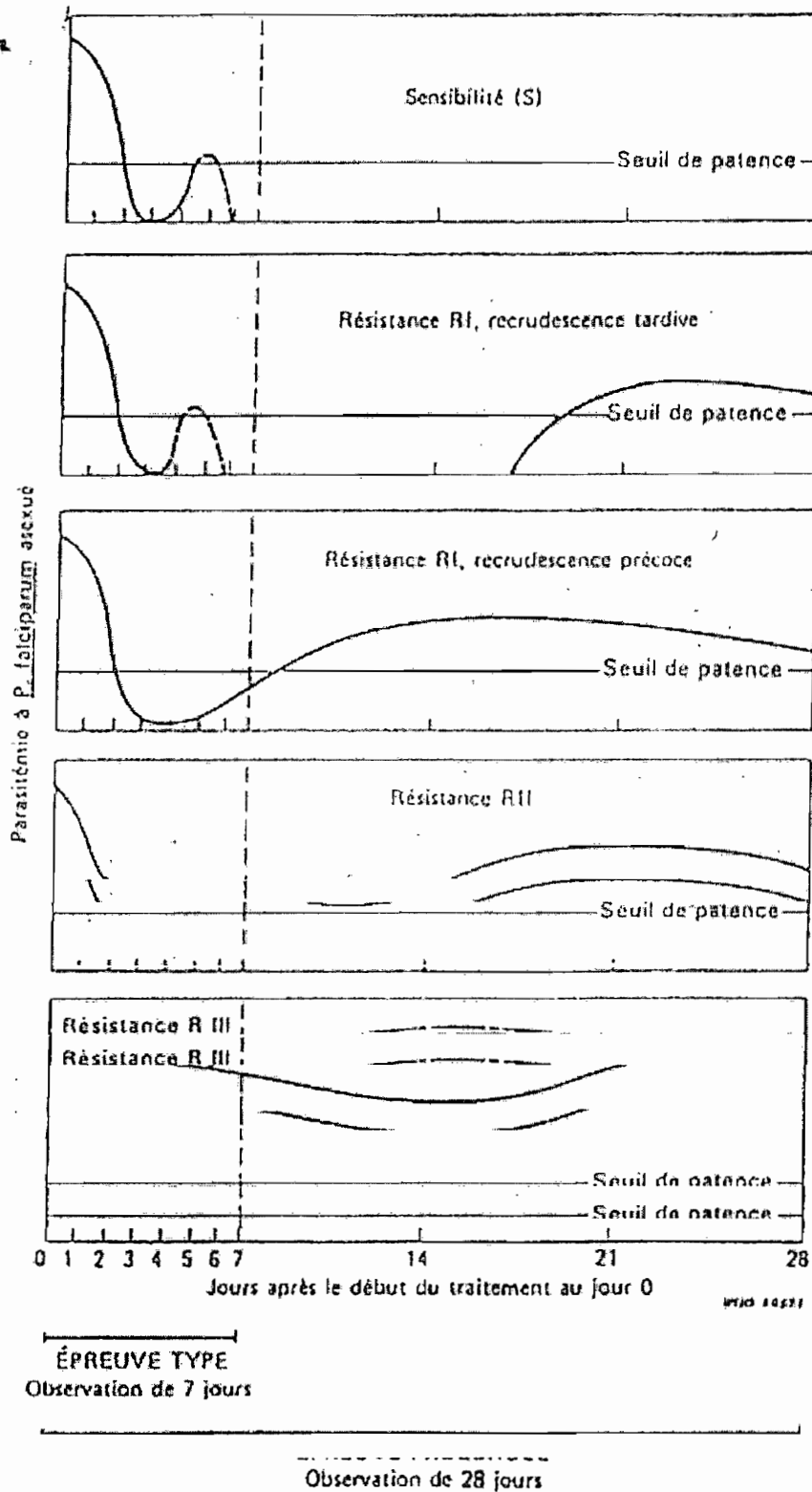


Figure 2: Test *in vivo* de chimiosensibilité, type de réponse de sensibilité de *P. falciparum* à la chloroquine.

5-1-2 Les tests *in vitro*. Parmi ces tests, on peut retenir :

- la macrotechnique de Rieckman
- le test rapide du Dr KROGSTAD
- le microtest de l'OMS
- le semi-microtest de Le Bras et Deloron.
- la Polymerase Chain Reaction (P.C.R) à la recherche de mutations (cas de la résistance au proguanil et de l'association sulfadoxine-pyrimétamine) ou à la détection des gènes (Cg2 et pfmdr) en cas de chloroquino-résistance.

La chloroquino-résistance chez *P.falciparum* est codée par un segment de 36 kb situé sur le chromosome 7. Sur ce segment est situé le gène Cg2 qui a un polymorphisme très complexe (58). Wellems et al. pensent que le gène Cg2 est responsable de la chloroquino-résistance. Sur des parasites ils ont identifiés un clone sensible venant de Honduras appelé Hb3 et un clone résistant Dd2 venant de l'Indonésie (58).

Le mdr est un gène responsable de la polychimio-résistance des cellules cancéreuses. Foote et al ont retrouvé chez *P.falciparum* un gène identique au gène mdr et appelé pfmdr qui en cas de mutation peut être à l'origine de la chloroquino-résistance (23).

Principe:

Il consiste à une extraction puis à une reproduction *in vitro* de la duplication de l'ADN par extension d'amorce en présence d'un ADN polymérase et à la révélation de l'ADN néoformé.

Mode opératoire:

Il comporte trois parties: l'extraction, l'amplification et la revélation.

L'amplification comporte trois étapes:

- * Dénaturation de l'ADN
- * Hybridation:
- * Elongation ou extension des amorces:

Nested "PCR ou double PCR":

C'est une PCR spécifique de mutation qui utilise la double amplification.

Résultats: Le gène Cg2 possède à son extrémité 5' une portion appelée Kappa (K) et son extrémité 3' une portion appelée omega (W).

La portion K selon le nombre de répétition peut déterminer le degré de sensibilité à la chloroquine. Chez les clones résistants on observe constamment 14 répétitions d'une séquence de nucléotides appelée D, le terme ND désigne la non répétition de la séquence 14 fois. On observe des mutations au niveau du gène mdr en cas de résistance.

CHAPITRE IV
MALADES ET METHODES

Malades et Méthodes

1-Lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée dans la ville de Bandiagara chef lieu de cercle située en 5^{ème} région entièrement dans la zone sahélienne du Mali qui va de l'isohyète 700 mm à 200 mm. Bandiagara est situé sur le plateau dogon, le relief est dominé par une grande table de grès.

Sur le plan climatique cette zone se caractérise par une courte saison des pluies allant de juin/juillet à août- septembre, avec une pluviométrie moyenne de 200 à 500 mm d'eau par an. Pour l'année 1997, il est tombé 443,2 mm d'eau dans la ville.

La ville est arrosée par le réseau du Yamé affluent du fleuve Niger.

La végétation est de type sahélienne sur un plateau rocalleux.

La population est estimée à environ 10.445 habitants en 1993. La population des enfants de 0 à 9 ans était estimée à 3600 enfants.

La population est composée en majorité par les dogons, puis viennent les peulhs. On y rencontre des bozos, des bambaras.

L'activité est essentiellement agro-pastorale, le tourisme est aussi développé dans la localité. Sur le plan infrastructure socio-sanitaire la ville dispose de deux écoles fondamentales, d'un complexe sportif.

La ville est le siège de nombreux projets de développement. L'administration est représentée par le service des eaux et forêts, la police, le service d'agriculture et un service d'élevage. Comme infrastructure sanitaire la ville dispose, d'un centre de santé de cercle. Ce centre est dirigé par un médecin. Il comprend un dispensaire, une maternité, un dépôt de médicament et un laboratoire d'analyses médicales.

Il existe également le centre régional de médecine traditionnelle (CRMT) fruit de la coopération Italo-Malienne sous légide de l'I.N.R.S.P.

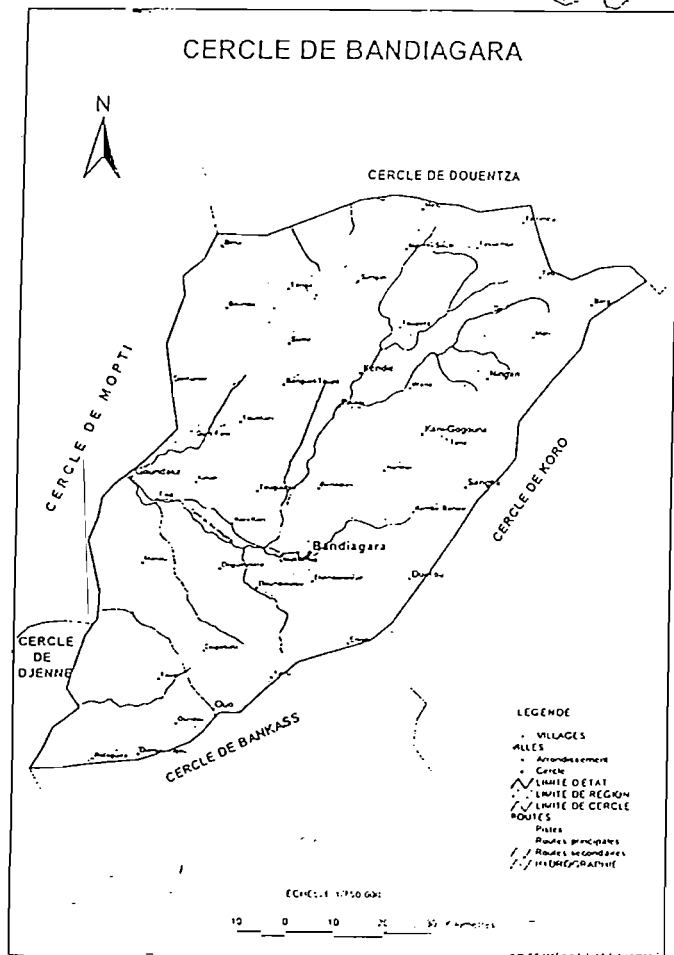
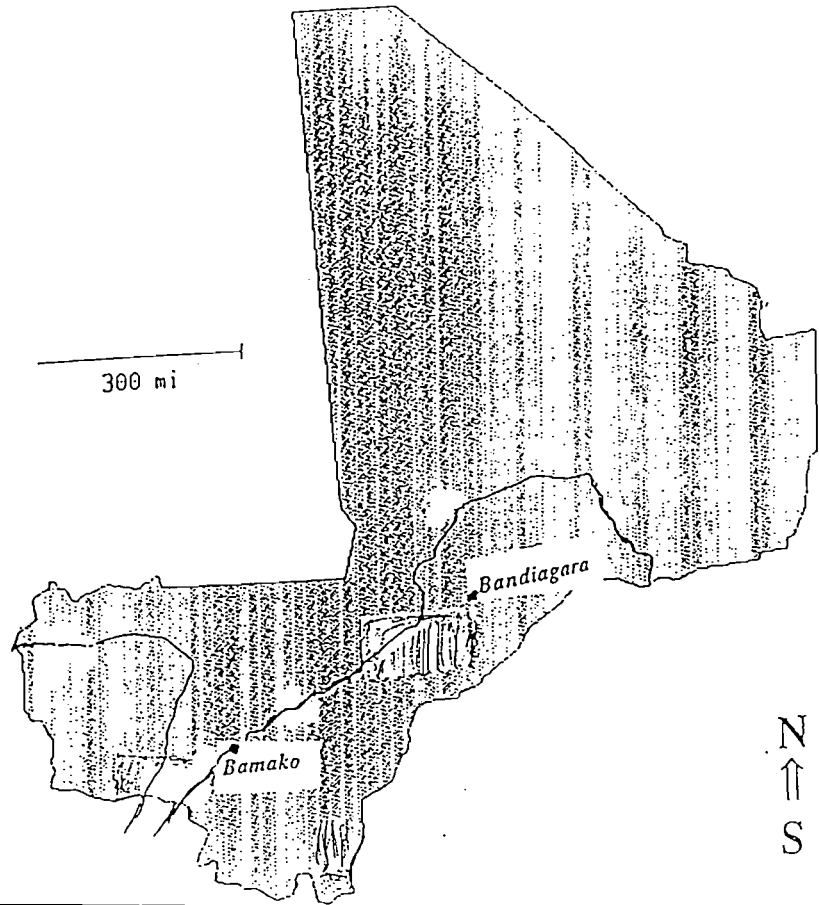
Ce centre est dirigé par un médecin chef et son adjoint. Il comprend un laboratoire biomédical tenu par un technicien supérieur, des chambres de passage, une unité de conditionnement des médicaments traditionnels, un secrétariat.

Les locaux du C.R.M.T ont servi de cadre pour nos activités.

A côté des structures sanitaires modernes, il existe de nombreux tradipraticiens qui jouissent de la confiance de la population.

Ces tradipraticiens collaborent avec le C.R.M.T. Les tradithérapeutes ont beaucoup contribué à la réussite de cette étude en nous référant les cas de suspicion de paludisme qu'ils recevaient.

Carte du Mali avec le lieu d'étude



2-Période d'étude :

L'étude s'est déroulée durant la période de transmission du paludisme en 1997 sur quatre mois: du mois d'août au mois de novembre pour l'étude de la chloroquino-résistance et de septembre à novembre 1997 pour les formes sévères.

3-Type d'étude : Notre étude était de type longitudinal portant sur les patients âgés d'au moins deux ans pour l'étude de la chloroquino-résistance et de 0 à 10 ans pour l'étude des formes graves.

4-Echantillonnage : Nous avons fait un dépistage systématique des cas de paludisme simple et grave dans la population des consultants. Tous les sujets répondant aux critères d'inclusion ont été retenus pour notre étude. Nous avons examiné 1474 personnes. Parmi cette population 303 sujets ont participé à l'étude de la chloroquino-sensibilité et 55 malades ont été retenus pour l'étude sur les cas graves de paludisme.

5-Technique d'étude et variables mesurées :

Suivi clinique, parasitologique et biologique

5-1 Clinique :

Matériel

Thermomètres électroniques

Stéthoscope, tensiomètre, pèse-personne

Pèse-personne, alcool à 70°, coton hydrophile, seringues (5 ml et 10 ml)

Lot de médicaments (antipaludiques surtout, sérum glucosé à 5% 10% et 30%, antipyrétiques). L'étude clinique a consisté en :

-un examen clinique général de tous les patients.

-l'établissement et la mise à jour des fiches d'enquête (dossiers) des malades.

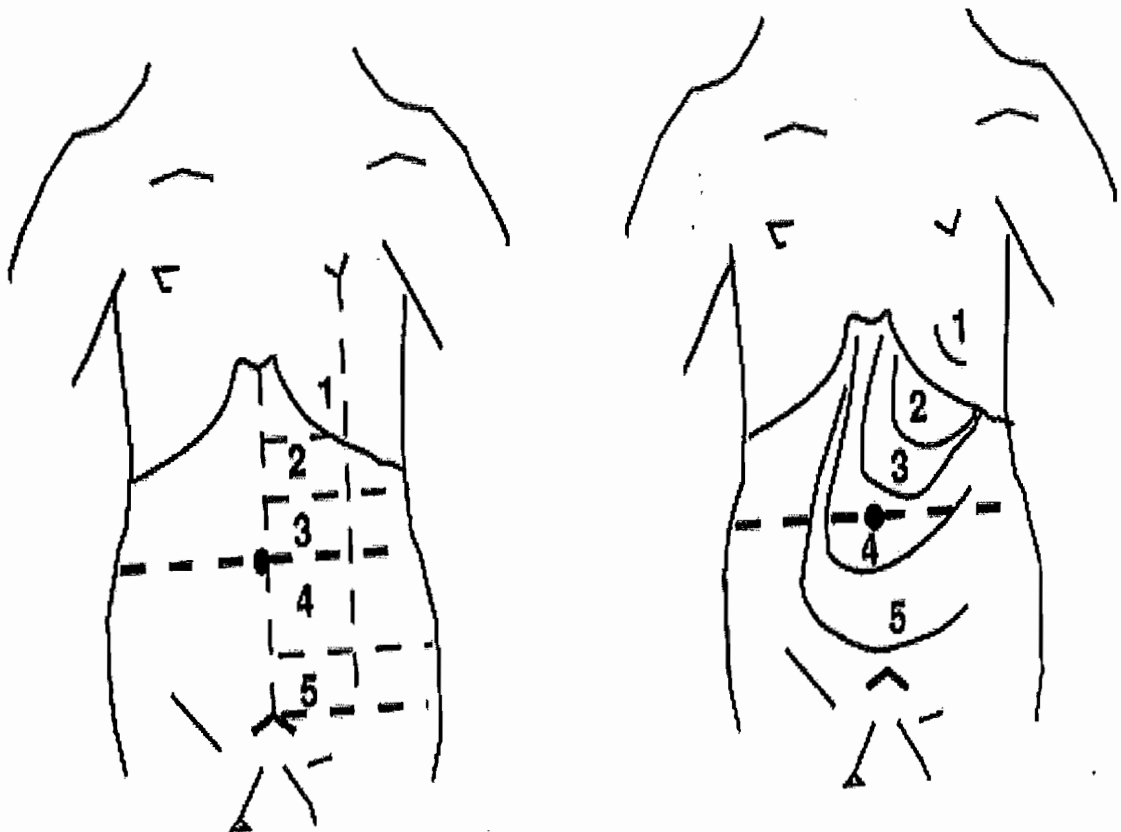
-la prise du poids corporel à l'aide d'une pèse-personne. Le poids était exprimé en kilogramme poids. La dose de chloroquine était administrée en fonction du poids 25 mg/kg pendant 3 jours.

-la prise de la température axillaire pour le dépistage des cas fébriles.

La température a été prise à l'aide d'un thermomètre électronique placé dans le creux axillaire. L'audition d'un signal sonore en provenance du thermomètre signe la fin de la prise de température. La fièvre a été définie par une température axillaire non corrigée supérieure ou égale à 37,5 degrés Celsius.

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

- 0 = rate non palpable même en inspiration profonde
- 1 = rate palpable en inspiration profonde
- 2 = rate palpable en respiration normale sur la ligne mammelonnaire 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 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.



Classification de la splénomégalie selon Hackett.

-le traitement des cas de paludisme simple et des cas graves de paludisme. Les cas simples étaient traités à la chloroquine dosée à 100mg (chloroquine IDA) à raison de 10mg/kg pendant les deux premiers jours et 5mg/kg le troisième jour.

Les cas graves de paludisme étaient traités par les sels de quinine en perfusion avec du sérum glucosé isotonique ou du glucosé à 10% voire 30%. Les autres pathologies étaient prises en charge par notre équipe.

5-2 Etude biologique:

5-2-1 Parasitologie

@ Matériel

Lames porte-objets

Vaccinostyles, gants stériles

Giemsa 3%; eau tamponnée; comprimés tampons

Ratelier, séchoir, boîte de collection type OMS, minuterie

Alcool, coton hydrophile.

@Technique: Elle consistait à la détermination de l'espèce, du stade de développement du parasite et de la charge parasitaire à partir des frottis minces et des gouttes épaisses.

@ Mode opératoire : Le troisième doigt de la main gauche est désinfecté avec un tampon d'alcool. A 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 la goutte de sang est déposée à l'une des extrémités d'une lame-porte objet neuve ou dégraissée pour confection de frottis mince et une autre goutte plus importante au milieu d'une deuxième lame pour la goutte épaisse. A l'aide du bord d'une troisième lame, la GE et le FM ont été élaborés suivant la technique standard OMS.

Les prélèvements ont été marqués au crayon indélébile et mis à sécher dans la boîte de collection de type OMS à l'abri de la poussière et des mouches.

*** Les frottis minces :**

Nous avons utilisé la technique de coloration rapide (1 minute) de leukostat stain.

Après séchage des frottis, on procède comme suit :

- Tremper la lame trois fois dans la solution A (méthanol);
- Egoutter l'excédent de la solution A et laisser sécher;
- Plonger trois fois de suite une seconde dans la solution B (éosine)
- Egoutter et rincer à l'eau;
- Puis plonger six fois dans la solution C (bleu de méthylène);
- Rincer à l'eau du robinet et faire sécher sur le ratelier .

