

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE

REPUBLIQUE DU MALI

-----=0=-----

Un Peuple- Un But- Une Foi

UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année Universitaire: 2005-2006

N°-----/

TITRE

**INCIDENCE ET MODALITES DE PRISE EN
CHARGE DU PALUDISME GRAVE ET
COMPLIQUE DANS LE SERVICE DE
PEDIATRIE DU CHU-GABRIEL TOURE.**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le /06/05/2006 à 12 Heures
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du
Mali*

Par **Monsieur Abdourhamane Hamidou SALL**

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

Examineurs

Président du Jury: Professeur Moussa HARAMA

Membre: Docteur Broulaye TRAORE

Co-directeur de thèse: Docteur Belco POUDIOUGOU

Directeur de thèse: Professeur Ogobara K. DOUMBO

I. INTRODUCTION.

Le paludisme est « un des rares fléaux de santé publique qui ait traversé les siècles sans jamais perdre son activité » [1]. Il sévit dans la ceinture de pauvreté du monde et représente la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde intertropical [2].

Cette hémosporeidiose est une érythrocytopathie fébrile hémolysante due à la présence, au développement et à la multiplication dans le foie puis dans les hématies d'un ou de plusieurs hématozoaires du genre *Plasmodium* transmis par la piqûre infestante d'un moustique anophèle femelle.

A ce jour, il y a été identifié quatre espèces plasmodiales spécifiquement humaines: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*. Parmi ces quatre espèces, *P. falciparum* est la plus répandue, la plus redoutable puisque qu'elle est responsable de l'accès pernicieux potentiellement mortel [3]. On lui attribue 85 à 95% de la formule parasitaire au Mali [4].

Endémie parasitaire majeure, le paludisme est la principale cause de mortalité et de morbidité dans les pays en voie de développement. Selon l'OMS, son incidence annuelle mondiale était estimée en 2005 entre 300 et 660 millions de cas cliniques [5] avec 1,5 à 2,7 million de décès dont 1 million chez les enfants de moins de 5 ans [6].

En Afrique subsaharienne, c'est la parasitose la plus répandue avec plus de 90% des cas cliniques par an [2]. Environ 2% des cas cliniques de l'enfant africain évoluent vers les formes graves et compliquées [7]. Sur ce seul continent, le paludisme tue plus d'un million d'enfants par an.

Un enfant sur 20 meurt de paludisme avant l'âge de 5 ans [8]. 90% de décès par paludisme surviennent dans cette zone [2] et la létalité globale des formes graves et compliquées y était de 18,94% en 1998 [9]. En Afrique de l'ouest, 14 à 20% de décès infanto-juvéniles sont attribuables aux formes graves et compliquées du paludisme [10].

Au Mali, avec 48% des motifs de consultation dans les centres de santé [11], le paludisme est la première cause de morbidité et de mortalité dans la population générale soit respectivement 15,60% et 13% [12]. Les enfants et les femmes enceintes constituent les couches les plus vulnérables surtout en période de haute transmission [12].

A Bamako dans le service de pédiatrie, le paludisme était responsable de 16,45% des hospitalisations pédiatriques [13], 25,57% des pathologies pédiatriques et 12,39% des décès en milieu hospitalier pédiatrique Bamakois [14]. Il est la première cause des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson avec 49% des cas [15]. En l'absence d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge thérapeutique rapide et adéquate, certaines infections à *P. falciparum* peuvent évoluer chez certaines personnes vers les formes graves et compliquées dont le neuropaludisme et les anémies palustres sévères pouvant entraîner le décès du patient. La létalité hospitalière liée à ces formes graves oscillait entre 16 et 18,6% en milieu pédiatrique [16]. Cette létalité est liée à certains facteurs qui sont : le développement de la résistance des Anophèles aux insecticides et de *P. falciparum* aux antipaludiques couramment utilisés [17]; les retards de diagnostic clinique et ou biologique, les recours tardifs aux soins de santé par les familles, les difficultés matérielles et l'insuffisance des ressources humaines. Ces facteurs rendent difficile la lutte contre le paludisme telle définie par l'OMS : l'utilisation des supports imprégnés d'insecticides et le traitement systématique des accès fébriles. Le neuropaludisme, forme la plus grave,

et la plus létale représente 51,7% des urgences pédiatriques **[18, 19]**. Il est la première cause de mortalité des enfants infectés par *P. falciparum* **[17]**.