***Les gouttes épaisses:**

Nous avons utilisé la technique de coloration au giemsa à 3 % dans l'eau tamponnée pH=7,2 à un seul temps 30mn. Elle permet en même temps la déshémoglobinisation et la coloration des éléments sanguins.

En effet, les lames sont rangées sur un support placé sur un plan horizontal stable et immergées par la solution de giemsa à 3%.

Les lames sont ensuite rincées et mises à sécher sur le ratelier. Après séchage, des lames sont passées à l'examen microscopique.

*** Examen microscopique:**

Nous avons utilisé un microscope optique binoculaire au grossissement 1000 à immersion (objectif 100 et oculaire 10).

Les frottis minces ont été lus immédiatement dans un but de dépistage et d'identification d'espèce plasmodiale. Le nombre d'hématie parasitée a été exprimé en nombre de croix pour le screening rapide:

- 1+ pour au plus une hématie parasitée par champ microscopique.
- 2+ pour 2 à 5 hématies parasitées par champ microscopique.
- 3+ pour au plus 5 hématies parasitées par champ microscopique.

La méthode leucocytaire quantitative a été utilisée pour la détermination de la parasitémie finale sur la goutte épaisse.

Nous avons pris à cet effet la base de 7500 leucocytes comme la moyenne leucocytaire par mm³ de sang humain.

La densité parasitaire est déterminée sur 300 leucocytes et rapportée à 7500 leucocytes pour avoir la parasitémie par mm³ de sang.

La lecture a été faite sur le terrain.

5-2-2 Etude hématologique:

Matériel hématologique

Tubes capillaires héparinés, tubes stériles avec EDTA, alcool, coton hydrophile, tubes coniques de 15 ml et de 50 ml, tubes Nuncs de 1ml, gants stériles, garot, centrifugeuse, glycérolyte, portoir, millipores, boîtes de cryoconservation, réfrigérateur, seringues, butterfly, glucomètre, pipettes pasteurs (10 ml, 20 ml), tubes eppendorf, aspirateur, seringues, aiguilles, bavettes, solution de PBS, plaque de cire, papier filtre.

L'étude hématologique a consisté à la détermination: du taux d'hématocrite pour identifier les cas d'anémie (Hte<30%), du type d'hémoglobine et de la glycémie chez les cas graves. A ce niveau on a procédé à la cryoconservation des prélèvements sanguins.

Mode opératoire :**-Détermination du taux d'hématocrite:**

A partir d'une ponction capillaire ou du sang veineux (3-5ml) on prélève environ 25 µl de sang dans un tube hépariné les prélèvements étaient gardés au froid puis on procédait à la détermination du taux d'hématocrite après 5 minutes de centrifugation, les tubes héparinés contenant du sang capillaires montraient 3 couches (plasma - globules blancs et globules rouges). C'est à l'extrémité supérieure de la couche de globules rouges que la lecture est faite avec l'abaque de lecture dans une graduation de 100.

- Cryoconservation :

Elle est faite à partir du sang obtenu par prélèvement veineux.

Des prélèvements veineux sur EDTA ont été fait en vue d'une cryoconservation du sérum et du culot sanguin.

Technique de la cryoconservation à -20°C:

-Centrifuger le sang veineux à 3000 tours/mn pendant 5mn.

-Recueillir le sérum dans deux tubes Nuncs si possible ou jeter le sérum en cas d'hémolyse, le culot est ensuite récupéré dans un tube eppendorf.

-Déterminer le volume du culot, ajouter une quantité égale de PBS puis homogénéiser le mélange.

-Centrifuger à 3000 tours/mn pendant 5 mn.

-Jeter le surnageant, ajouter le PBS toujours à volume égale avec le volume du culot, homogénéiser le mélange.

-Centrifuger à 3000 tours/mn pendant 5 mn au terme de la centrifugation retirer le ou les tube (s) conique (s) de l'appareil.

-Jeter le surnageant, récupérer le culot dans un autre tube conique .

-Ajouter du glycérolyte à raison de 1/5 du volume total de sang prélevé au culot puis agiter doucement à la main pour obtenir un mélange homogène qui sera à son tour réparti dans 2 tubes Nuncs si le volume du mélange l'autorise.

-Mettre séparément les tubes Nuncs (sérum et culot) dans des boîtes de cryoconservation les tubes Nuncs puis garder au froids.

La détermination de la glycémie (exprimée en mg/dl) a été possible grâce à un glucomètre.

Pour la détermination du type d'hémoglobine nous avons utilisé l'électrophorèse de l'hémoglobine (27).

5-2-3 Détection des gènes de chloroquino-résistance par PCR.

Elle se fait soit à partir du sang total, ou à partir des confettis. Nous avons utilisé les confettis.

& Confection des confettis

- Découper un papier filtre (papier Wattman 3MM) de 3cm/2cm en 4 bandes sur 2 cm de longueur;
- Inscrire le numéro d'identification du patient sur la partie supérieure;
- Faire une ponction digitale ou à partir du sang veineux imbiber de sang chaque bande sur 1cm;
- Sécher le confettis à la température ambiante à l'abri des mouches et de la poussière;
- Disposer chaque confettis sécher dans une enveloppe individuelle portant le numéro d'identification du patient correspondant;
- Conserver et transporter à la température ambiante à l'abri de l'humidité.

& Extraction de l'ADN

Mode opératoire :

- Mettre la languette de confettis dans un tube eppendoorf de 500 μ l
- Ajouter 100 μ l de méthanol pur.
- Laisser pendant 5mn ceci permet de fixer les hématies.
- Verser le méthanol et laisser sécher la languette et le tube à la température ambiante .
- Remettre la languette dans un tube et ajouter 100 μ l d'eau distillée stérile.
- Chauffer à 100°C pendant 10mn, en agitant de temps en temps, ne pas fermer hermétiquement le tube.
- Recupérer le liquide contenant l'ADN et conserver à - 20°C ou manipuler immédiatement.

Amplification :

Principe : Il consiste en une polymérisation en chaine d'une partie de l'ADN en utilisant de courtes séquences d'ADN (oligonucléotides) comme amorces et une enzyme (la taq polymérase) pour répliquer en copies multiples une portion d'ADN dont les séquences aux extrémités 3'et 5'sont connues.

Les deux nucléotides doivent avoir une séquence complémentaire des extrémités de chacun des deux brins d'ADN. La synthèse à partir des deux amorces a lieu simultanément et aboutit à la duplication de la séquence matrice initiale.

Choix des amorces :

La région d'ADN à amplifier dans notre étude est un segment du bloc 1 du gène candidat (Cg2). Les amorces ont été mises au point à partir des séquences spécifiques de l'une des deux portions Kappa et Omega.

Préparation du mélange réactionnelle.

Première amplification :

Le volume réactionnel total était de 50 μ l. Il était composé de: DNTP, + dTTP, dCTP + dGTP

Eau distillée-----	32,5 μ l
10xBuffer + Mgcl ₂ -----	5 μ l
10xDNTP -----	5 μ l
Primers KN1 -----	0,5 μ l
KN2 -----	0,5 μ l
OM1 -----	0,5 μ l
OM2-----	0,5 μ l
Taq-----	0,5 μ l
Extrait d'ADN -----	5 μ l

Deuxième amplification : Le volume réactionnel était de 25 μ l, sa composition était la suivante:

Pour la portion Kappa:

H ₂ O-----	16,75 μ l
Buffer +Mgcl ₂ -----	2,5 μ l
DNTP-----	2,5 μ l
KR1-----	0,25 μ l
KR2-----	0,25 μ l
Taq-----	0,25 μ l
ADN de la première amplification ----	2,5 μ l

Pour la portion Omega

H ₂ O -----	16,75 μ l
Buffer + Mgcl ₂ -----	2,5 μ l
DNTP3-----	2,5 μ l
OM3-----	0,25 μ l
OM4-----	0,25 μ l
Taq-----	0,25 μ l
ADN de la première amplification -----	2,5 μ l

Programme pour la première amplification : Il est la suivante par cycle :

- *dénaturation initiale (étape1)-----94°C pendant 2 mn,
- *dénaturation (étape2)-----94°C pendant 20 s,
- *appariement (étape3)-----52°C pendant 10s,
- *extension (étape4) -----48°C pendant 10s,
- *retour à l'étape 2-----60°C pendant 30 s,
- *extension finale (étape5)-----60°C pendant 2mn,
- *conservation à +4°C.

Programme de la deuxième amplification.

- *dénaturation initiale (étape1)-----94°C pendant 2 mn,
- *dénaturation (étape2)-----94°C pendant 20 s,
- *appariement (étape3)-----52°C pendant 10s,
- *extension (étape4) -----48°C pendant 10s,
- *retour à l'étape 2-----60°C pendant 30 s,
- *extension finale (étape5)-----60°C pendant 2mn,
- *conservation à +4°C.

Nous avons fait 44 cycles.

A cause de sa sensibilité, la taq polymerase n'est mise qu'après tous les réactifs et juste au moment de la distribution du mixte dans les tubes réactionnels, le replacer au froid immédiatement.

& Révélation : La séparation de l'ADN a été faite par électrophorèse sur un gel composé de Nusieve et de cépharose avec comme révéléateur le Bromure d'Ethidium (EtBr). Le Bromure d'Ethidium s'intercale entre les bases de la molécule d'ADN et devient fluorescent sous la lumière UV. A la photographie UV, il donne des bandes blanches et la taille de la molécule d'ADN est déduite à l'aide d'un marqueur de poids moléculaire connu.

Matériel et réactifs:

Four à micro-ondes AMANA®

-Flacon en verre gradué de 500ml.

-Voltmètre EC-150

-Moule pour gel

-Une série de peigne à 10, 14, 18 dents.

-Une série de micropipettes : P20, P1000, P200.

-Un niveau-mètre.

-Une cuve à électrophorèse (Easy-cast®)

-Lampe UV (FOTO/UV®, avec pellicule polaroid

- Lunettes de protection.
- Papier buvard
- Membrane de cellophane
- Gant en polyvinyl
- Régistre de collecte des données
- Marqueur de poids moléculaire connu
- Indicateur de migration : 6xLD (Loading Dye)
- Eau déionisée (dH₂O)
- Nusieve agarose 3:1
- Metaphore agarose ou cepharose.
- Bromure d'Ethidium (EtBr)
- Poubelle pour déchets radioactifs
- Gant en coton fourré

Préparation du gel de migration : On utilise un mélange à 3% de Nusieve 3:1 agarose (1,5g) et de metaphore agarose (1,5g)

Préparation du gel: -Prendre 50 ml de TBE (triborate EDTA) 0,5X concentré
-Mettre dans la solution de TBE un mélange de Nusieve 1,5% et de cépharose à 1,5%.

- Chauffer le mélange pendant 2 mn à 100°C
- Ajouter dans le gel 0,5 µl de bromure d'ethidium, avant que cela ne refroidisse.
- Couler dans la moule contenant le peigne
- Laisser pendant 20 mn pour la polymérisation.

Chargement du gel:

Après polymérisation de l'agarose , retirer les peignes ; ceux-ci laissent sur le gel des puits d'environ 5/3mm selon la taille des peignes.

Procéder à la loge des produits à révéler comme suit:

A l'aide d'une micropipette de P20, déposer 1µl d'indicateur de migration sur la membrane de cellophane (6XLD);

- Ajouter 4-5 µl de l'ADN à amplifier avec une pipette P10 ou P20.
- Bien homogénéiser le mélange;
- Déposer délicatement ce mélange dans les puits ;
- Loger le marqueur de poids moléculaire dans les puits.

Pour les produits de la PCR2 on prendra soin de loger en série de trois par échantillon.

Electrophorèse :

Principe : Elle consiste à soumettre la molécule d'ADN à l'action d'un champ électrique dans une solution tampon. La vitesse de déplacement dépend surtout de la charge électrique de la molécule, de son poids moléculaire mais aussi de la différence de potentielle appliquée entre les deux pôles, de la force ionique du tampon et de la nature du support.

Mode opératoire :

- Remplir la cuve à électrophorèse de la solution tampon de migration (0,5xTBE).
- Disposer le moule chargé sur le rac, le front de migration orienté vers l'anode.
- Faire migrer pendant 1 h 30mn entre 70-100 Volts.
- Vérifier que le moule est complètement immergé et observer le déplacement des bulles d'air de bas vers le haut. Ces signes indiquent le passage du courant électrique.

Photographie :

- Lorsque le produit aura suffisamment migré, transférer le gel sur la lampe UV;
 - Porter les lunettes de protection et procéder à la photographie sous UV instantané à la longueur d'onde de 300nm à l'aide de la caméra FOTODYNE®,
 - Rétirer le négatif, le secouer pendant 30 secondes environ à la température ambiante,
 - Les interprétations sont ensuite transcrites en face de la photo.
- La PCR a été faite au laboratoires du docteur Thomas E Wellems au NIH aux USA.

Interprétation :

Sur la photographie les produits amplifiés apparaissent sous forme de bandes. La taille des produits amplifiés est exprimée en nombre de paires de base en référence au standard à l'aide du programme (Mac DNASIS software).

6 Etude de la chimiosensibilité de *P.falciparum* à la chloroquine et du prurit

6-1 Etude de la chloroquino-résistance

Pour cette étude nous avons choisi le protocole OMS de 14 jours (60).

-Critères d'inclusion

. Age \geq 2ans, GE ou FM positifs, fièvre, absence de signes de paludisme grave: coma, convulsions, prostration, ect....

-Critères d'exclusion:

. Antécédants d'oedème de Quincke ou d'autres manifestations cutanées graves.

.Coma, convulsion, obnubilations, prostration, détresse respiratoire, insuffisance rénale, état de choc, vomissements sévères, hémorragie diffuse, allergie à la chloroquine.

Hte < 15 %, glycémie < 40 mg/dl.

-Interprétation du test de chimiosensibilité:

Il existe trois catégories de réponse au traitement : l'échec thérapeutique précoce (ETP) l'échec thérapeutique tardif (ETT) et la réponse clinique satisfaisante, qui se définissent comme suit :

La réponse au traitement est classée comme échec thérapeutique précoce (ETP) si le malade présente l'un des signes suivants au cours des trois premiers jours de suivi :

- Apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave les jours 1, 2 ou 3 en présence d'une parasitémie ;

-Température axillaire \geq 37,5°C le jour 2 avec une parasitémie supérieure à celle du jour 0 ;

-Température axillaire \geq 37,5°C le jour 3 avec une parasitémie ;

-Parasitémie le jour 3 supérieure d'au moins 25% à celle du jour 0.

La réponse au traitement est classée comme échec thérapeutique tardif (ETT) si le malade présente l'un des signes suivants pendant les jours 4 à 14 de la période de suivi :

- Apparition de signes de danger ou d'un paludisme grave en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 14, sans que le malade ait au paravant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce.

- Température axillaire \geq 37,5 ° C en présence d'une parasitémie n'importe quel jour entre le jour 4 et le jour 14, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce ou tardif.

La réponse au traitement est classée comme réponse clinique satisfaisante (RCS) si le malade présente l'un des signes suivants au cours de la période de suivi de 14 jours :

- Absence de parasitémie le jour 14 quelle que soit la température axillaire, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce ou tardif;
- Température axillaire $\geq 37,5^{\circ}$ C avec ou sans parasitémie, sans que le malade ait auparavant répondu aux critères d'échec thérapeutique précoce et tardif.

Le niveau de résistance parasitologique RI a été défini par l'absence de parasite à J3 et la présence du parasite après J3 (soit à J7 ou à J14).

Le niveau RII a été défini par l'existence d'une parasitémie à J3 inférieure à 25 % de la parasitémie initiale et par la présence du parasite à J7 et J14.

RIII a été défini par une parasitémie à J3 supérieure à 25% de la parasitémie initiale (60).

La sensibilité à été définie par une parasitémie nulle à J7 et J14.

Traitement de remplacement pour les échecs thérapeutiques.

L'indication d'un traitement de remplacement à n'importe quel moment entre le jour 0 et le jour 14 sera fondé sur des critères cliniques et parasitologiques, le but étant d'éviter une aggravation de l'état clinique du malade et donc du risque. Dans ce contexte, l'évaluation de l'état du malade ne devra pas reposer uniquement sur la présence de fièvre, car des signes de danger peuvent apparaître chez des malades afebriles, par exemple en cas de choc et d'accès palustre algide. D'autre part, les observations cliniques doivent toujours être étayées par des preuves parasitologiques.

Le traitement de remplacement recommandé comportera l'administration de sulfadoxine-pyriméthamine lorsque le médicament utilisé dans l'épreuve est la chloroquine ou l'amodiaquine et quinine ou de méfloquine en cas de réponse insuffisante aux associations sulfadoxine-pyriméthamine. Même si l'épreuve d'efficacité thérapeutique prend fin dès que le malade est classé comme échec thérapeutique précoce ou tardif et qu'il reçoit un traitement de remplacement l'équipe doit s'assurer que ce traitement réduit bien le risque. Si le malade présente un signe quelconque de paludisme grave ou compliqué ou l'un des signes généraux de danger au cours de la période de suivi, on lui donnera une première dose de quinine par voie parentérale et le transférera en urgence vers l'établissement de soins approprié

Pour des raisons éthiques, tout enfant qui présente une parasitémie le jour 14, quels que soient les symptômes, devra être traité avec l'antipaludique de remplacement à la fin de la période de suivi.

6-2 Etude du prurit :

Nous avons classé en deux catégories les cas de prurit. La première catégorie a concerné les patients qui ont déclaré qu'ils font le prurit après ingestion de chloroquine .

La seconde catégorie a regroupé les patients chez qui nous avons observé le prurit après l'ingestion de la chloroquine.

L'observation de lésions ou de traces de grattage sur la peau en l'absence de dermatoses prurigineuses nous permettait de classer les malades dans la deuxième catégorie. Tous les patients retenus pour l'étude de la chloroquinorésistance ont fait l'objet de l'étude sur le prurit lié à la chloroquine.

6-3 Etude des formes graves de paludisme.

Critères d'inclusion: Coma, convulsion, obnubilation, prostration, détresse respiratoire, insuffisance rénale, état de choc, vomissements sévères, hémorragie diffuse, urines foncées, parasitémie ≥ 100.000 parasites/mm³, Hte $< 15\%$, glycémie < 40 mg/dl. Nous avons défini les hautes charges parasitaires par une densité parasitaire supérieure ou égale à 100.000 parasites/mm³ de sang; l'hypoglycémie par une glycémie inférieure ou égale à 40 mg/dl.

L'anémie modérée a été définie par un taux d'hématocrite inférieur à 30 % et l'anémie sévère par un taux d'hématocrite inférieure à 15%.

Le score de Molyneux a été utilisé pour apprécier la profondeur du coma (voir annexe).

Vu la difficulté d'utilisation correcte du schéma standard OMS pour la prise en charge des formes graves et compliquées, nous avons testé le schéma suivant:

Jour 0

- Si l'enfant faisait des convulsions, on administrait immédiatement du Diazepam 2,5 mg IM avant tout acte (si possible, prise de la température, goutte épaisse, frottis mince et hématocrite)

- 1^{ere} Perfusion de Sels de Quinine: 10 mg/kg dans du Glucosé 10% (250 ml) à passer en 3 heures.

• A la fin de cette première perfusion, Garder la voie veineuse par du Glucose 5% ou du sérum salé 9 p. 1000 (16 gouttes/mn)

• Fansidar* IM: 1/2 ampoule/10 kg (en même temps que la perfusion de Quinimax*).

• Les antipyrétiques et anticonvulsivants à la demande.

• 2^{ème} Perfusion de sels de Quinine: 8 heures après le début de la première perfusion, démarrer la 2^{ème} perfusion de Sels de Quinine: 8 mg/kg dans 250 ml de Glucose 10% pour trois heures.

• Garder une voie veineuse (salé ou Glucosé): 16 gouttes/mn entre la deuxième et troisième perfusion.

• 3^{ème} Perfusion: 8 heures après le début de la deuxième perfusion, démarrer la troisième perfusion: 7 mg/kg de poids corporel dans du Glucosé 10%, à passer en trois heures.

• Si la perfusion intraveineuse de quinine n'est pas possible, on peut donner la même dose de quinine IM, avec les mêmes intervalles de temps.

Jour 1: même posologie de sels de Quinine que J0.

Jour 2: Observation clinique et attitudes pratiques en fonction de l'évolution clinique. Si le malade ne présente pas une amélioration satisfaisante, il faut continuer le traitement avec la quinine parentérale pour un troisième jour.

Si le malade s'améliore cliniquement et ou biologiquement à J3, continuer la quinine par voie orale.

Jour 3 : Sortie de l'enfant de l'hôpital, si la guérison clinique et biologique est effective, avec arrêt de la quinine.

Posologie de Quinine Intraveineuse dans du Glucosé 5-10% et Fansidar IM

KG	Quantité de G10 pour dose de Quinine	quantité de G5 en continue
≤ 5 KG	50 ml	G5% 75 ml x 2 entre G10 6 gouttes/mn
5-10 KG	100 ml	G5% 125 ml x 2 entre G10 8 gouttes/mn
10-15 KG	200 ml	G5% 125 ml x 2 entre G10 8 gouttes/mn
15- 20 KG	300 ml	G5% 250 ml x 2 entre G10 16 gouttes/mn
> 20 KG	400 ml	G5% 300 ml x 2 entre G10 20 gouttes/mn

Dose de Quinine: 25 mg / kg / poids/ jour pendant 3 jours

Dose de Charge: 10 mg/kg/poids = première perfusion

2^{eme} Perfusion: 8 mg/kg/poids

3^{eme} Perfusion: 7 mg/kg/poids

En cas d'amélioration, continuer la dose de Quinine par voie orale.

Dose de Fansidar: 1/4 ampoule pour 5 kg

1/2 ampoule pour 10 kg

200 mg Sulfadoxine + 10 mg Pyrimethamine

1 ampoule pour 20 kg

400 mg Sulfadoxine + 20 mg Pyrimethamine

1 ampoule et 1/2 pour 30 kg

2 ampoules pour 40 kg et plus.

NB: NE PAS AJOUTER DANS LA MEME SERINGUE DES SELS DE QUININE ET LE FANSIDAR.

Attitudes Pratiques Utiles.

Si l'enfant est conscient, donner à boire immédiatement de l'eau sucrée (100-200 ml).

Un enveloppement humide était fait chez tout enfant présentant une fièvre très élevée ($\geq 40^{\circ}\text{C}$).

Ils étaient suivis jusqu'à l'amélioration de leur état.

Pour l'interprétation des résultats de la glycémie deux groupes ont été constitués. Le groupe 1 était représenté par ceux qui avaient une glycémie inférieure à 40 mg/dl (hypoglycémie).

Le groupe 2 était représenté par les patients ayant une glycémie normale.

Pour l'appréciation de la charge parasitaire deux groupes ont été considérés. Le groupe 1 constitué par une densité parasitaire supérieure ou égale à 100.000 parasites par mm³ de sang et le groupe 2 par une densité parasitaire inférieure à 100.000 parasites par mm³ de sang.

Pour l'étude d'un lien éventuel entre l'hémoglobinoses C et le paludisme grave nous avons procédé à une étude cas témoins. Secondairement nous avons apparié les cas et les témoins en fonction de l'âge et de la date d'inclusion.

Les formes graves de paludisme constituaient les cas. Les formes simples représentaient les témoins.

Nous avons utilisé le score de Molyneux pour l'appréciation du stade de coma (voir annexe).

7 Organisation du travail:

Trois postes étaient mises en place pour le bon déroulement du travail.

Premier poste:

Il était composé essentiellement par un guide muni d'un registre et dont la tâche consistait à enregistrer les personnes venues en consultation.

Chaque personne était identifiée par son nom, prénom, son sexe et l'âge.

Le guide mentionnait également le motif de consultation. Il était en plus chargé de récupérer tous les malades retenus pour l'étude au besoin.

Deuxième poste:

Il était composé d'un médecin accompagné par un étudiant en année de thèse en médecine.

Sa tâche consistait à faire un examen clinique général de tous les patients par la prise de la température, du poids et la palpation de la rate, le traitement systématique des cas de paludisme confirmés par une goutte épaisse positive en assistant la prise de chloroquine orale par les patients.

Les autres affections étaient prises en charge selon les possibilités de l'équipe. Après le deuxième poste les patients étaient référés au troisième poste.

Troisième poste:

Il était composé d'un étudiant en année de thèse en pharmacie et d'un technicien de laboratoire médical. Ils avaient pour rôle la détermination des variables biologiques (parasitologiques et hématologiques).

-Calendrier des activités de base.

Jour 0: -Consentement éclairé du malade (≥ 15 ans) ou assentement éclairé des parents (0-14 ans) et Inclusion dans l'une des études.

Evaluation clinique, prise de la température axillaire, pesée traitement première dose.

Evaluation parasitologique : prélèvement veineux, mesure du taux d'hématocrite, et de la glycémie pour les cas graves.

Jour 1: Evaluation clinique

Prise de la température axillaire

Traitement deuxième dose

Jour 2 : Evaluation clinique

Prise de la température axillaire -Evaluation parasitologique en cas de température $\geq 37,5$ °C

Traitement, troisième dose ou traitement de remplacement en cas d'échec thérapeutique précoce.

Jour 3: Evaluation clinique : Prise de la température axillaire

Evaluation parasitologique (GE, confettis).

Traitement , troisième dose ou traitement de remplacement en cas d'échec thérapeutique précoce.

Jour 7:- Evaluation clinique

Prise de la température axillaire

Evaluation parasitologique : GE, mesure du taux d'hématocrite, confettis.

Traitement , troisième dose ou traitement de remplacement en cas d'échec thérapeutique tardif.

Jour 14 : Evaluation clinique : Prise de la température axillaire

Evaluation parasitologique : GE, mesure du taux d'hématocrite, confettis.

Traitement, troisième dose ou traitement de remplacement en cas d'échec thérapeutique tardif.

Imprévu : n'importe quel autre jour :

Evaluation clinique, prise de la température axillaire

Evaluation parasitologique en cas de température $\geq 37,5$ °C

Traitement de remplacement en cas d'échec thérapeutique tardif.

8 Gestion et analyse des données :

En fin de journée les résultats parasitologiques et hématologiques étaient portés sur des fiches d'enquête qui ont été ensuite vérifiées par le médecin (chef d'équipe). La partie clinique a été remplie dès l'adhésion du malade au protocole.

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel EPI-INFO version 6. Les fiches originales sont conservées dans des cantines et stockées au DEAP. La vérification des données saisies a été faite par une double équipe (Université du Maryland, DEAP).

Nous avons utilisé le test de Chi carré, le test de Yates et le test de probabilité exact de Fisher et le Odd Ratio pour la recherche de lien entre les variables. L'obtention d'une probabilité (p) inférieure à 0,05 était en faveur d'une différence statistiquement significative entre les variables mesurées.

9 Considérations éthiques

Les prélèvements ont été faits soit par ponction veineuse soit par ponction capillaire au niveau de la pulpe du doigt après consentement du ou des parents du patient. La quantité de sang prélevée était de 3-5 ml pour les prélèvements veineux et d'environ 250 microlitres en cas de ponction capillaire. Toutes les précautions étaient prises pour éviter la contamination au cours des prélèvements et des manipulations (standard OMS, port de gants stériles, utilisation de vaccinostyles individuels et stériles, tubes stériles). Le projet a contribué à la prise en charge du traitement des accès palustres et des affections courantes. Nous avons donné des explications sur le protocole d'étude à nos sujets examinés. Les malades étaient inclus après leur consentement éclairé, ils pouvaient abandonner l'étude au besoin. Tous les malades atteints de paludisme étaient traités même s'ils n'adhéraient pas à l'étude.

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

CHAPITRE V
RESULTATS

5-1 Résultats globaux.

Sur les 1474 sujets examinés, nous avons pu obtenir une information exacte sur l'âge chez 1304 consultants, soit 88,46%. L'âge moyen de nos sujets était de 15 ans. L'âge médian était de 11 ans. Les extrêmes étaient représentés par les enfants de moins un an et l'âge maximal était de 77 ans.

Les motifs de consultation fréquemment rencontrés étaient: sensation de fièvre 40% (n=1304), les céphalées 21,9% (n=1304), présomption de paludisme 37,5% (n=1304). Les autres motifs de consultation étaient signalés avec de faible proportion: la toux, les douleurs abdominales, les diarrhées, les courbatures, les vomissements, les nausées et les vertiges.

L'indice plasmodique global était de 39,2% (n=1304).

Le nombre de sujets inclus dans le test *in vivo* était 303 malades, tous répondant rigoureusement aux critères d'inclusion du test OMS de 14 jours. Le taux de suivi complet jusqu'à J14 était de 95,7% (279/303).

Nous avons documenté 55 cas graves de paludisme du mois de septembre au mois de novembre. Nous avons trouvé 11 cas dans les registres de consultation du centre de santé de juin à août.

Le taux global de prurit déclaré à la chloroquine était de 9,3% (n=290) et de prurit observé de 20,7% (n=290). Le taux de résistance, global à la chloroquine était de 12,9% (n=279) et d'échec thérapeutique de 9,2% (n=279).

Le taux de létalité des formes graves et compliquées de paludisme était de 5,4% (n=55), avec 1,8% (n=55) de séquelles neurologiques à long terme.

La fréquence du trait C était de 18,91% dans la population de malades souffrant de paludisme grave et de 11,7% dans celle de paludisme simple (n=221).

Tableau I : Distribution de la population en fonction du sexe et de l'âge.

Age	0-2 ans	3-5 ans	6-9 ans	10-14ans	≥15 ans	Total
Masculin	95	118	89	100	230	632
Féminin	99	91	103	101	278	672
Total	194	209	192	201	508	1304

Le sex ratio était de 1,06 en faveur des femmes.

Tableau II : Distribution de l'Indice Plasmodique selon l'âge.

Age	0- 2ans	3-5 ans	6-9 ans	10-14ans	≥15 ans	Total
GE+	71	86	87	114	154	512
GE-	123	123	105	87	354	792
IP	36,6%	41,1%	45,3%	56,7%	30,3%	39,2%
Total	194	209	192	201	508	1304

La répartition de l'IP variait de façon statistiquement significative entre les différentes classes d'âge $\chi^2 = 46,57$ $P < 10^{-6}$. Les classes d'âge de 10 à 14 ans et de 6 à 9 ans avaient les IP les plus élevés.

L'indice plasmodique pour la classe d'âge de 0 à 9 ans était de 41 % (244/595).

Tableau III: Distribution de l'Indice Gamétocytaire selon l'âge.

Age	0-2 ans	3-5 ans	6-9 ans	10-14ans	≥15 ans	Total
Gte+	3	7	1	6	6	23
Gte-	68	79	84	109	149	489
IG	4,2%	8,1%	1,1%	5,2%	3,9%	1,7%
Total	71	86	85	115	155	512

L'Indice Gamétocytaire ne variait pas significativement en fonction de l'âge, dans cette population d'étude en 1997 dans la ville de Bandiagara, $P > 0,05$.

Tableau IV : Distribution mensuelle de l'Indice Plasmodique

Mois	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Total
GE+	1	199	210	102	512
GE-	3	362	289	138	792
Fréquence	25%	35,7%	42%	42,5%	39,2%
Total	4	561	499	240	1304

Les IP étaient significativement plus élevés durant les d'octobre et de novembre (41,9% et 42,5%), $p = 0,04$.

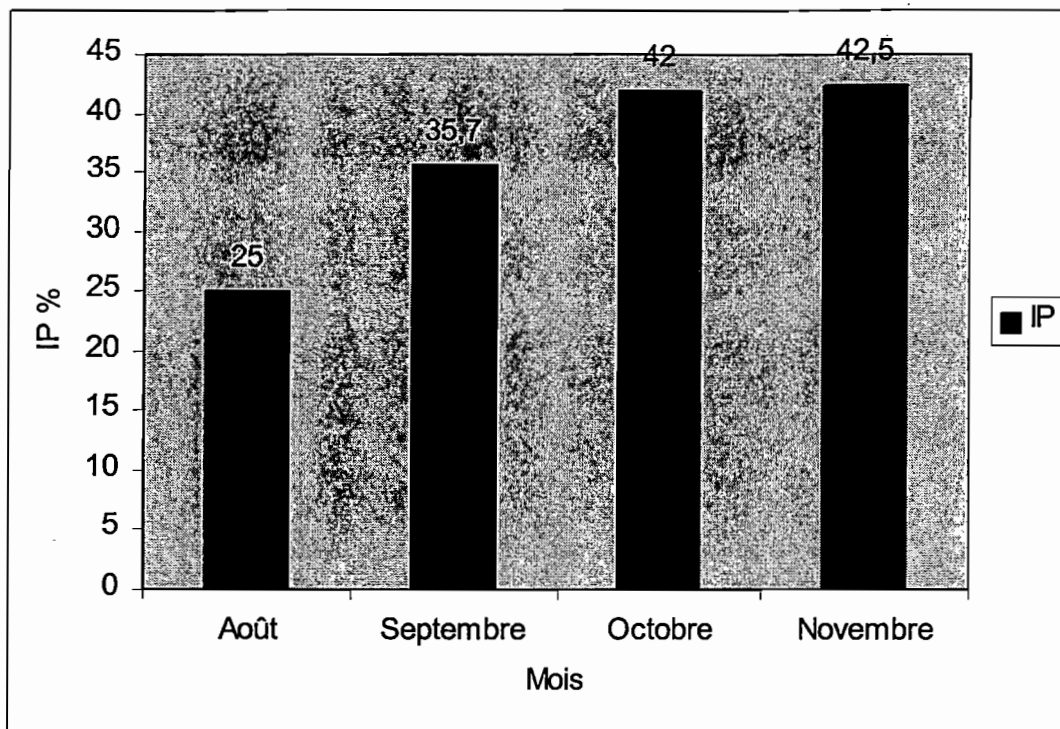


Figure 1: Distribution mensuelle de l'Indice Plasmodique dans la population de consultants à Bandiagara en 1997.

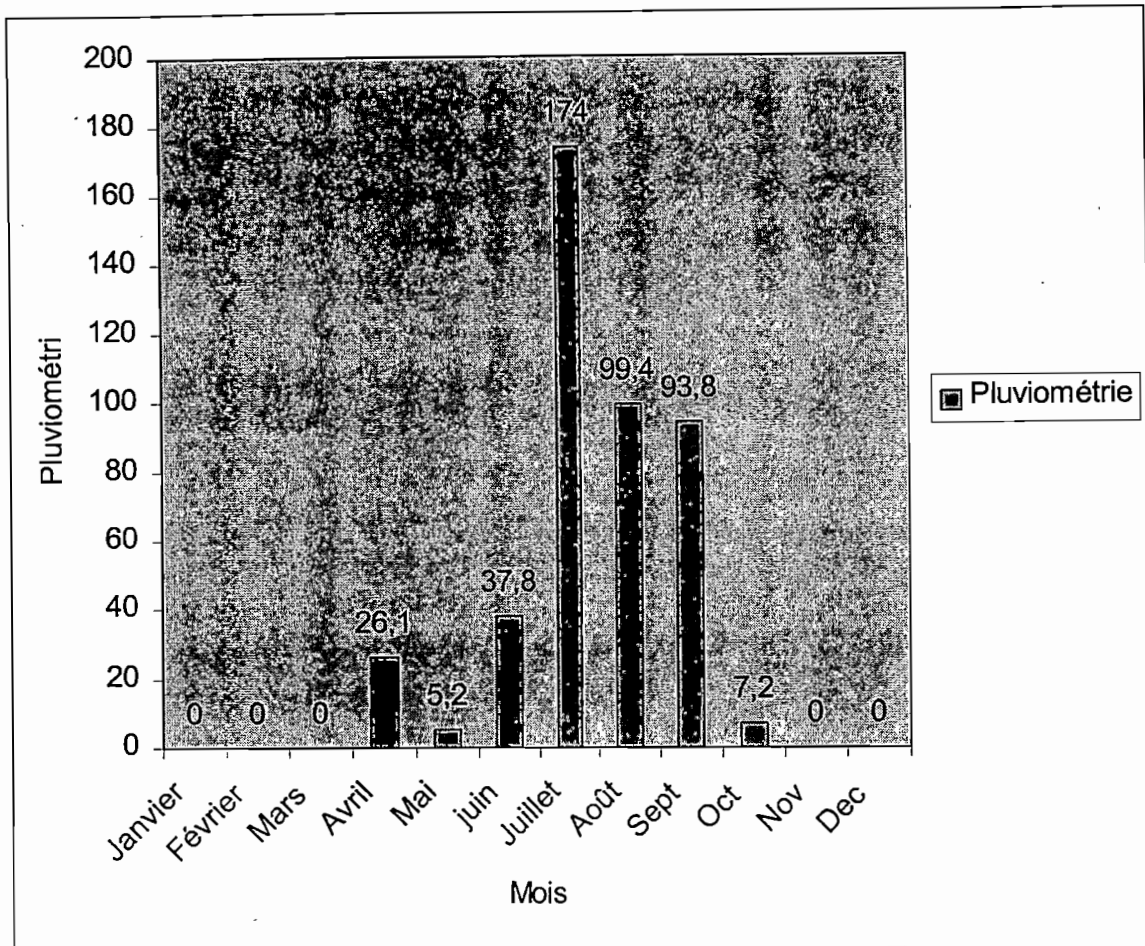


Figure 2: Représentation graphique de la pluviométrie mensuelle en 1997 dans la ville de Bandiagara.

La pluviométrie totale était de 443,5 mm d'eau pour l'année 1997. Le maximum de pluies a été enregistré durant le mois de juillet.

5-2 Résultats clinique et parasitologique.

5- 2-1 Accès palustres simples

Au total 303 inclusions ont été faites dont 290 cas correctement traités à la chloroquine à raison de 10mg/kg de poids corporel pendant 2 jours puis 5 mg/kg le troisième jour . Un cas de refus à J3 a été notifié. A J7 et à J14 des cas d'abandon essentiellement par voyage ont été constatés.

Notre analyse a porté sur 290 patients de J0 à J2, 289 malades à J3 et 284 patients à J7 et 279 patients à J14.

Nous n'avons pas noté de cas de rash cutané, ni d'oedème de Quicke, ayant nécessité l'arrêt du traitement.

Le taux de suivi complet était de 95,7% à J14.

Les motifs de consultation les plus fréquents ont été les céphalées 77,6% (225/290), la fièvre 62,1%, l'asthénie 23,8% (69/290); les vomissements 21,7%(63/290). La diarrhée a été retrouvée chez 3,1 % de cas (9/290); 44,1 % de nos patients ont déclaré avoir consommé un ou des médicament (s).

Les taux de consommation de médicaments antipaludiques avant la prise en charge par notre équipe était de 21 % (61/290) pour la chloroquine, 0,7% (2/290) pour la quinine, 0,3% (1/290) pour la sulfadoxine-pyriméthamine. Pour les médicaments traditionnels, ce taux était de 1%(3/290).

Il ressort de l'interrogatoire des malades un taux de consommation du paracétamol de 53,4% (68/290) .

Tableau V: Distribution de l'échantillon ayant suivi le test in vivo de 14 Jours par sexe et classe d'âge.

Sexe/Age	2 -4 ans	5- ans	10-14 ans	≥ 15 ans	Total
Masculin	34 56,7%	41 48,9%	44 57,9%	36 51,4%	155 53,4%
Féminin	26 43,3%	43 51,1%	32 42,1%	34 48,5%	135 46,6%
Total	60 20,7%	84 29%	76 26,2%	70 24,1%	290 100%

Le nombre des hommes était plus élevé que celui des femmes (53,4% vs 46,6%). Le sexe ratio était de 1,14 en faveur des hommes.

L'âge minimum d'inclusion était de 2 ans, la moyenne d'âge était de 10 ans et l'âge maximum se situait au tour de 66 ans.

La densité parasitaire moyenne était de 12150 parasites par mm³ de sang (moyenne arithmétique).

Tableau VI: Répartition des porteurs de gamétocytes à J0 par tranche d'âge.