Quoique de nombreuses études soient menées sur le paludisme grave et compliqué au Mali **[16, 19, 20, 21]** peu de travaux ont porté sur l'incidence et les modalités de prise en charge de cette urgence pédiatrique. Ce travail a eu pour but d'étudier l'incidence du paludisme grave et compliqué afin de contribuer à l'amélioration de sa prise en charge en milieu hospitalier.

II. OBJECTIFS

1. Objectif général :

Etudier l'incidence et les modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué chez les enfants de 6 mois à 14 ans dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré.

2. Objectifs spécifiques :

- Déterminer l'incidence hospitalière du paludisme grave et compliqué.
- Déterminer le taux de létalité hospitalière liée au paludisme grave et compliqué.
- Estimer le coût de la prise en charge thérapeutique du paludisme grave et compliqué.
- Déterminer les schémas thérapeutiques adoptés pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué.

III. GENERALITES.

1. RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE.

1.1. Dans le monde

Le paludisme par sa fréquence et sa gravité, demeure encore de nos jours l'un des problèmes de santé publique les plus importants des pays du monde tropical [22]. Sur une population mondiale d'environ 5,4 milliards, 2,2 milliards d'individus sont exposés à des infections palustres dans 90 pays. L'O.M.S estime à 300-500 millions le nombre annuel de cas de paludisme dans le monde dont plus de 90% en Afrique [23]. La mortalité due au paludisme est estimée environ à 2 millions par an (1 décès toutes les 30 secondes) et 90% de ces décès surviennent chez les enfants africains [24, 25].

1.2. Au Mali

Le paludisme existe presque sur tout le territoire du Mali avec un gradient d'endémicité variant du sud-nord. On y rencontre 4 espèces plasmodiales (*P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale*) et *P. vivax* n'a été décrit qu'au nord du Mali dans la population leucoderme [4].

Le *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme perniciosus, très létal est l'espèce la plus répandue, la plus représentée soit 85-95% de la formule parasitaire [4].

1.3. Différents faciès épidémiologiques du paludisme

1.3.1. En Afrique :

Ce continent présente géographiquement plusieurs faciès épidémiologiques hétérogènes et dynamiques. De nombreux facteurs tels

que écologiques, anthropologiques, climatiques et biologiques interviennent dans la définition d'un faciès épidémiologique. Ce sont:

- l'environnement écoclimatique et socio-économique;
- le parasite (espèce en cause);
- le vecteur : écophénotype, dynamique des populations et capacité vectorielle;
- la population dont le degré de réceptivité à l'infection palustre est fonction du :
 - lieu et du type d'habitat (urbain, périurbain, rural, etc.)
 - mode de vie, du degré de prémunition, des activités, de la prise ou non d'antipaludiques et des mesures de protection contre les vecteurs.

Les faciès épidémiologiques décrits sont :

a. Des zones de paludisme endémique stable à transmission permanente où l'état de prémunition des enfants survivant à l'infection palustre est acquis précocement avant 5 ans. On rencontre ce faciès surtout dans la zone équatoriale des forêts.

b. Des zones de paludisme endémique à recrudescence saisonnière où l'état de prémunition des enfants survivant à l'infection est à apparaître. Il est observé en zone de savane tropicale.

c. Des zones de paludisme instable à transmission épisodique qui ne permet pas d'acquérir un degré de prémunition suffisante et s'observe surtout en zone sahélienne. Certains auteurs ajoutent un quatrième faciès.

d. Des zones de paludisme sporadique [26].

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

1.3.2. Au Mali :

Cinq faciès épidémiologiques de transmission de paludisme ont été décrits [27].

a. La zone de transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois au sud :

Elle correspond à la région soudano-guinéenne. Le paludisme y est halo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 75% de juin en novembre.

b. La zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois :

Correspond aux régions de la savane nord-soudanienne et le sahel. Le paludisme y est de type hyper-endémique avec un indice plasmodique variant entre 50-75%.

c. La zone sub-saharienne au nord :

Où la transmission est sporadique voire épidémique, l'indice plasmodique est inférieur à 5%.

d. La zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrages) :

Où la transmission est bi-modale voire pluri-modale, en début de pluie, période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Le paludisme est de type meso-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.

e. Le milieu urbain en particulier celui de Bamako :

Le paludisme y est de type hypo-endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10%. Cette hypoendémicité du milieu urbain expose les enfants citadins aux formes graves et compliquées du paludisme, souvent à un âge plus avancé par rapport aux enfants des zones rurales [28].