Age	2 - 4 ans	5 - 9 ans	10 - 14 ans	≥ 15 ans	Total
Gte +	2	3	1	1	7
Gte-	58	81	75	69	283
Fréquence	3,3%	3,5%	1,3%	1,4%	2,4%
Total	60	84	76	70	290

A l'inclusion le taux de portage de gamétocytes était de 2,4 %. Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les différents groupes d'âge $Chi2 = 1,37$ $P = 0,71$.

Tableau VII: Distribution des porteurs de splénomégalie par classe d'âge à l'inclusion.

Age	2- 4 ans	5- 9 ans	10 -14 ans	≥ 15 ans	Total
Rate +	13	22	11	0	46
Rate -	47	62	65	70	244
Fréquence	21,7%	26,1 %	14,4%	0%	15,9%
Total	60	84	76	70	290

La proportion de splénomégalie était de 15,9%. Nous n'avons pas noté de splénomégalie dans la tranche d'âge de 15 ans ou plus. Il existait une différence hautement significative entre les classes d'âge. Les enfants de 5 à 9 ans avaient une fréquence plus élevée de la splénomégalie.

$Chi2 = 21,5$ $P < 10^{-5}$.

Tableau VIII: Répartition des cas d'anémie à l'inclusion en fonction de l'âge.

Age	2 - 4 ans	5 - 9 ans	10 - 14 ans	≥ 15 ans	Total
Anémie +	20	8	8	3	39
Anémie -	40	76	68	67	251
Fréquence	33,3%	9,5%	10,5%	4,2%	13,4%
Total	60	84	76	70	290

La fréquence de sujets anémiés était de 13,4%. Elle était plus élevée chez les enfants de moins de 5 ans 6,89 %. Il existait une différence hautement significative entre les différents groupes d'âge $Chi2 = 27,10$ $P < 10^{-5}$

Tableau IX: Distribution des accès fébriles par tranche d'âge à l'inclusion.

Age	2-4 ans	5- 9 ans	10-14 ans	≥ 15 ans	Total
Fièvre +	45	54	44	37	180
Fièvre -	15	30	32	33	110
Fréquence %	75%	64,2%	57,9%	52,9%	62,1%
Total	60	84	76	70	290

62,1 % de nos patients ont présenté à leur inclusion une température axillaire supérieure ou égal à 37,5 °C. Les enfants de 2 à 4 ans avaient une plus haute fréquence de fièvre avec 75%. Il existait une différence statistique significative entre les différents groupes d'âge $Chi2 = 7,52$ $P = 0,05$.

Tableau X: Distribution de la charge parasitaire par classe.

Classe	Effectifs	Pourcentage
1-1000	35	12,1%
1001-5000	58	20%
5001-15000	69	23,8%
≥ 15001	128	44,1%
Total	290	100

La charge parasitaire moyenne était de 25435 parasite par mm³ de sang. Les parasitémiés de plus de 15000 trophozoites de *P.falciparum*/mm³ étaient plus fréquemment rencontrées chez nos patients.

Tableau XI: Répartition des malades anémiés en fonction de la charge parasitaire au moment de l'inclusion.

Charge	1- 1000	1001- 5000	5001-15000	≥ 15001	Total
Anémie+	2	11	9	17	39
Anémie-	33	47	60	111	251
Fréquence	5,7%	19%	2,4%	13,2	13,4%
Total	35	58	69	128	290

Nous n'avons pas observé de relation statistique significative entre l'anémie et la charge parasitaire $Chi^2= 3,33$ $p=0,34$ dans notre étude.

Tableau XII: Répartition des porteurs de splénomégalie en fonction de la charge parasitaire au moment de l'inclusion.

Charge	1- 1000	1001- 5000	5001-15000	≥ 15001	Total
Rate+	4	9	9	24	46
Rate-	31	49	60	104	244
Fréquence	11,4%	15,5%	13%	2,4%	15,9%
Total	35	58	69	128	290

Il n'existait pas de relation statistique significative entre la splénomégalie et la charge parasitaire $Chi^2= 1,73$ $p=0,63$.

Tableau XIII: Lien entre splénomégalie et anémie à l'inclusion dans l'échantillon étudié.

Rate	Anémie+	Anémie-	Total
Rate+	10	36	46
Rate-	29	215	244
Fréquence	25,6%	14,3%	15,9%
Total	39	251	290

La proportion la plus élevée de splénomégalie est observée chez les malades anémiés. Cependant nous n'avons pas trouvé de différence statistique significative entre la splénomégalie et l'anémie $Chi^2= 2,44$ $p=0,11$ (Yates).

Tableau XIV: Distribution des sujets fébriles en fonction de la charge parasitaire au moment de l'inclusion.

Charge	1- 1000	1001- 5000	5001-15000	≥ 15001	Total
Fièvre+	24	30	37	89	180
Fièvre-	11	28	32	39	110
Fréquence	68,5%	51,7%	53,6%	69,6%	62,1%
Total	35	58	69	128	290

Nous avons mis en évidence un lien statistiquement significatif entre la charge parasitaire et l'apparition de fièvre ($Chi^2=8,38$ $p=0,03$).

Tableau XV: Incidence mensuelle des cas de paludisme simple estimée sur l'ensemble de la population de 1 à 10 ans (n=3600).

Mois	Effectif	Incidence
Août	55	15,2
Septembre	107	29,7
Octobre	91	25,2
Novembre	37	10,2
Total	290	

L'incidence la plus élevée de cas simples de paludisme a été observée au mois de septembre avec 29 p1000 et octobre avec 25,2 p1000.

Tableau XVI: Incidence mensuelle des cas de paludisme simple en fonction de pluviométrie.

Mois	Effectif	Incidence	Pluviométrie
Août	55	15,2%	99,4 mm
Septembre	107	29,7%	93,8 mm
Octobre	91	25,2%	7,2 mm
Novembre	37	10,2%	0 mm
Total	290		

L'incidence la plus élevée est observée au mois de septembre, alors que la pluviométrie est plus élevée au mois d'août.

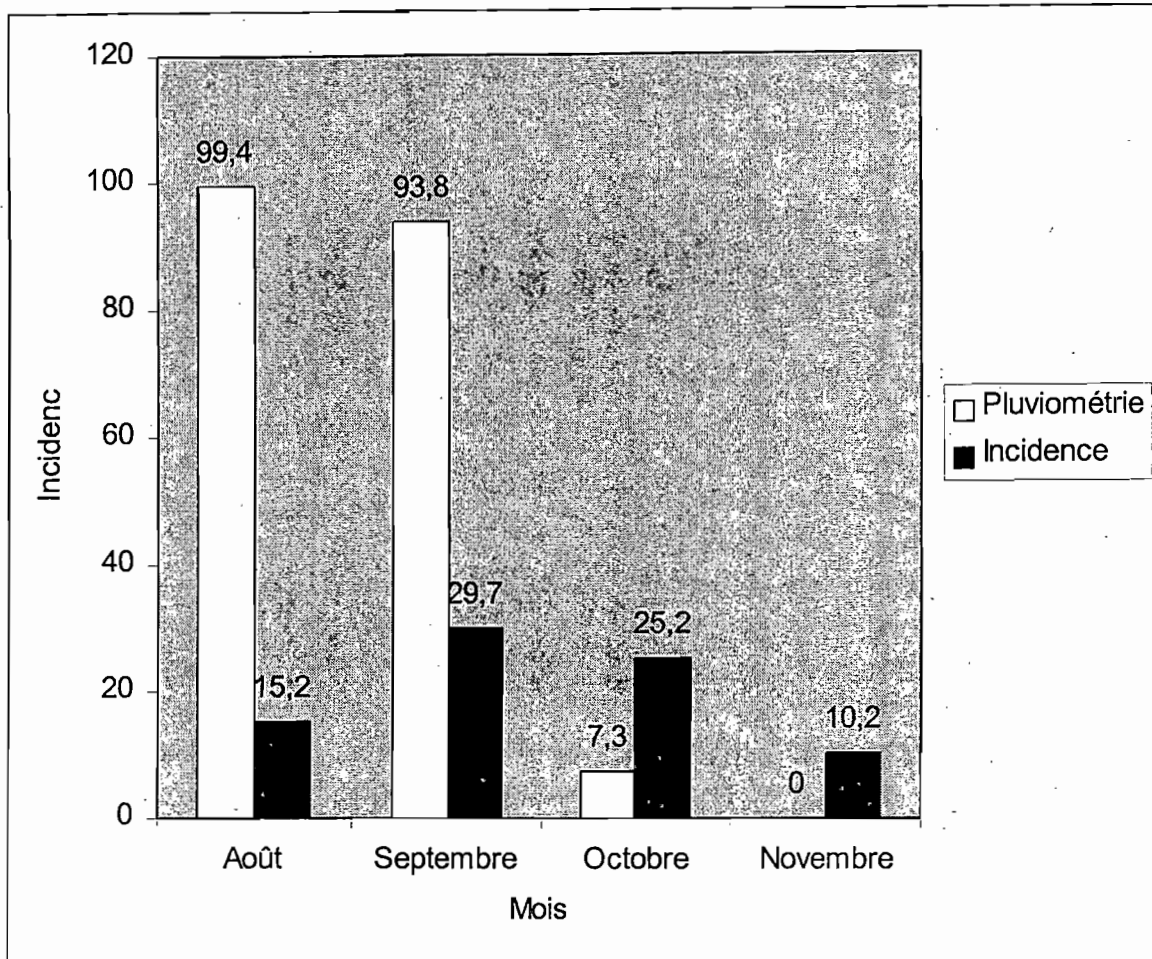
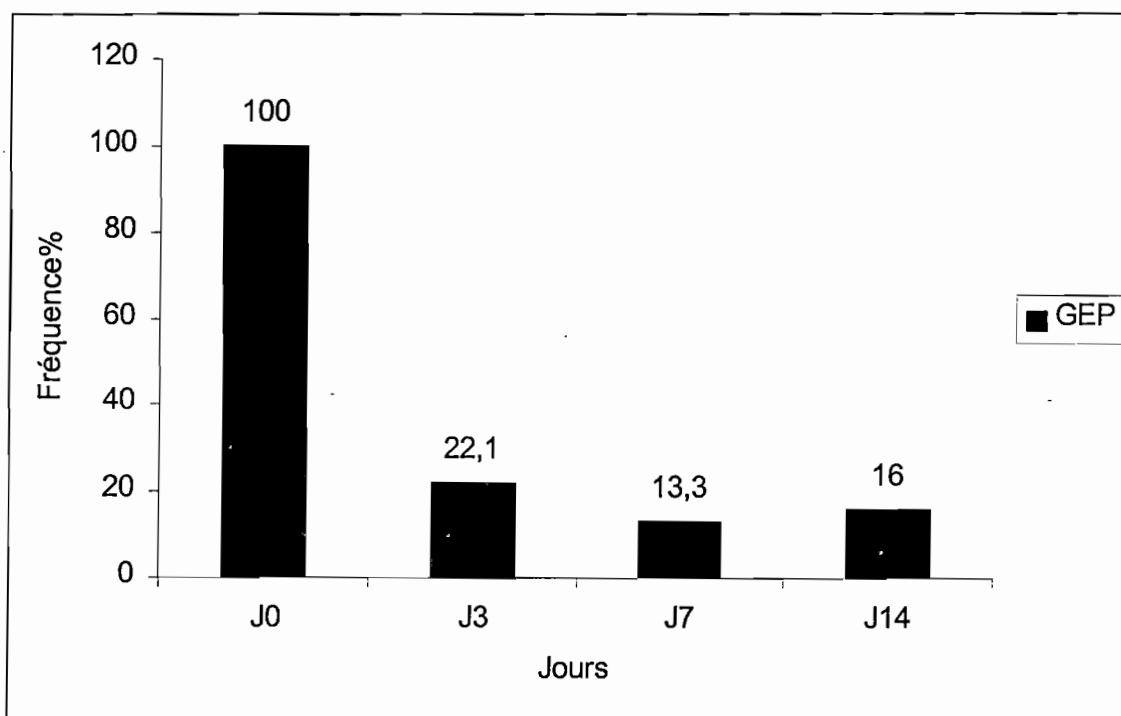


Figure 3: Distribution de l'incidence mensuelle des accès palustres simples en fonction de la pluviométrie.

Tableau XVII : Evolution de la positivité de la goutte épaisse au cours du suivi de J0 à J14.

Jours	GE+	GE-	Pourcentage	Total
J0	290	0	100	290
J3	64	225	22,1	289
J7	38	246	13,3	284
J14	44	235	16	279



Il existait une différence hautement significative au cours du suivi quant à la répartition des formes asexuées du parasite $Chi^2=634,41$ $P<10^{-6}$.

Figure 4 : Evolution de la fréquence des gouttes épaisses positives au cours du suivi

Cette figure montre une diminution de la proportion des porteurs de *Plasmodium* de J0 à J7 et une légère augmentation de la même proportion à J14. Le taux de réduction des gouttes épaisses positives est de 77,93% à J3, 86,9% à J7 et de 84,82% à J14. Ce taux est de 40,62% entre J3 et J7. Par contre nous avons noté une augmentation de 15,78 % de gouttes épaisses positives de J7 à J14.

Tableau XVIII: Evolution des porteurs de gamétocytes au cours du suivi.

Jours	GTE+	GTE-	Pourcentage	Total
J0	7	283	2,4	290
J3	7	282	4,2	289
J7	11	273	3,9	284
J14	14	265	5	279

Il y a eu une augmentation du portage des gamétocytes entre J0 et J14, soit 50% au cour du traitement à la chloroquine.

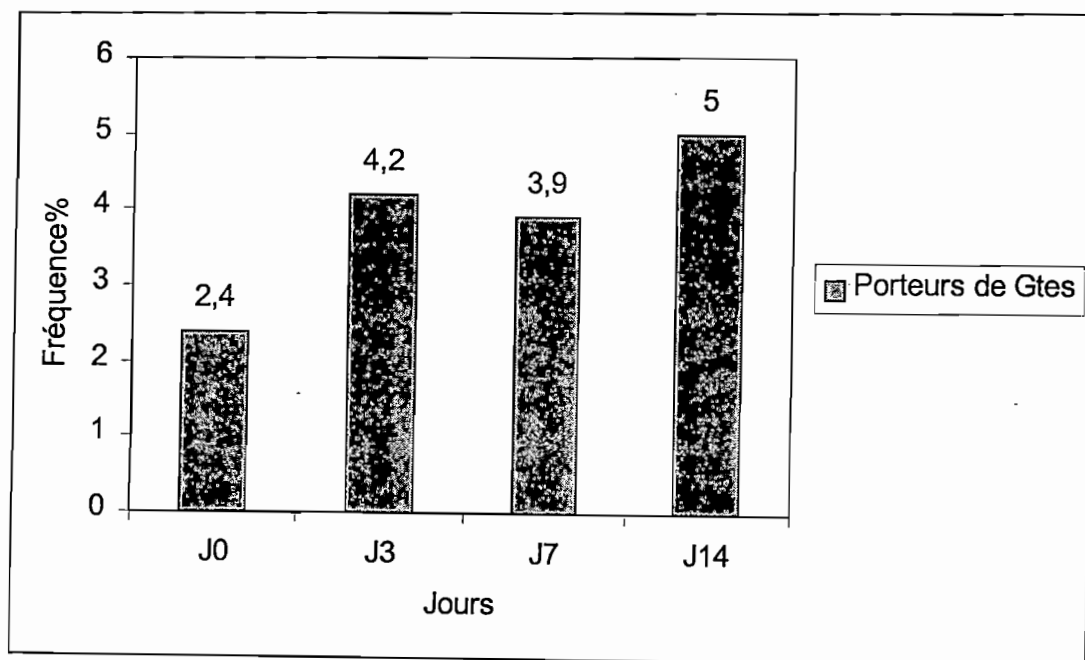


Figure 5: Evolution de la fréquence des porteurs de gamétocytes au cours du suivi. Ce graphique montre une augmentation de la fréquence des porteurs de gamétocytes de J0 à J14.

Tableau XIX : Répartition des porteurs de gamétocytes par mois.

Mois	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Total
Gte +	2	3	2	0	7
Gte-	53	104	89	37	283
Fréquence	3,7%	2,8%	2,1%	0%	2,4%
Total	55	107	91	37	290

La variation mensuelle des porteurs de gamétocytes n'était pas statistiquement comparable $Chi^2 = 1,35$ $P = 0,71$.

Tableau XX : Evolution de la splénomégalie au cours du suivi.

Jours	Rate+	Rate-	Pourcentage	Total
J0	46	244	15,9	290
J3	32	257	11,1	289
J7	26	258	9,1	284
J14	13	266	4,7	279

Il existait une différence hautement significative au cours du suivi quant à l'évolution de la splénomégalie $Chi^2=20$ $P= 0,0001$. La majorité des splénomégalies était de stade I de Hackett.

La réduction de la splénomégalie sous chloroquine était de 30,43% de J0-J3, 45,43% de J0-J7 et de 71,74% de J0-J14.

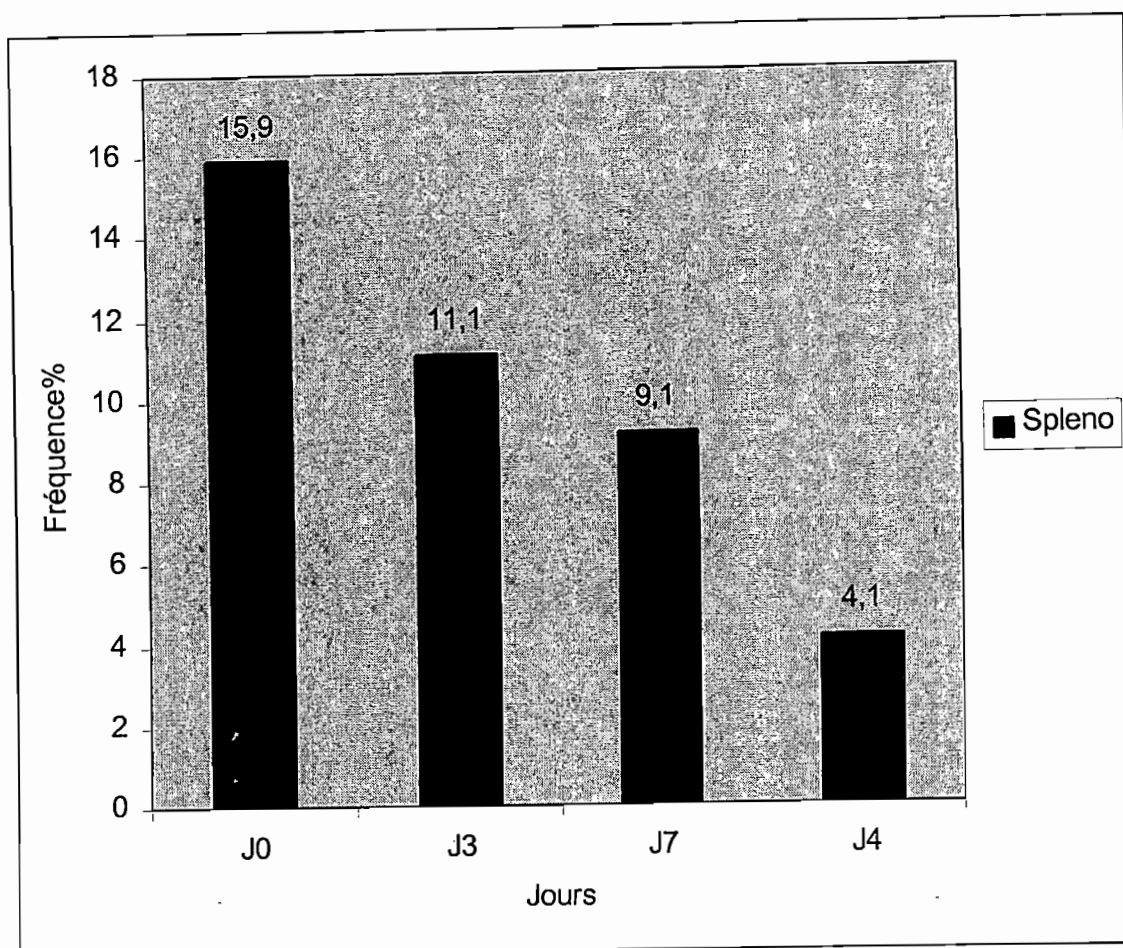


Figure 6: Evolution de la splénomégalie au cours du suivi.