2. QUELQUES ASPECTS ECONOMIQUES DU PALUDISME.

Le coût humain et social du paludisme est énorme. Cette maladie ne frappe pas ses victimes une seule fois mais plusieurs fois dans leur vie. Il s'ensuit une diminution de la productivité des travailleurs ou un absentéisme scolaire (une semaine ou plus à chaque épisode). Ceux qui

en souffrent de plus sont certaines populations parmi les plus pauvres, que le paludisme, en plus maintient dans la pauvreté. Le paludisme coûte plus de 12 milliards de dollars par an à l'Afrique et a ralenti de 1,3% par an la croissance économique dans les pays africains [29].

L'O.M.S et la banque mondiale considèrent que le paludisme est la maladie la plus accablante pour l'Afrique où elle provoque chaque année la perte de 35 millions d'année d'espérance de vie par infirmité et mortalité précoce [30].

3. FORMES GRAVES ET COMPLIQUEES DU PALUDISME

3.1. Definition.

La définition du paludisme grave donnée en 1990 par WARRELL D.A et al est la plus admise [24]. Le paludisme grave selon ces auteurs est défini comme étant la présence d'hématozoaires au stade asexué dans le sang associé à un ou plusieurs des signes ci dessous :

Neuropaludisme : Coma profond aréactif aux stimuli nociceptifs, à l'exception des autres causes d'encéphalopathies (l'hypoglycémie, les méningo-encéphalites, l'éclampsie et les comas métaboliques).

Une anémie sévère se traduisant par un taux d'hématocrite <15% (un taux d'hémoglobine <5 g/dl) en dehors de toute autre cause d'anémie.

Une insuffisance rénale avec une excrétion urinaire <2 ml/kg/24heures et une créatinine sérique >265 micro mol/l soit 3mg/100ml.

Un œdème pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire.

Une hypoglycémie avec une glycémie <2,2mmol/l soit 0,4g/l.

Collapsus circulatoire qui se manifeste par une tension artérielle systolique <50mmHg chez l'enfant de 1 à 5 ans ou <70mmHg chez l'enfant de plus de 5 ans associée à une peau froide et moite ou une différence de température centrale et périphérique supérieure à 10°C.

Hémorragies spontanées diffuses ou C.I.V.D.

Des convulsions spontanées répétées plus de deux fois par 24 heures malgré des mesures de refroidissement.

Une acidémie : Avec un pH artériel <7,25 et **l'acidose** avec un taux plasmatique de bicarbonate <15mmol/l.

Une hémoglobinurie macroscopique.

En dehors de ces signes majeurs, il existe des critères mineurs de paludisme grave :

- Un coma stade I, une prostration ou faiblesse sans autre cause neurologique.
- Un hyper parasitisme avec une densité parasitaire supérieure à 10% (500000 trophozoites/microlitre de sang).
- Un ictère clinique ou une élévation de la bilirubine totale à 50micromol/l.
- Une hyperthermie majeure : $\geq 40^{\circ}\text{C}$.

3.2. Physiopathologie.

3.2.1. Paludisme cérébral : [31]

La physiopathologie du paludisme grave et compliqué n'est pas complètement élucidée, malgré les récents développements de l'immunologie et de la biologie moléculaire. Cependant les nouveaux apports de l'immunologie et de la biologie moléculaire ont permis des hypothèses explicatives plus plausibles. Il n'existe pas de modèle animal permettant de décrire de façon satisfaisante la physiopathologie du paludisme cérébral humain [31]. Les chercheurs pensent que l'aspect pathologique principal est la séquestration des érythrocytes parasités par des schizontes dans les capillaires viscéraux profonds, surtout ceux du cerveau. Ce qui expliquerait l'anoxie cérébrale et l'importance du coma dans les paludismes graves et compliqués.

Les hypothèses explicatives actuellement retenues:

Hypothèse de l'envasement (sludging) :

Il s'agit d'une diminution, voire une interruption de la microcirculation et une diffusion locale des toxines parasitaires. Le sludging est secondaire à l'adhésion des hématies parasitées par de grands trophozoites matures et par des schizontes dans les capillaires et dans les veinules. Il y a formation de micro-thrombi.