Tableau XXI: Répartition mensuelle de la splénomégalie.

Mois	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Total
Rate+	8	17	14	7	46
Rate-	47	90	77	30	244
Fréquence	14,5%	15,9%	15,3%	19%	15,9%
Total	55	107	91	37	290

Il n'existait pas de différence statistiquement significative quant à la variation mensuelle des cas de rate hypertrophiées $Chi^2=0,35$ $P=0,95$.

Tableau XXII: Evolution de la fièvre au cours du suivi.

Jours	Fièvre+	Fièvre-	Pourcentage	Total
J0	180	110	62,1	290
J3	13	276	4,4	289
J7	20	264	7	284
J14	19	260	6,9	279

Il existait une différence hautement significative au cours du suivi quant à la répartition de la fièvre $Chi^2=419,3$ $P<10^{-5}$. La réduction de la fièvre sous traitement était de 92,3% déjà à J3.

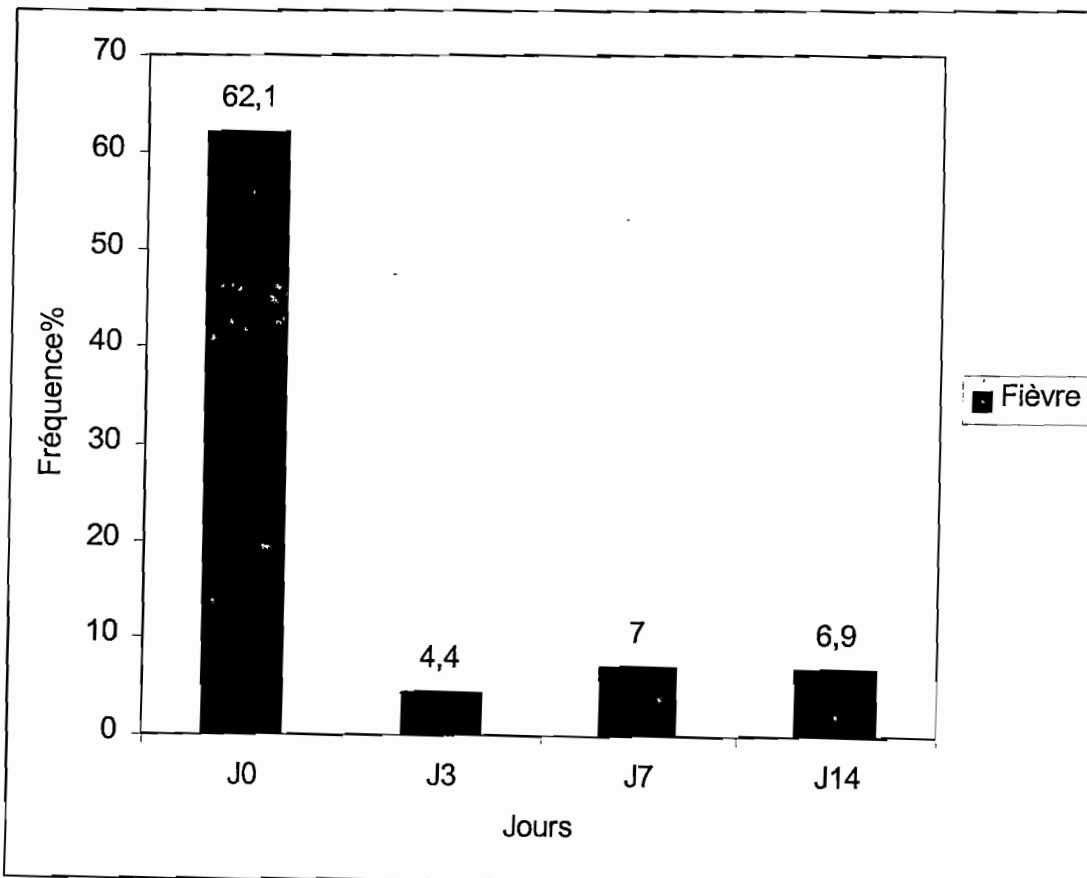


Figure 7: Evolution de la fièvre au cours du suivi.

Tableau XXIII : Variation mensuelle des sujets fébriles.

Mois	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Total
Fièvre+	34	64	63	19	180
Fièvre-	21	43	28	18	110
Fréquence	61,8%	59,1%	69,2%	51,3%	62,1%
Total	55	107	91	37	290

IL n'existait pas de différence statistiquement significative quant à la variation mensuelle des cas fébriles $Chi^2= 4,02$ $P=0,25$.

Tableau XXIV: Evolution de l'anémie au cours du suivi.

Jours	Anémie+	Anémie-	Pourcentage	Total
J0	39	251	13,4	290
J7	43	241	15,1	284
J14	29	250	10,3	279

Il n'existait pas de variation statistique significative au cours du suivi en ce qui concerne la répartition de l'anémie $Chi^2=2,87$ $P= 0,23$.

La réduction de l'anémie à J14 était de 25,64%.

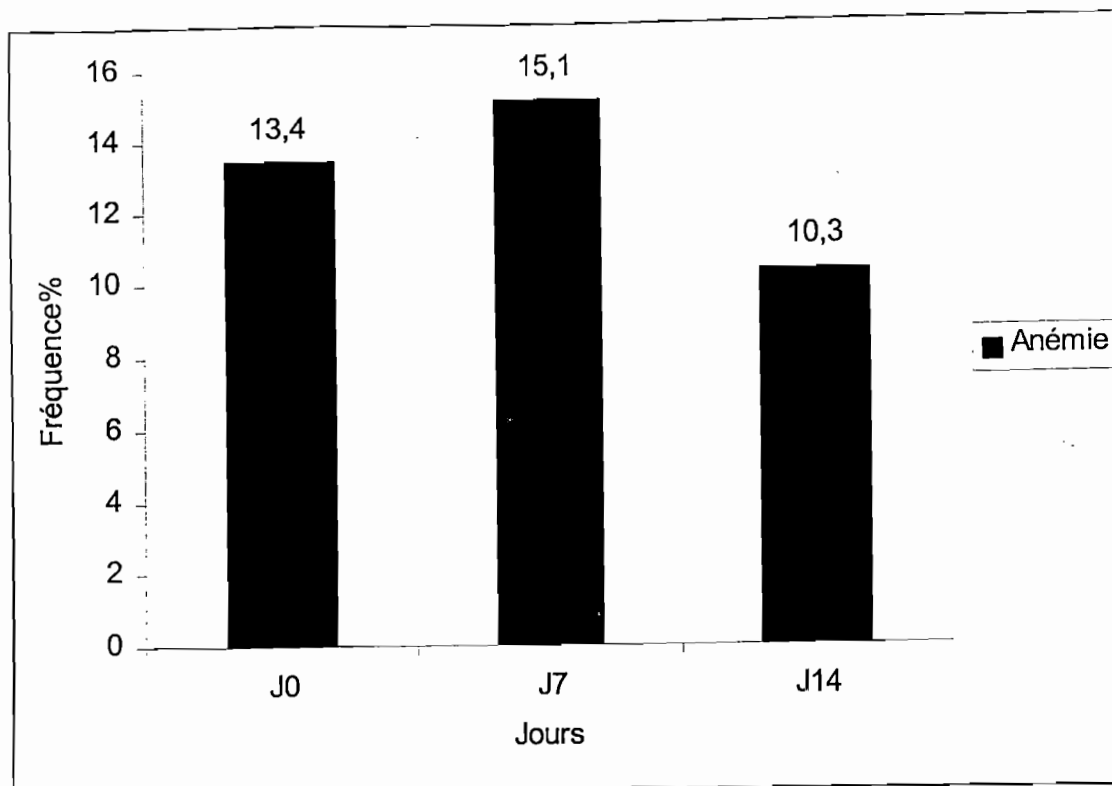


Figure 8: Evolution de la fréquence de l'anémie au cours du suivi.

Tableau XXV : Répartition mensuelle de l'anémie.

Mois	Août	Septembre	Octobre	Novembre	Total
Anémie+	4	13	15	7	39
Anémie-	51	94	76	30	251
Fréquence	7,2%	12,1%	16,4%	18,9%	13,4%
Total	55	107	91	37	290

La proportion des cas d'anémie était plus élevée au mois de novembre 18,9 % contre 7,2% au mois d'août ($p=0,001$).

Cependant la fréquence mensuelle des cas d'anémie était statistiquement comparable de façon globale $Chi^2=3,63$ $P=0,30$.

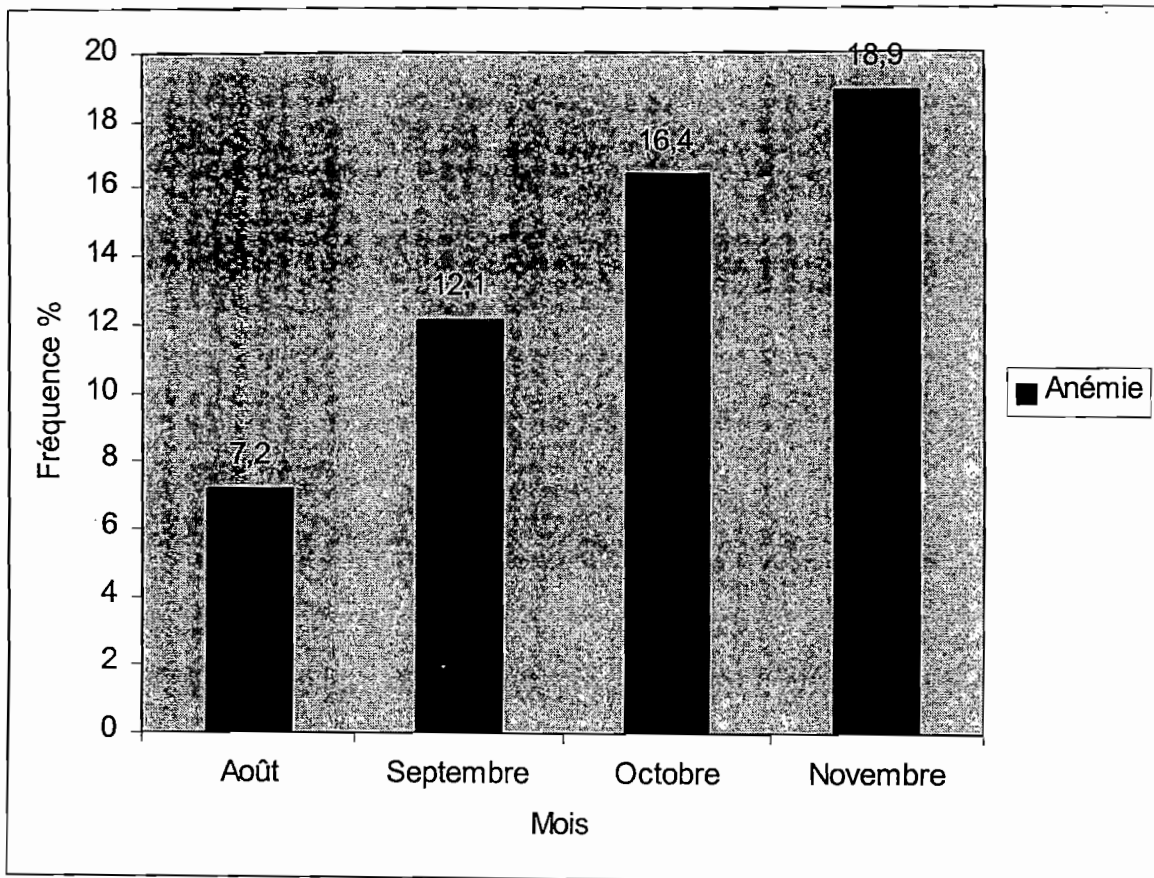


Figure 9: Evolution mensuelle de l'anémie.

La figure 9 montre une augmentation régulière de la fréquence des sujets anémiés du mois d'août au mois de novembre 1997, dans la ville de Bandiagara.

5-2-2 Accès palustres graves

Au total 55 cas graves de paludisme ont été observés. L'âge minimal était de 10 mois. L'âge maximal était de 10 ans.

Deux cas de coma de stade II selon le score de Molyneux ont été observés chez 2 enfants âgés de 6 ans et de 10 ans.

Il n'existait pas de relations statistiquement significative entre l'âge et l'apparition de coma $Chi^2=3,95$ $P=0,26$.

Les autres manifestations neurologiques étaient par ordre de fréquence, les convulsions 30,9% (n=55), la prostration 18,2 % (n=55), l'obnubilation 9 % (n=55). Ces formes nous arrivaient dans les premières 48 heures.

Les signes fonctionnels rencontrés à l'inclusion étaient représentés par les vomissements 38,1% (21/55), la diarrhée 20% (11/55), céphalées 34,5% (19/55).

91% (50/55) de cas graves souffraient de fièvre et 71% (39/55) avaient consommés au moins un médicament avant toute consultation médicale.

Tableau XXVI: Répartition des charges parasitaires selon l'âge.

Charge	≤ 2 ans	3-5 ans	6-9 ans	≥ 10 ans	Total
Groupe1*	17	16	6	7	46
Groupe2**	5	1	1	2	9
Fréquence	77,2%	94,1	85,7	77,8%	83,8%
Total	22	17	7	9	55

La classe d'âge de 6 à 9 ans avait la plus forte charge parasitaire. Cependant il n'existait pas de différence entre l'âge et la charge parasitaire $Chi^2= 2,26$ $P=0,51$.

Tableau XXVII : Distribution des cas fébriles en fonction de l'âge.

Age	≤ 2 ans	3-5 ans	6-9 ans	≥ 10 ans	Total
Fièvre+	22	16	5	7	50
Fièvre-	0	1	2	2	5
Fréquence	100%	94,1%	71,4%	77,8%	91%
Total	22	17	7	9	55

A l'admission 91% de nos patients étaient fébriles. Il n'existait pas de relation statistique significative entre la fièvre et l'âge, $Chi^2=7,50$ $P=0,05$.

Les enfants âgés d'au plus 2 ans ont fait tous de la fièvre 100%.

Tableau XXVIII: Distribution des cas de splénomégalie selon l'âge.

Age	≤ 2 ans	3-5 ans	6-9 ans	≥ 10 ans	Total
Rate+	9	6	1	1	17
Rate-	13	11	6	8	38
Fréquence	41%	35,2%	14,2%	11,1%	30,9%
Total	22	17	7	9	55

Les enfants âgés d'au plus 2 ans étaient plus porteurs d'une splénomégalie avec une proportion de 41%. La comparaison globale n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistique significative entre l'âge et la splénomégalie $Chi^2=3,74$ $p=0,29$.

Tableau XXIX : Répartition des cas d'anémie modérée en fonction de l'âge.

Age	≤ 2 ans	3-5 ans	6-9 ans	≥ 10 ans	Total
Anémie+	16	9	2	1	28
Anémie-	6	8	5	8	27
Fréquence	72,7%	53%	28,5%	11,1%	50,9%
Total	22	17	7	9	55

L'analyse de ce tableau montre que les enfants âgés d'au plus 2 ans faisaient plus l'anémie que les autres 72,7%. Il existait une relation statistique significative entre l'anémie et l'âge $Chi^2=11,32$ $P=0,01$.

Tableau XXX: Répartition des cas de convulsions fébriles en fonction de l'âge.

Age	≤ 2 ans	3-5 ans	6-9 ans	≥ 10 ans	Total
Convulsion+	10	5	1	1	17
Convulsion-	12	12	6	8	38
Fréquence	45,4%	29,4%	14,2%	11,1%	30,9%
Total	22	17	7	9	55

La proportion de convulsion était plus élevée chez les enfants âgés d'au plus 2 ans (45,4 %) et 11,1% pour les malades âgés de 10 ans.

Tableau XXXI: Distribution des cas de paludisme grave en fonction du type nosographique.

Age	Neuropal Cas	A.modérée Cas	A.sévère Cas	HP Cas	Hypogly Cas
≤ 2ans	13	16	3	17	2
3-5 ans	5	9	0	16	0
6-9 ans	2	2	1	6	0
≥ 10 ans	3	1	0	7	0
Total	23	28	4	46	2

La forme neurologique du paludisme a été retrouvée chez 23 patients soit un taux de 41,8% (23/55). L'anémie sévère a été notifiée chez 7,2% (4/55) de nos malades et 46 patients soit 83,6% avaient une haute parasitémie. Deux cas d'hypoglycémie (3,6%) ont été observés.

Tableau XXXII: Incidence mensuelle des cas de paludisme grave dans la population de 1-10 ans dans la ville de Bandiagara (n=3600).

Mois	Effectif	Incidence
Septembre	9	2,5
Octobre	34	9,4
Novembre	12	3,3
Total	55	15,2

L'incidence la plus élevée était observée au mois d'octobre 9,4 p1000.

5-3 Résultats de l'évaluation thérapeutique

5-3-1 Accès simples

5-3-1-1 Test *in vivo*

Tableau XXXIII: Distribution en fonction de l'âge de la réponse au traitement par la chloroquine.

Réponse	2-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	>= 15 ans	Total
ETP	4 7%	5 5,9%	3 4,05%	1 1,4%	13 4,6%
ETT	5 8,8%	6 7,1%	1 1,35%	1 1,4%	13 4,6%
RCS	48 84,2%	73 86,9%	70 94,6%	65 97%	256 90,8%
Total	57	84	74	67	282

Le taux global de réponse clinique satisfaisante était de 90,8% dans la population des malades de la ville de Bandiagara en 1997.

Le taux des échecs thérapeutiques précoce et tardif était de 4,6%.

Nous n'avons pas pu déterminer ces taux chez 6,9% (21/303) des patients. Les taux des échecs thérapeutiques varient significativement en fonction de l'âge ($p < 0,05$). Ils sont plus élevés chez les enfants de moins 10 ans.

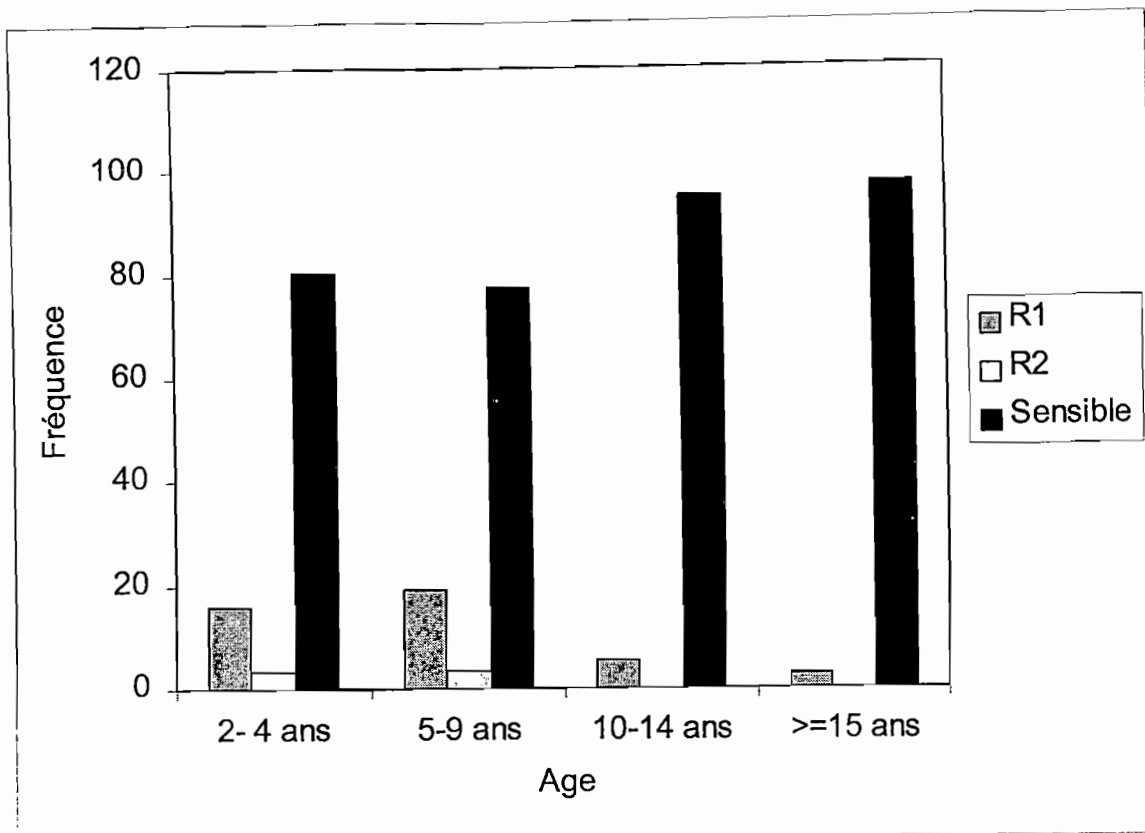


Figure 10: Représentation graphique de la réponse au traitement à la chloroquine.

Tableau XXXIV: Distribution par tranche d'âge des cas de résistance.

Résistance	2-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	>= 15 ans	Total
R1	9 16%	16 19%	4 5,4%	2 2,9%	31 11,1%
R2	2 3,5%	3 3,5%	0 0%	0 0%	5 1,8%
Sensible	45 80,3%	65 77,3%	69 94,5%	65 97%	244 87,1%
Total	56	84	73	67	280

Le niveau de résistance R1 était de 11,1%, ce niveau est plus élevé chez les enfants de 5 à 9 ans 19% contre 2,9% chez les patients âgés d'au moins 15 ans. ($p < 0,05$). Le niveau de résistance R2 était de 1,8%. Ce niveau était comparable chez les enfants de 2 à 9 ans (1,5%) et nul pour ceux âgés d'au moins 10 ans. Le niveau de résistance n'a pu être précisé chez 7,5% (23/303) des malades.

Tableau XXXV: Distribution des cas de résistance en fonction des échecs thérapeutiques.

Echecs	R1		R2		S		Total
ETP	2	6,4%	2	40%	7	2,8%	11
ETT	11	35,4%	2	40%	0	0%	13
RCS	18	58%	1	20%	237	97,1%	256
Total	31		5		244		280

L'analyse de ce tableau montre une réponse clinique satisfaisante de 97,1%. Chez les souches résistantes 6,4% des cas d'échec thérapeutique précoce avaient un niveau de résistance R1 et 40% de cas d'échec thérapeutique tardif avaient un niveau de résistance R2. Un niveau de résistance R1, a été retrouvé chez 58% des malades ayant une réponse clinique satisfaisante. Il y'a une bonne concordance entre le niveau de résistance et la réponse clinique $\kappa = 0,30$ $p < 10^{-6}$.

5-3-1-2 Test *in vitro* Détection des gènes de la chloroquino-résistance (Cg2 et mdr) par PCR (résistance moléculaire).

Nous avons pu déterminer jusque là les gènes de la chloroquinorésistance que chez 25 sujets, sélectionnés en fonction de leur statut *in vivo*.

Tableau XXXVI : Distribution globale des gènes Cg2 (portion K et W), mdr . et infections mixtes.

NID	J0			J14			VIVO	Corrélation
	Gène CQR			Gène CQR				
	K	W	MDR	K	W	MDR		
8	0			0		CU	R	+
9	D	D		D		C	R	+++
12	0	0		D	D	U	R	++
15	0			0			R	ND
19	D	D	C	0			R	+++
20	ND	0					R	ND
21	D	D	C	D	D	C	R	+++
81	ND	ND	U			C	R	+
91	D	D	C	D		C	R	+++
102							R	
104							R	
109							R	
112		ND	CU				R	+
114		0			D	C	R	++
116		ND	U				R	ND
122	D	D	U	D	D	C	R	+++
173	D		UC	D	D	C	R	+++
175	D+ND	ND	C		D+ND	CU	R	++
177	D	D	C	D	D	C	R	+++
185	D	D	C	D	D	C	R	+++
187			UC	ND	ND	CU		+
192	ND	ND	CU	D	D	CU	R	+++
258	D	D	U	D	D	CU	R	+++
276			CU	D	D	C	R	+++
303				D			R	+

C = mutation au niveau du gène mdr

U = absence de mutation

CU = infection mixte

D = géotype résistance

ND = géotype sensible

ND-D = géotype mixte.

Concordance bonne (+++) \Longrightarrow 11/19 = 58%
 Concordance moyenne (++) \Longrightarrow 3/19 = 15,8%
 Concordance modérée (+) \Longrightarrow 3/19 = 15,8%
 Concordance non déterminée \Longrightarrow 3/25 = 12%.

Il y'a une bonne concordance de 58% entre la réponse clinique et la présence des gènes de la chloroquino-résistance. La concordance n'a pu être faite chez 12 %.

Les gènes de la chloroquinorésistance circulent dans la population des parasites de *P.falciparum* dans la ville de Bandiagara. La sensibilité de la technique PCR de détection des gènes *Pfmdr* et *cg2* est d'environ 90% (17/19).

Les infections étaient mixtes dans la plus part des échantillons des malades. Les souches portant les gènes de résistance et celle ne portant pas ces gènes circulent ensemble chez le même individu.

5-3-2 Evaluation du protocole thérapeutique de traitement des cas graves de paludisme: association Quinine + Fansidar R.

Tableau XXXVII: Evolution de l'état clinique des patients à J3.

Evolution	Effectif	Fréquence
Amélioration	37	67,3%
Guérison	14	25,5%
Coma	1	1,8%
Décès	3	5,4%
Total	55	100%

Nous avons constaté trois cas de décès, deux cas au cours du traitement et un cas après le traitement soit un taux de létalité de 5,45% (3/55).

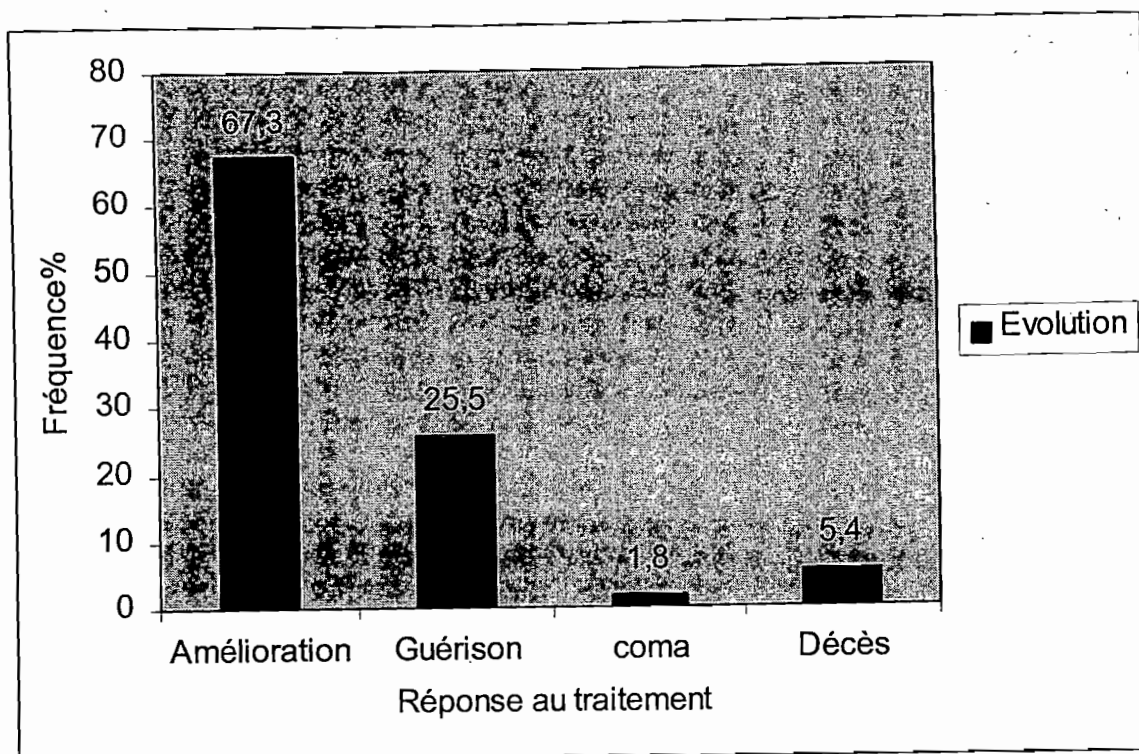


Figure 11: Evolution de l'état de santé des patients à J3.

Cette figure montre un taux de guérison et ou d'amélioration clinique et biologique de 92,8% à J3.

Le protocole a été enseigné et transféré aux médecins et infirmiers chef de poste médical du cercle de Bandiagara. Le manque de G10 dans les stocks de pharmacie (même à Bamako) est le facteur limitant.

Les tradipraticiens ont été associés très largement au dépistage et à la prise en charge des formes graves et compliquées, via leur association. 70% des formes neurologiques nous ont été confiées par les tradipraticiens.

Le coût de revient d'un tel schéma thérapeutique a été à 5000 cfa/ enfant le J1, 2500 cfa J2 et 1500 cfa J3. Soit un total de 9000-10000 cfa pour la prise en charge correcte et efficace des formes graves et compliquées de paludisme dans un hôpital de district avec un personnel réduit.

5-4 Paludisme et hémoglobinose.

5-4-1 Accès palustres simples

Tableau XXXVIII: Distribution du type d'hémoglobine en fonction du sexe.

HB	AA	AA-F	AC	AS	CC	Total
Masculin	99	1	13	3	2	118
Féminin	85	1	11	6	0	103
Total	184	2	24	9	2	221

Le type d'hémoglobine le plus fréquent est l'hémoglobine A..

Forme homozygote	AA	83,5%(184/221)
Forme hétérozygote	AS	4,7% (3/221)
Hémoglobine foetale	AF	0,9%(2/221)
Forme hétérozygote	AC	10,9%(24/221)
Forme homozygote	CC	0,9%(2/221)
Hémoglobinose C	AC +CC	11,8%(26/221)

Tableau XXXIX: Répartition des cas d'anémie à l'inclusion en fonction du type d'hémoglobine:

HB	AA	AA-F	AC	AS	CC	Total
Anémie+	19	0	4	1	1	25
Anémie-	165	2	20	8	1	196
Fréquence	10,3%	0%	16,6%	11,1%	33,3%	11,3%
Total	184	2	24	9	3	221

La fréquence de l'anémie était plus élevée chez les porteurs de l'hémoglobine C 18,5% (5/27). Mais, nous n'avons pas noté de différence statistiquement significative entre l'anémie et le type d'hémoglobine $Chi^2= 4,21$ $P= 0,51$.

5-4-2 Accès palustres graves.

Tableau XXXX: Distribution des malades anémiés en fonction du type d'hémoglobine.

Hb	A. modérée		A.sévère	
AA	17	85%	2	100%
AC	2	10%	0	0%
AF	0	0%	0	0%
AS	1	5%	0	0%
Total	20		2	

NB: A= anémie

L'électrophorèse de l'hémoglobine a été réalisée chez 37 patients atteints de formes graves de paludisme. L'anémie modérée a été observée chez 54% des malades (20/37). L'anémie sévère a été constatée chez 5,4% des sujets.

Il n'existait de différence statistique significative entre le degré de l'anémie et le type d'hémoglobine $p > 0,05$.

Tableau XXXXI: Distribution des charges parasitaires en fonction du type d'hémoglobine.

HB	AA	AC	AF	AS	Total
HP+	22	7	1	0	81%
HP-	6	0	0	1	7
Fréquence	78,5%	100%	100%	0%	81%
Total	28	7	1	1	37

NB: HP= hautes charges parasitaires.

Tous les porteurs de l'hémoglobine C avaient une charge parasitaire supérieure à 100.000 parasites/ mm³ de sang. Cependant il n'existait pas de différence statistique significative entre le type d'hémoglobine et la charge parasitaire $Chi^2 = 6,27$ $p = 0,09$.

5-5 Etude de la relation paludisme grave et hémoglobine C

Tableau XXXXII : Répartition des cas et des témoins en fonction du type d'hémoglobine.

Type d'HB	AA	AC	AF	AS	CC	Total
Cas	28	7	1	1	0	37
Témoins	184	24	2	9	2	221
Total	212	31	3	10	2	258

Parmi les formes graves nous n'avons pas retrouvé la forme CC.

Tableau XXXXIII: Répartition des cas et des témoins. .

Type d'Hb	Cas	Témoins	Total
HbC+	7	26	33
HbC-	30	195	225
Fréquence	19%	11,8%	12,8
Total	37	221	258

Odds ratio = 1,75 (0,63<OR<4,72), Intervalle de confiance 95%; $P= 0,17$
L'analyse de ce tableau ne montre pas de différence significative entre les deux groupes.

Tableau XXXXIV : Analyse apparié des cas et témoins.

Type d'Hb	Cas	Témoins	Total
HbC+	5	4	9
HbC-	23	24	47
Total	28	28	56

Odds ratio = 1,30 (0,24<OR<7,41).
L'analyse de ce tableau montre que les deux groupes d'étude étaient comparable $P= 0,50$ par le test de Fischer.

Ces deux derniers tableaux nous indiquent que l'hémoglobine C ne semble pas jouer pas un rôle protecteur contre les formes graves de paludisme.

5-6 Etude du prurit:

Tableau XXXXV: Répartition des cas de prurit déclarés par tranche d'âge.

Age	2 - 4 ans	5 - 9 ans	10 - 14 ans	≥ 15 ans	Total
Prurit +	1	5	10	11	27
Prurit -	59	79	66	59	263
Fréquence	1,7%	5,9%	13,1%	15,8%	9,3%
Total	60	84	76	70	290

Le taux de prurit déclaré était de 9,3 % chez les sujets inclus. Ce taux était plus élevé chez les patients âgés d'au moins 15 ans (15,8%) contre 1,7% pour les enfants de 2 à 4 ans. Il existait une différence significative entre les différents groupes d'âge $Chi2 = 10,01$ $P = 0,01$.

Tableau XXXXVI: Distribution de la fréquence de prurit observé.

Age	2 - 4 ans	5 - 9 ans	10 - 14 ans	≥ 15 ans	Total
Prurit +	7	9	19	25	60
Prurit -	53	74	57	45	230
Fréquence	11,7%	10,7%	25%	35,7%	20,7%
Total	60	84	76	70	290

60 cas de prurit ont été observés à partir du premier jour du traitement soit une fréquence de 20,7% (60/290).

CHAPITRE VI
COMMENTAIRES ET DISCUSSION

6-Discussion et Commentaires.

Sur le plan méthodologique, nous avons utilisé une population hospitalière dans une communauté avec une bonne couverture sanitaire (19 et Coulibaly F. comm. Pers.) pour atteindre nos objectifs de recherche. Cette population de consultants de la ville de Bandiagara, nous permet certes, de mener des études cliniques et biologiques rigoureuses, mais sans possibilité réelle d'extrapolation épidémiologique satisfaisante (a priori).

La qualité de la participation des agents de santé de tous les services socio-sanitaires de la ville de Bandiagara et des tradipraticiens, nous a permis d'avoir une mobilisation communautaire importante. Nous pouvons supposer que les cas cliniques que nous avons documentés durant la période d'étude, étaient exhaustifs. Ce qui nous autorise à estimer l'incidence des accès palustres simples et des formes graves et compliquées dans la population des enfants de 1-10 ans dans la ville de Bandiagara(sur la base du recensement démographique de 1993).

Notre mode d'échantillonnage, nous permet, sans biais de déterminer le niveau de résistance des souches de *Plasmodium falciparum* dans la ville de Bandiagara, des échecs thérapeutiques, du prurit et la létalité des formes graves et compliquées du paludisme. La fréquence élevée du trait HBC (5, 32) dans cette population permettait aussi de mieux décrire le lien entre paludisme et HBC.

Vu la pressante demande du Directeur régional de la santé de Mopti, le DEAP se devait de répondre positivement par une approche de recherche-action; d'où l'ajout dans notre protocole du test d'un schéma thérapeutique simplifié pour la gestion des formes graves et compliquées du paludisme dans un hôpital de district.

Connaissant la dynamique saisonnière des formes graves et compliquées et du paludisme simple au Mali (20, 29, 47, 50), nous avons ciblé la période d'étude du mois d'août à novembre 1997, pour gagner en efficience. La coopération avec les tradipraticiens de la ville de Bandiagara était la clé du succès. Car il existe une dynamique association des tradipraticiens dans cette communauté (Diakité, comm. Pers). Par ailleurs, nous savons aussi que le neuropaludisme appelé "Konô" est plus généralement pris en charge par eux (Diop S. comm. Pers.). Ce qui expliquerait la faible incidence de 11 cas de paludisme grave que nous avons pu documenter dans les registres hospitaliers de Bandiagara de juin 1997 au 27 septembre 1997.

Nos résultats montrent que sur 1304 consultants examinés dans les services hospitaliers du district de Bandiagara, du 6 août au 20 novembre 1997,

512 cas d'accès palustres simples ont été diagnostiqués, soit une incidence moyenne de 128 cas par mois. Ces résultats sont comparables à ceux trouvés par Guindo de 1996 à 1997 dans la communauté de Bancoumana(28). Bancoumana, situé en zone soudanienne a une population comparable et une couverture sanitaire comparable à celles de Bandiagara (10 000 hbts).

L'Indice plasmodique dans cette population de consultants était de 39,2 %, variant de 25% au mois d'août à 42-42, 5% aux mois d'octobre-novembre. Cette saisonnalité de l'IP a été aussi trouvée par Guindo (28) durant les deux années d'étude. Elle traduit la saisonnalité du taux d'inoculation entomologique qui atteint son maximum en octobre à Bancoumana(Touré, Comm.Pers.) .

L'IP moyen dans la population des enfants de 0 – 9 ans était de 41%. Ce indice est comparable à celui décrit par Dicko (48,35%) par une approche épidémiologique à la même période en 1993 (19).

L'Indice splénique moyen était de 15,9% à Bandiagara en 1997.

L'ensemble de ces résultats parasitologiques (IP) et clinique (IS) permettent de classer la ville de Bandiagara en zone de transmission saisonnière méso-endémique.

Nous avons dépister en deux mois 55 cas graves de paludisme dont 41,8% de neuropaludisme, 7,2% d'anémie sévère, 3,6% de formes hypoglycémiantes. Leur association était fréquente avec les hyperparasitémie dans 83,6%. Nos chiffres s'éloignent significativement de ceux trouvés dans les registres hospitaliers de Bandiagara où seulement 11 cas avaient été documentés de juin à août 1997. L'incidence la plus élevée de cas graves de paludisme a été observée au mois d'octobre 61,8% dans notre étude.. En considérant que au moins 50% des formes graves et compliquées surviennent entre octobre et novembre (47, 50), le nombre attendu était de 55 cas entre juin et août 1997. D'où la sous notification des cas par les services hospitaliers. En organisant à la fin de notre travail une conférence de restitution de données avec l'ensemble des agents de santé du cercle de Bandiagara, le responsable régional du PRLA et les tradipraticiens; nous avons obtenu une explication. Les tradipraticiens reçoivent 90-95% des formes graves de paludisme, dans la ville de Bandiagara. La coopération entre eux et le service de santé qui était excellente de 1980-1990, souffre actuellement de manque suivi. Et, les tradipraticiens estiment que 60% des cas envoyés à l'hôpital mourraient. Raison pour laquelle, ils ont simplement décider de ne plus envoyer ces cas dans les structures de santé: "Puis ce que les agents de santé ne font pas mieux que nous, pourquoi fatiguer les parents à les envoyer ces formes sévères".

La létalité des formes graves de paludisme dans notre étude était de 5,4%. Ce taux de létalité est différent de ce rapporté par les tradipraticiens 60% (correspondant à la létalité naturelle sans intervention) et à la létalité dans les services de pédiatrie de l'HGT, 16-20% (due pour la majorité à un retard de

prise en charge, $\geq 48h$ et la non utilisation systématique du G10). Nos résultats sont dus simplement à la réduction du temps de latence de la prise en charge (moins de 24h), à la présence permanente du personnel de soins (petits gestes de nursing) et à l'utilisation d'un régime thérapeutique, simple et synergique. Ce taux de létalité de 5,4% est comparable à celui de Bancoumana en 1996 et 1997(28).

Utilisant la nouvelle recommandation de l'OMS, nous avons appliqué le test *in vivo* de chloroquinosensibilité sur un échantillon de 303 malades. La particularité de ce test par rapport aux autres jusque là utilisés, est qu'il s'applique à des malades. Ce qui permet de tester en même temps, la réponse clinique et la résistance parasitologique. Cette information est pertinente pour le personnel soignant et les décideurs de politiques de médicaments antipaludiques.

Le taux global de résistance à la chloroquine est de 12,9%, essentiellement de type RI et RII. Le taux global de réponse clinique satisfaisante est de 90,8%. Nous avons mis en évidence une concordance satisfaisante entre ces deux types de réponses ($p < 10^{-6}$). La chloroquine bien utilisée est encore efficace à Bandiagara pour la prise en charge des formes simples de paludisme. Ces résultats sont comparables à ceux trouvés dans d'autres faciès épidémiologiques de transmission (12, 33, 34, 28). Nos résultats sont comparables aux taux obtenus par Coulibaly (14) en 1992 et 1993 à Sotuba, en zone péri-urbaine de Bamako (taux respectifs de 9,7% et 19,8%). Notre niveau de résistance était comparable à celui de Guiguemde au Burkina Faso (25, 26) et Adagu (1) en 1995 au Nigeria où les taux de résistances étaient respectivement de 16% et 16,3%.

Les niveaux de résistance R1 était de 11,1% et R2 étaient de 1,8%. Il n'a pas été notifié de résistance de type R3.

Nos résultats diffèrent de ceux obtenu par Villadary et coll. (55) qui ont trouvé en 1997 un taux global de chloroquino-résistance de 45,1% dans la région de Tabou en Côte d'Ivoire. De même Antine Obong et coll. (3) en milieu rural au Nigeria après 14 jours de suivi ont obtenu un taux global de 53,6% en 1989 et 46,4% en 1991.

La rumeur diffusée par le personnel de santé, quant à l'inefficacité de la chloroquine n'est donc pas justifiée, car sans fondement biologique, ni épidémiologique.

Nous avons par ailleurs appliqué pour la première fois, au Mali le test de recherche des gènes de la chloroquinorésistance sur le terrain en comparaison avec la réponse *in vivo*. Sur 25 échantillons chloroquinorésistants testés plus de 90% portent les gènes *pfmdr* et *cg2* (59). Les infections sont mixtes et polyclonales dans le sang d'un seul individu.

Le prurit à la chloroquine était trouvé avec une fréquence de 20,7% dans notre population de malades. Ce taux est le plus élevé au Mali. Kayentao à Donégouébougou avait trouvé un taux de 5,4%(33), en 1994-1995. Guindo à Bancoumana avait trouvé un taux de 2,9% en 1996 vs 4,83% en 1997. Nous avons observé que le traitement antihistaminique utilisé (la prométazine) ne semble pas avoir d'effet sédatif sur le prurit. Au Nigeria OSIFO a rapporté que les antihistaminiques ne calmaient pas le prurit (46). Nous avons eu assez de difficultés à convaincre certains malades se déclarant allergiques à la chloroquine :

Nous n'avons pas trouvé encore une hypothèse explicative à ce taux élevé du prurit dans la population de Bandiagara (fréquence élevée de l'HBC??).

Nous n'avons pas mis en évidence une association significative entre HBC et une forme particulière de paludisme. Ces résultats confirment ceux de Doumbo et al, 1992 (20) et de Guinet et al, 1997 (29). En effet dans une étude hospitalière à l'hôpital Gabriel Touré, ces auteurs n'ont pas trouvé de rôle protecteur à l'HBC contre les formes graves et compliquées de paludisme. Ceci pourrait s'expliquer par la faiblesse de la taille de l'échantillon. D'autres auteurs, notamment Edington et Laing en 1957 (22); Storey et al 1979 (50) Labie et al (37) en 1984; Diawara (19) en 1997, n'ont pas trouvé d'association entre paludisme grave et HBC. Pour faire avancer cette importante question scientifique, il est indispensable de rechercher ce lien dans une étude de cohorte dynamique dans la population de dogon, en utilisant les résultats de 1997 pour le calcul de la taille minimum de l'échantillon.

La fréquence de l'anémie était de 13,4% à l'inclusion, une différence significative entre les classe d'âge était observée ($p < 10^{-5}$).

Ces résultats confirment les travaux de Dicko 1995 (20) qui dans la même zone d'étude a trouvé une corrélation entre l'anémie et le portage de *Plasmodium* surtout en saison de pluie.

Par contre Kayentao (32) n'a pas trouvé de corrélation entre l'anémie et la présence du *Plasmodium* en saison des pluies.

Ces résultats sont comparables à ceux obtenu par Guindo (28) en zone soudanienne en 1996 et 1997. Une association négative a été mis en évidence entre le trait HBC et l'anémie (qui était plus fréquente chez les sujets porteurs de l'HBC).

CHAPITRE VII
RECOMMANDATIONS ET CONCLUSION

Conclusion

Le paludisme a eu une particularité clinique alarmante dans la ville de Bandiagara en 1997, par l'incidence mensuelle élevée des cas et la forte létalité constatée par les tradipraticiens (avant l'installation de notre équipe).

Le neuropaludisme était la forme la plus fréquente parmi les formes graves et compliquées. Le schéma thérapeutique utilisé a donné un taux de guérison de 92,8% à J3.

La chloroquine reste efficace dans le traitement des formes simples de paludisme avec un taux de réponse clinique satisfaisante de 90,8%. Le prurit secondaire à l'ingestion de la chloroquine reste un phénomène préoccupant dans 20,7% des cas, sans caractère de gravité.

Nous n'avons pas mis en évidence d'effet protecteur de l'HBC contre les formes symptomatiques de paludisme dans la population de Bandiagara.

Les gènes *cg2* et *Pfmdr* circulent dans la population parasitaire de Bandiagara et corrélient avec le niveau de réponse in vivo de *P.falciparum*.

Récommandations

Au vu de ces résultats, nous pouvons faire les recommandations suivantes :

1-Au Directeur Régional de la Santé de la Région de Mopti:

- Convoquer un atelier régional sur ce thème de recherche qu'il nous a confié avec tous les agents de santé et les partenaires au développement; pour la restitution des résultats de cette recherche action;
- Diffuser les schémas simples, de prise en charge du paludisme simple et du paludisme grave et compliqué dans les services socio-sanitaires de la région de Mopti;
- Faire une note écrite sur cette collaboration avec les structures de formations et de recherche, nationales pour la résolution d'un problème spécifique dans sa région.

2-Au coordinateur régional du PRLA dans la région de Mopti;

- Organiser dans chaque cercle, un débat sur le diagnostic et la prise en charge du paludisme dans la région de Mopti;
- Rendre disponible les médicaments et solutés indispensables pour la prise en charge des formes simples et compliquées de paludisme dans les structures décentralisées (en l'occurrence le G10),
- Planifier des ateliers de recyclage du personnel sur le diagnostic et la prise en charge du paludisme en utilisant les supports préparés à partir des données de Bandiagara.
- Inter-agir avec le DEAP/FMPO pour une poursuite des activités de recherche-action, afin de générer des stratégies efficaces pour la réduction de la morbidité et la létalité palustre.

3-Aux Médecins et personnel de santé de Bandiagara.

- Maintenir la qualité de la prise en charge du paludisme en utilisant les régimes thérapeutiques testés et développés avec leur étroite collaboration,
- Animer des séances d'IEC à la radio locale en utilisant les résultats de 1997,

- Maintenir le niveau de collaboration et de confiance avec les tradipraticiens, sans lesquels il serait difficile d'organiser efficacement la lutte antipaludique dans le cercle de Bandiagara,

4-Aux mères des enfants et aux tradipraticiens

- le dépistage précoce et la prise en charge rapide (facteurs de réduction de la létalité palustre) relèvent de leur compétence et engagement,
- les médecines (biomédecine et traditionnelle) restent complémentaires dans la gestion des formes graves et compliquées de paludisme,
- Soutenir et encourager la collaboration avec les structures de santé.

5-Aux écoles de formation et institutions de recherche

- Baser les modules de formation sur les maladies endémiques sur les aspects pratiques et opérationnels en utilisant les résultats de la recherche-action,
- Développer des thèmes de recherche en rapport avec les problèmes prioritaires de santé publique dans notre pays.

CHAPITRE VIII
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Références.

1. **ADAGU I S., WARHURST D C., OGALA W N., AGUYE I., AUDU L I., BAMGBOLA F O & OVWIGHO U B.**

Antimalarial drug response of *Plasmodium falciparum* from Zaria, Nigeria
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1995, 89 (4): 422-425

2. **AMBROISE-THOMAS P., CARNEVALLE P, FELIX H, MOUCHET J.** Le Paludisme, *Encycl. Médico-Chirurgicale (Paris)* 1984, 8089A:10-9

3. **ANTINE OBONGO E., ALAIBE A A & YOUNG MU.**

Chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* among children in Calabar south eastern Nigeria. *Tropical. Doctor*, 1997, 27 (3): 146-9.

4. **ASHONG J O., BRENCH I P & WARHURST D C.** The composition of haemozoin from *Plasmodium falciparum*

Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1989, 83:167-172

5. **BABY M.** Approche pluridisciplinaire des hémoglobinopathies chez les dogon de l'arrondissement de Sangha (Mali)

Thèse de Pharmacie, Bamako 1991 N°2

6. **BENZEL U., GUGGE-HOLZMAN I & LUZZATTO L.**

Plasmodium falciparum malaria and human red cells. I. A genetic and clinical study in children. *Int. J. Epidemio.l*, 1981, 10: 9-15.

7. **BERNARD J & RUFFIE.** Hématologie géographique Tomel. Paris 1966. Masson ed.

8. **BITONTI JA., SJOERDSMA A., MC CANN P P., KYLE ED., ODOUALA J M A., ROSSAN N R, MILHOUS K W & DAVIDSON E D.** Reversal of chloroquinoreistance in malaria parasite *Plasmodium falciparum* by desimipramine . *Science*, 1988, 242:1301-1303.

9. **BOUVIER P., DOUMBO O., BRESLOW N., ROBERT C F., MAURIS A., PICQUET M., KOURIBA B., DEMBELE H K., DELLY V & ROUGEMONT A.** Seasonality, Malaria, and Impact of Prophylaxis in a West African Village I. Effect on anemia in pregnancy.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 1997, 56(4): 378-383.

10. **BYLES AB & D'sa A.** Reduction of reaction due to iron dextran infusion using chloroquine. *B.M.J*, 1970, *iii*: 625-627.

11. BRYSKIER A & LABO M T. Paludisme et médicaments.

Arnette Paris Ed . 1988; N°3742.

12. CAMARA F: Evaluation de la chimiosensibilité des souches maliennes de *Plamodium falciparum* aux amino-4-quinoleïnes de 1985-1991

Thèse de Médecine Bamako, 1991, N0 41.

13. COREA BAH M.D., DIALLO FS., N'DIAYE P., ANTHONIOZ PH., AFOUTOU JM & ROFFI. Paludisme et grossesse

J.Gyn. Obst. Biol. Repr., 1982; 1: 45-50.

14. COULIBALY Y.

Epidémiologie du paludisme en milieu péri-urbain de Bamako et essai d'une stratégie de lutte basée sur l'utilisation de la perméthrine et le traitement systématique des accès fébriles.

Thèse Médecine, Bamako, 1996, N°51.

15. DEMBELE G. Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques à l'HGT durant 12 mois, janvier-décembre 1990

Thèse Médecine Bamako, 1990, N°25.

16. DIALLO D., TEHERNIA G., YVART J., SIDIBE H KODIO., DIAKITE S. Place de la carence martiale dans l'anémie de la femme enceinte au Mali. *Rev. Fr. Gyn. Obst., 1995, 90: 142-147.*

17. DIAWARA F M. Contribution à l'étude des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson à l'HGT de Bamako

Thèse Médecine, Bamako, 1988, N°7.

18. DIAWARA S I. Hémoglobinopathie C et paludisme chez les enfants dans les services de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Bamako.

Thèse Médecine, Bamako, 1997, N°16.

19. DICKO A. Epidémiologie du paludisme dans la région de Mopti en vue de l'élaboration d'un programme régional de lutte.

Thèse Médecine, Bamako, 1995, N°19

20. DOUMBO O., TOURE A., COULIBALY B., KOITA O., TRAORE B., DOLO A., DIALLO A.N. & QUILICI M. Incidence du paludisme et HbS en milieu hospitalier pédiatrique de Bamako au Mali. *Méd. Trop., 1992, 52: 169-174.*

21. DREFUS B., BRETON GORUIS J., ROCHANT H., REYES F & VERAT JP. *Hématologie, 1986- Paris, Flammarion édition*

22 EDINGTON G M & LAING, W N. Relationship between haemoglobin C and malaria in Ghana. *B. Med. J* 2, 1957; 2: 143-145

23 FOOTE S J., THOMPSON J K., COWMAN AF & KAMP D J. Amplification of multidrug resistance gene in some chloroquine resistant isolate of *P. falciparum*. *Cell*, 1989; 57: 921-930.

24 GINSBURG H. Effet of calcuim antagonists on malaria succceptibility to chloroquine. *Parasitol Today*, 1988, 4(8):209-211

25 GUIGUEMDE T R., GBARY A R., OUEDRAOGO B J., LAMIZANA L., MAIGA S A., BOUREIMA S H., COMLANVI C E., FAYE O & NIANG D SN. Point actuel sur la chimiorésistance du paludisme des sujets autochtones dans les états de L'OCCGE (Afrique de l'Ouest) *Ann. Soc. Belge. Med. Trop.*, 1991, 71:199-207.

26 GUIGUEMDE T R., AOUBA A., OUEDRAOGO J B., LAMIZANA I Ten-year surveillance of drug-resistant malaria in Burkina Faso (1982-1991). *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1994, 50 (6): 699-704.

27 GUINDO A. Hémoglobinopathie et paludisme chez l'enfant d'âge scolaire au Mali, Impact de deux schémas de supplémentation martiale. *Thèse Pharmacie, Bamako, 1998. N°25.*

28 GUINDO H. . Epidémiologie du paludisme et dynamique de la chloroquino-résistance dans une zone de savane soudano-guinéenne au Mali. *Thèse Pharmacie Bamako, 1998. N°24.*

29 GUINET F., DIALLO DA., MINTA D., DICKO A., SISSOKO M., KEITA MM., WELLEMS ET & DOUMBO O. A comparison of incidence of severe malaria in malian children with normal and C-trait hemoglobin profiles. *Acta Tropica*, 1997, 68: 175-182.

30. HAIDARA AY. Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne à l'HPG. *Thèse Médecine, 1989 Bamako, N°19.*

31. HERWALDT L B., SCHLESINDER H P & KROGSTAD JD. Accumulation of chloroquine by membrane preparation from *Plasmodium falciparum* *Pham. Afr.*, 1991, 56: 21-24

- 32. KALIDI I.** Contribution à l'étude des types hémoglobiniques au Mali
Thèse Médecine, Bamako, 1978, N°20.
- 33. KAYENTAO K.** Epidémiologie du paludisme et évaluation du traitement de l'accès simple à la chloroquine dans le village de Donéguébougou. *Thèse Médecine, Bamako 1997, N°37.*
- 34. KOURIBA B.** Epidémiologie de la chloroquinorésistance. Intérêt du test rapide du Dr. KROGSTAT. *Thèse Pharmacie, Bamako, 1993, N°20.*
- 35. KROGSTAD J D., GLUZMAN Y I., KYLE E D., ODOUALA J M A., MARTIN K S., MULHOUS K W & SCHLESINGER H P.**
Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum*: mechanism of chloroquinorésistance. *Science, 1987, 238:1283-1285.*
- 36. KROGSTAD J D & SCHLESINGER H P.** The basic of antimalarial action: non weak base effects of chloroquine on acid vesical PH.
Am.J. Trop.Med. Hyg 1987, 36:213-220
- 37. KROGSTAD J D & SCHLESINGER H P.** Acid vesical fonction intracellular pathogens and the action of chloroquine against *Plasmodium falciparum*. *N England J Med 1987, 317: 542-549*
- 38. LABIE D., RICHIN C., PAGNIER J., GENTILINI M & NAGEL R L.** Hemoglobins S and C in upper volta. .
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 1984, 78: 242-245 .
- 39. LE BRAS J & BASCO KL:** Chimiorésistance des plasmodies
In *Medecine Tropicale Paludisme UREF ed 1991-146-162.*
- 40. MAIGA I I.** Interêt de l'étude des hémoglobinopathies à Bamako (hémoglobinose, thalassémie hémoglobine glycosylée).
Thèse Médecine, Bamako, 1979, N°14.
- 41 MARTIN K S., ODOUALA J M A & MILHOUS KW.**
Reversal of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* by verapamil.
Science, 1987, 235:899-901
- 42. MASAWA A E J.** Nutritional anemias: Tropical Africa.
Lin Haematol, 1981, 10: 815-817.

- 43. MAZIER D.** Cycle et biologie des plasmodiums. In *Paludisme Université Francophone UREF 1991*
- 44. OMS.** Biologie des plasmodies : *Séries de rapports techniques N°743, 1987.*
- 45 OMS.** Stratégie mondiale de lutte antipaludique Genève 1992.
- 46. OSFINO N G.** Chloroquine induced pruritus among patient with malaria. *Arch. Dermatol., 1987; 120: 80-82.*
- 47. POUDIOGO B.** Epidémiologie du paludisme grave au Mali, Intérêt clinique des anticorps anti-TRAP. *Thèse Médecine, Bamako, 1995 N°28*
- 48. RINGWARDLD P., LE BRAS J & DOURY J.C.:** Chimiosensibilité du paludisme d'importation à *P. falciparum* en France en 1989. *E.E.H, 1990, 25:107-109.*
- 49. SIDIBE AMINATA O T.** Paludisme et drépanocytose résultat d'une enquête longitudinale de janvier 1989 à décembre 1989 dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré. *Thèse Médecine Bamako, 1989, N°33.*
- 50. SISSOKO M S .** Efficacité et tolérance de l'artémether dans le traitement du paludisme grave. *Thèse Médecine, Bamako, 1996, N°14.*
- 51. SOUMER A M., LEBLANC M., LESAGE C., POURIGNAUX F., VENEMBRE P & VAN OBERGHEN E.** Electrophorèse capillaire: nouvelle perspectives du diagnostic biochimique des hémoglobinopathies. *Hématologie, 1998, 4: 23.*
- 52. STOREY J., FLEMING AF., CORNILLEBROGGER R., MOLINEAUX L., MATSUSHIMA T & KAGAN I.** Haemoglobins in the sudan savana of Nigeria .IV. Malaria immunoglobulins and antimalarial antibodies in haemoglobin AC individuals. *Ann. Trop. Med. Parasitol., 1979, 73, 311-315.*
- 53. TRAVERSE P M DE., JAEGER G., COQUELET M L and ALL:** Contribution à l'étude de la répartition des hémoglobinoses chez les africains et les malgaches. *Sem. Hosp. Paris, 1969, 45_(22);1540-1446.*

54. VIAL H J., THUET., ANCELIN M L., PHILIPPOT J R & CHAVISC. Phospholipid metabolism as a new target for malaria chemotherapy-mechanism of action of 2- amino-1-butanol
Biochem.Pharmacol., 1984; 33: 2761-2770.

55. VILLADARY I., PAQUET C., HEMELSDAEL E., BLANCHARD G & SAKI ZM.
Chimiosensibilité in vivo de *Plasmodium falciparum* dans la région de tabou en Côte d'ivoire. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1997, 90 (1): 10-3.

56. WARELL D A . Pathophysiology of severe *falciparum malaria* man.
Parasitology, 1987;94: S53-S76.

57. WARHURST D C. Antimalarial interaction with ferriprotoporphirin IX monomer and its relationship to activity of blood schizontocides
Ann. Trop. Med. Parasitol., 1987, 81 (1): 65-67.

58. WELLEMS E T., PANTON J L., GLUZMAN Y I., DOROSARIO E V., GWARDZ W R., JONAH-WALKER A & KROGSTAD J D :
Chloroquine resistance no linked to mdr-like gene in *Plasmodium falciparum* cross. *Nature*, 1990, 345 (6272): 253-255.

59. WELLEMS T E., WALKER -JONAH A & PATON L J .
Genetic mapping of the chloroquine-resistant locus on *P.falciparum* chromosome 7. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* .,1991, 88: 3382.

60. WHO. Evaluation de l'efficacité thérapeutique des antipaludiques pour le traitement de *Plasmodium falciparum* non compliqué dans les régions à transmission élevée. *WHO/Mal/96.1077*.

61. XIN-ZHUAN SU, LAURA A KIRKMAN, HISASHI FUJIOKA, & THOMAS E WELLMS.
Complex Polymorphisms in an~ 30 Kda Protein Are Linked to Chloroquine-Resistant *P. falciparum* in Southeast Asia and Africa.
Cell, 1997, 91:593-603.

ANNEXES

**ETUDE *IN VIVO IN VITRO* DE LA CHLOROQUINO-RESISTANCE:
MOPTI & BANDIAGARA, 1997**

Jour 0

Date __/__/__

Critères d'inclusion:

- Age \geq 2 ans, GE ou FM positif et Fièvre, Frissons, signes de paludisme simple
- ou Parasitémie \geq 2+

Critères d'exclusion:

- Avoir des antécédants d'œdème de quinquina ou d'autres manifestations cutanées graves.
- Coma, obnubilation, convulsions, prostration, détresse respiratoire, insuffisance rénale, état de choc, vomissements sévères, hémorragie diffuse, allergie à la chloroquine.
- Parasitémie \geq 10% (\geq 3+), Hct $<$ 15%, glycémie $<$ 40 mg/dl

ID no.CQR _____ Age ___ Sexe ___

Nom _____ Prénom _____

Residence/adresse _____

Symptômes

Fièvre __ Céphalées __ Dx abdominales __ Vomissements __ Diarrhées __ Courbatures __

Citez les médicaments consommés durant les deux dernières semaines.

Avez-vous consommé un des médicaments ci-dessous durant les deux dernières semaines?

chloroquine __ pyriméthamine __ tétracycline __ méfloquine __ cotrimoxazole __
quinine __ Fansidar __ halofantrine __ Fansimef __ proguanil __ Paluther __ Malarial __

Faites-vous des prurits après prise de chloroquine? Yes __ No __

La chloroquine vous provoque-t-elle des rash cutanés? Yes __ No __

La chloroquine vous provoque-t-elle des œdèmes? Yes __ No __

Examen Physique

Temperature ___ . ___ °C Rash cutané Yes __ No __

Decrire: _____

Fréquence respiratoire ___ / min Score splénique de Hackett __ Oedème Yes __ No __ Poids ___ . ___ kg

Chloroquine dose _____ mg J0

Autres antipaludiques: _____ Autres Traitements: _____

Tests de laboratoire

FM ___ GE _____ Sang Veineux ___ Confettis ___

Hématocrit ___ . ___ % Hemoglobine ___ . ___ g/dl

(Résultat du FM 0-1 / hpf = 1+ 2-5 / hpf = 2+ >5 / hpf = 3+)

J1

Date / / / /

ID no.CQR _____

Symptômes

Fièvre _ Céphalées _ Dx abdominales _ Vomissements _ Diarrhées _ Courbatures _

Citez les médicaments consommés depuis votre dernière visite.

Avez-vous consommé un des médicaments ci-dessous ?

chloroquine _ pyriméthamine _ tétracycline _ méfloquine _ cotrimoxazole _
quinine _ Fansidar _ halofantrine _ Fansimef _ proguanil _ Paluther _ Malarial _

Faites- vous des prurits après prise de chloroquine? Yes _ No _

Examen Physique

Temperature ____ . ____ °C

Rash cutané Yes _ No _

Decrire: _____

Fréquence respiratoire ____ / min Score splénique de Hackett _ Oedème Yes _ No _

Poids ____ , ____ kg

Chloroquine dose _____ mg J1

Autres antipaludiques: _____ Autres Traitements: _____

Evaluation Générale J1: _ _ Bonne = 1 Exclusion = 5 Abandon = 6

Raison d'abandon ou d'exclusion _____

J2

Date __ / __ / __ / ID no.CQR _____

Symptômes

Fièvre__ Céphalées__ Dx abdominales__ Vomissements__ Diarrhées__ Courbatures__

Citez les médicaments consommés depuis votre dernière visite.

Avez-vous consommé un des médicaments ci-dessous ?

chloroquine__ pyriméthamine__ tétracycline__ méfloquine__ cotrimoxazole__
quinine__ Fansidar__ halofantrine__ Fansimef__ proguanil__ Paluther__ Malarial__

Faites- vous des prurits après prise de chloroquine? Yes__ No__

Examen PhysiqueTemperature ____ . ____ °C Rash cutané Yes__ No__
Decrire: _____Fréquence respiratoire ____ / min Score splénique de Hackett__ Oedème Yes__ No__
Poids ____ . ____ kg

Chloroquine dose _____ mg J2

Autres antipaludiques: _____ Autres Traitements: _____

Evaluation Générale J2: Bonne =1 ETP = 2 Exclusion = 5 Abandon =6
Raisons d'abandon ou d'exclusion _____

J3

Date ___/___/___/

ID no.CQR _____

Symptômes

Fièvre__Céphalées__Dx abdominales__Vomissements__Diarrhées__Courbatures__

Citez les médicaments consommés depuis votre dernière visite.

Avez-vous consommé un des médicaments ci-dessous ?

chloroquine__pyriméthamine__tétracycline__méfloquine__cotrimoxazole__
quinine__Fansidar__halofantrine__Fansimef__proguanil__Paluther__Malarial__

Faites- vous des prurits après prise de chloroquine? Yes__ No__

Examen Physique

Temperature ___ . ___ °C Rash cutané Yes__ No__

Decrire: _____

Fréquence respiratoire ___ / min Score splénique de Hackett __ Oedème Yes__ No__ Poids ___ . ___ kg

Autres antipaludiques: _____ Autres Traitements: _____

Tests de laboratoire

FM _____ GE _____ Sang Veineux__ Confettis__

Hematocrit ___ . ___ % Hemoglobine ___ . ___ g/dl

(Preliminary malaria smear result 0-1 / hpf = 1+ 2-5 / hpf = 2+ >5 / hpf = 3+)

Evaluation Générale J3 \ ___ \ Bonne = 1 ETP = 2 Exclusion = 5 Abandon = 6

Raison d'abandon ou d'exclusion _____

NB: Si fièvre à J3 + PJ3 = Traitement avec Fansidar ou Quinine**Si P% sans fièvre à J3 < 25 % de P% J0 = Observation jusqu'à J7.****Si P% J3 > 25% P J0 = Traitement avec Fansidar ou Quinine****Si Paludisme grave = hospitalisation**

J7

Date ___/___/___/ ID no.CQR _____

Symptômes

Fièvre__Céphalées__Dx abdominales__Vomissements__Diarrhées__Courbatures__

Citez les médicaments consommés depuis votre dernière visite.

Avez-vous consommé un des médicaments ci-dessous ?

chloroquine__pyriméthamine__tétracycline__méfloquine__cotrimoxazole__
quinine__Fansidar__halofantrine__Fansimef__proguanil__Paluther__Malarial__

Faites- vous des prurits après prise de chloroquine? Yes__ No__

Examen Physique

Temperature ___ . ___ ° Rash cutané Yes__ No__ Decrire: _____

Fréquence respiratoire ___ / min Score splénique de Hackett __ Oedème Yes__ No__ Poids ___ . ___ kg

Autres antipaludiques: _____ Autres Traitements: _____

Tests de laboratoireFM ___ GE ___ Sang Veineux__ Confettis__ Hematocrit ___ . ___ % Hemoglobine ___ . ___ g/dl
(Résultats FM 0-1/hpf = 1+ 2-5/hpf = 2+ >5/hpf = 3+)

Evaluation Générale J7: ___\ ETT = 2 (fièvre + Parasitémie) RCS = 3 Exclusion = 4 Abandon = 5

NB: Si Parasitémie à J7 avec fièvre alors traitement par fansidar ou quinine.**Si P% J7 < P% J0 sans Fièvre alors observation jusqu'à J14.****Si P% J7 >= P% J0 avec ou sans fièvre = Traitement par Fansidar ou quinine****Si paludisme grave = Hospitalisation**

J14

Date ___ / ___ / ___ / ID no.CQR _____

Symptômes

Fièvre ___ Céphalées ___ Dx abdominales ___ Vomissements ___ Diarrhées ___ Courbatures ___

Citez les médicaments consommés depuis votre dernière visite.

Avez-vous consommé un des médicaments ci-dessous ?

chloroquine ___ pyriméthamine ___ tétracycline ___ méfloquine ___ cotrimoxazole ___
quinine ___ Fansidar ___ halofantrine ___ Fansimef ___ proguanil ___ Paluther ___ Malarial ___

Faites- vous des prurits après prise de chloroquine? Yes ___ No ___

Examen Physique

Temperature ___ . ___ °C Rash cutané Yes ___ No ___

Decrire: _____

Fréquence respiratoire ___ / min Score splénique de Hackett ___ Oedème Yes ___ No ___ Poids ___ . ___ kg

Autres antipaludiques: _____ Autres Traitements: _____

Tests de laboratoire

FM _____ GE _____ Sang Veineux ___ Confettis ___

Hematocrit ___ . ___ % Hemoglobine ___ . ___ g/dl

(Résultats FM 0-1 / hpf = 1+ 2-5 / hpf = 2+ >5 / hpf = 3+)

Evaluation Générale J14 : \ ___ \ ETT = 2 RCS = 3 Exclusion = 5 Abandon = 6.

**NB: Si Parasitémie à J14 avec ou sans fièvre alors traitement par sulfadoxine-Fansidar ou Quinine .
Si paludisme grave = Hospitalisation.**

Visite imprévue 1:

ID no.CQR _____

Date ___/___/___

Symptômes

Fièvre ___ Céphalées ___ Dx abdominales ___ Vomissements ___ Diarrhées ___ Courbatures ___

Citez les médicaments consommés depuis votre dernière visite.

Avez-vous consommé un des médicaments ci-dessous ?

chloroquine ___ pyriméthamine ___ tétracycline ___ méfloquine ___ cotrimoxazole ___
quinine ___ Fansidar ___ halofantrine ___ Fansimef ___ proguanil ___ Paluther ___ Malarial ___

Faites- vous des prurits après prise de chloroquine? Yes ___ No ___

Examen Physique

Temperature ___ . ___ °C Rash cutané Yes ___ No ___

Decrire: _____

Fréquence respiratoire ___ / min Score splénique de Hackett ___ Oedème Yes ___ No ___ Poids ___ . ___
kg

Autres antipaludiques: _____ Autres Traitements: _____

Tests de laboratoire

FM _____ GE _____ Sang Veineux Confettis ___

Hematocrit ___ . ___ % Hemoglobine ___ . ___ g/dl

(Résultats FM 0-1 / hpf = 1+ 2-5 / hpf = 2+ >5 / hpf = 3+)

Evaluation Générale J ___ \ ___ \ ETP = 2 ETT = 3 RCS = 4 Exclusion = 5 Abandon = 6

ETUDES DE LA CqR & Hgb C: BANDIAGARA, 1997

Date __/__/__

Jour 0 – Fiche d'inclusion

ID No. CQR _____ B Age _____ Sexe _____

Nom _____ Prénom _____

Nom du père _____ Nom de la mère _____

Residence/adresse _____
_____Symptômes généraux

Debut de la maladie _____ Jours

Fièvre __ Céphalées __ Douleurs abdominales __ Vomissements __ Diarrhées __ Courbatures __ Dyspnée __

Citez les médicaments consommés durant les deux dernières semaines.

Avez-vous consommé un des médicaments ci-dessous durant les deux dernières semaines?

chloroquine __ pyriméthamine __ tétracycline __ méfloquine __ cotrimoxazole __ Malarial 5 __
quinine __ Fansidar __ halofantrine __ Fansimef __ proguanil __ Paluther __

Faites- vous des prurits après prise de chloroquine? Oui __ Non __

La chloroquine vous provoque-t-elle des rash cutanés? Oui __ Non __

La chloroquine vous provoque-t-elle des oedemes? Oui __ Non __

Examen Physique Généraux

Temperature _____ °C Rash cutané Oui __ Non __ Decrire: _____

Fréquence respiratoire _____ / min Rate Hackett __ Oedème Oui __ Non __ Poids _____ kg

Traitment

Chloroquine dose _____ mg JO

Autres antipaludiques: _____ Autres Traitements: _____

Tests de laboratoire

FM _____ GE _____ Hematocrit _____ % Collect: Sang Veineux __ Confettis __

(Résultat du FM 0-1 TF / hpf = 1+ ; 2-5 TF / hpf = 2+ ; >5 TF / hpf = 3+)

Critères d'inclusion pour l'étude CQR & temoins d'étude HgbC:

- Age \geq 2 ans
- GE ou FM positif et Fièvre, Frissons , signes de paludisme simple -ou- Parasitémie \geq 2+ sans symptômes
- Pas d'antécédants d'oedeme de Quinck ou d'autres manifestations cutanées graves apres chloroquine = allergie à la chloroquine.
- Pas de signe du paludisme grave:

Critères d'EXCLUSION de l'étude CQR & temoins d'étude HgbC,et INCLUSION des cas paludisme grave d'étude HgbC:

- coma __ obnubilation __ convulsions __ prostration __ détresse respiratoire __ insuffisance rénale __
- état de choc __ vomissements sévères __ hémorragie diffuse __ urines foncées __
- Parasitémie \geq 100,000/mm³ __ Hct < 15% __ glycémie < 40 mg/dl __

SI UN DES SIGNES DU PALUDISME GRAVE EST PRESENT:

- ACCOMPAGNER LE SUJET A L'HOPITAL ET NOTIFIE AU MEDECIN
- COMPLETER LA FICHE DU PALUDISME GRAVE

ETUDES DE LA CqR & Hgb C: BANDIAGARA, 1997 Date ___/___/___
Jour 0 – Fiche d'inclusion d'étude du paludisme grave et Hemoglobine CC

ID No. CQR/HGB _____ B Age _____
 Nom _____ Prénom _____

Examen Physique

Temperature _____ °C Pouls _____/min Fréquence respiratoire _____/min Poids _____ kg
 coma _____ obnubilation _____ convulsions _____ prostration _____ raideur _____
 état de choc _____ vomissements sévères _____ hémorragie diffuse _____ urines foncées _____
 Détresse respiratoire Oui ___ Non ___
 Battement des ailes du nez Oui ___ Non ___ Inspiration profonde Oui ___ Non ___ Etirement des cotes Oui ___ Non ___
 Rate Hackett _____ Oedème Oui ___ Non ___ Examen pulmonaire normal Oui ___ Non ___

Tests de laboratoire

FM _____ GE _____ mm3 Hematocrit _____ % Glycemie _____ mg/dl
 (Résultat du FM:
 0-1 TF / hpf = 1+ ; 2-5 TF / hpf = 2+ ; >5 TF / hpf = 3+)
 Prelevement: Sang Veineux pour electropherese de Hgb, serum & cryopreservation _____ Confettis _____
 Si coma, convulsions, obnubilation ou raideur: Ponction lombaire _____
 Apparence du LCR: Clair _____ Trouble _____ Hemorragique _____ Purulent _____
 Resultat kit antigen: Pneumococcus _____ Hemophilus influenza _____ Meningococcus _____

Jour 0 Traitement

Quinine perfusion 8mg/kg en 2hrs, chaque 8hrs pendent combien des jours _____

Les autres traitements _____

Jour 3 Resultat de la traitement

Amelioration _____
 Guerison _____
 Aggravation _____
 Persistence du coma _____
 Décès _____

EVALUATION DE LA PROFONDEUR DU COMA AU COURS DE L'ACCES PERNICIEUX

Utilisation d'une échelle du type << Score de Glasgow >> et adaptation aux enfants trop jeunes pour parler d'après M. Molyneux

ADULTE	ENFANT
<i>Ouverture des yeux</i>	<i>Mouvements oculaires</i>
-spontanée, volontaire.....4	-bien adaptés.....1
-aux ordres.....3	(par Ex : suit le visage maternel)
-à la douleur.....2	-inadaptés.....0
-pas de réponse.....1	<i>Réponse verbale</i>
<i>Réponse verbale</i>	-cri adapté.....2
-malade orienté.....5	-gémissement ou cri inadapté.....1
-malade confus.....4	-pas de réponse.....0
-propos délirants.....3	<i>Réponse motrice</i>
-inintelligibles.....2	-localise un stimulus douloureux*.....2
-pas de réponse.....1	-écarte les membres pour échapper à la
<i>Réponse motrice(membres)</i>	douleur**.....1
-aux ordres.....6	-inadaptée ou pas de réponse.....0
-à la douleur.....5	*frottement d'une jointure du doigt sur le
-adaptée avec retrait4	sternum du malade.
-inadapté en flexion.....3	**préhension ferme sur l'ongle du pouce avec un
-inadapté en extension.....2	crayon placé horizontalement.
-pas de réponse.....1	
<i>score total : minimum 3,maximum15</i>	<i>Score total: minimum 0,maximum 5</i>
NORMAL OU PRESQUE =.....13-15	normal =.....5
OBNUBILATION STADE I=.....8-12	obnubilation =.....4
COMA STADE II =.....6-7	coma stade II =.....3-2
COMA STADE III =.....4-5	coma stade III=.....1
COMA STADE IV =.....3	coma stade IV=.....0

source : EDITION MARKETING /ELIPSES,1991: paludisme ; P92

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' Etre 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 jamais un salaire au dessus de mon travail , je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires .

Admis dans 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 moeurs 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'opprobe et méprisé de mes confrères si j' y manque .

RESUME

Nom : COULIBALY **Prénom :** Drissa

Pays d'origine : Mali

Année de soutenance: 1998

Ville de soutenance: Bamako

Titre: Epidémiologie Clinique, du Paludisme dans la ville de Bandiagara, Niveau de Sensibilité de *Plasmodium falciparum* à la Chloroquine

Lieu de dépôt : Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

Secteur d'intérêt : Santé publique, Epidémiologie, Paludisme.

Le paludisme reste encore un problème de santé publique en Afrique au sud du sahara. La chloroquine est le médicament antipaludéen de première intention dans plusieurs pays africains dont le nôtre. De plus en plus des échecs thérapeutiques liés à la résistance de certaines souches plasmodiales à la chloroquine sont constatés. Le diagnostic et la prise en charge correcte des accès palustres simples et des accès graves, posent de sérieux problèmes dans les structures périphériques de santé. Dans le cadre de l'évaluation clinique et du niveau de la chloroquino-résistance, une étude a été menée dans la ville de Bandiagara en utilisant un dépistage actif des cas et le protocole OMS *in vivo* de 14 jours, durant la saison de transmission 1997.

Cette étude a révélé un niveau global de chloroquino-résistance de 12,9 % chez 290 patients traités correctement à la chloroquine et âgés de 2 à 66 ans. Un niveau de résistance R1 de 11,1%; et R2 de 1,8% a été observé .

Il n'a pas été observé de cas de résistance de type R3. La fréquence des échecs thérapeutiques précoce et tardif était de 4,6%; une réponse clinique satisfaisante de 90,8% a été notifiée. Le prurit a été observé chez 20,7% des malades traités à la chloroquine. Le prurit est parfois un facteur limitant du traitement à la chloroquine et ne semble pas céder sous l'action des antihistamiques (H1). Une bonne concordance de 58% entre la résistance *in vivo* et la présence du gène Cg2 a été observée.

Sur 55 patients présentant une forme grave de paludisme, une létalité de 5,4% a été enregistrée. Le schéma thérapeutique associant les sels de Quinine à la Sulfadoxine-Pyriméthamine, est facile, efficace et peu cher. Un effet protecteur de l'hémoglobinosé C contre les formes sévères et compliquées du paludisme n'a pas été observé.