Hypothèse de la perméabilité :

Elle est basée sur une augmentation de la perméabilité des capillaires cérébraux d'où diffusion du plasma. Cette diffusion plasmatique entraînerait un oedème cérébral, une hémococoncentration locale et une diminution du flux micro circulatoire. Les facteurs responsables sont les cytokines telle TNF et l'interleukine 1 alpha. David A W (1993) a montré chez les enfants africains que les concentrations de ces deux cytokines sont proportionnelles au degré de gravité de la maladie [24] d'où l'usage contréversé des corticoïdes dans le traitement du paludisme grave. Certains auteurs proposent le mannitol ou l'urée pour lutter contre cet oedème cérébral. On pensait que l'effet immédiat de plusieurs quinoléines antipaludéennes (chloroquine) était dû à leur action anti-inflammatoire.

Hypothèse mécanique :

Elle défend l'obstruction de la micro circulation entraînant une hypoxie locale, une déplétion de substrat et une ischémie. Deux des mécanismes entrent en jeu aboutissant à un encombrement des capillaires par des érythrocytes parasités :

-*Diminution de la déformabilité érythrocytaire* : Les érythrocytes normaux peuvent subir une grande déformation. En cas de paludisme grave cette propriété est fortement diminuée d'où la rigidité des hématies et la possibilité d'obstruction lors de leur passage dans les capillaires. Cette déformabilité réduite dépend du stade parasitaire.

-*La cytoadhérence* : Les études anatomo-pathologiques suggèrent une apposition intime des membranes des globules rouges parasités et de l'endothélium [31]. Une réaction moléculaire spécifique entraîne une

adhérence physique des globules parasités à l'endothélium vasculaire. Mais des globules rouges non infectés peuvent aussi se lier à la surface de ceux qui contiennent des parasites matures par le même mécanisme et former des rosettes. Ces rosettes augmentent l'obstruction de la lumière vasculaire.

Les adhésines parasitaires : Des structures sous membranaires des globules rouges opaques aux électrons apparaissent après de nombreuses transformations spécifiques. Ces structures augmentent de taille pour aboutir aux protubérances appelées "KNOBS" visibles en microscopie électronique. Pendant longtemps, on pensait que seules les souches porteuses de cette protubérance étaient capables de cytoadhérence. Mais des études ont montré que même les souches dépourvues de "KNOBS" avaient cette propriété d'adhésion.

Hypothèse immunologique :

Bien qu'importants dans les ataxies cérébelleuses tardives, dans les atteintes viscérales telle que la néphropathie de l'infection par le *P. malariae* et le syndrome de splénomégalie tropicale, les mécanismes ne semblent pas jouer d'importants rôles dans la pathogénie du paludisme cérébral aigu.

Hypothèse des cytokines :

Le paludisme sévère est une maladie à la fois vasculaire (microcirculation) et métabolique :

-vasculaire du fait de la cytoadhérence. Les cytokines comme la TNF contribuent dans l'expression des récepteurs endothéliaux de surface en augmentant la cytoadhérence et l'obstruction vasculaire.

-métabolique du fait de la consommation du glucose et la production de l'acide lactique par le parasite en plus de l'effet de l'hypoglycémie due au TNF (souvent par IL-1) et le traitement à base de la quinine. Ceux-ci entraînent un excès d'acide lactique d'où l'élévation d'acide dans les tissus.

3.2.2. Anémie sévère :

L'anémie résulte de la lyse aiguë des globules rouges par les schizontes et l'effet chronique de la TNF. Des études récentes ont montré que la rupture des schizontes expose le GPI (glycosyl phosphatidyl inositol) du parasite à la surface du globule rouge, ce qui entraînerait la libération du TNF. Par conséquent ceci explique pourquoi le cycle asexué érythrocytaire stimule l'expression du TNF en absence de l'endotoxine gram-négative habituellement associée à la libération de celle ci par les macrophages. Les chances de survies des érythrocytes non parasités sont réduites pendant au moins une semaine après l'élimination totale des parasites [26]. De nombreux globules rouges sains porteurs des antigènes solubles circulants dans le plasma sont phagocytés par les macrophages.

Des études Thaïlandaises montrent qu'il y avait une séquestration du fer, une érythropagocytose et une dysérythropoïèse pendant la phase aiguë du paludisme à *P. falciparum* pendant au moins trois semaines après la disparition des parasites [32]. Outre ces mécanismes, des phénomènes d'auto-immunité joueraient un rôle important dans la genèse de l'anémie du paludisme [33].

3.2.3. La défaillance rénale :

On trouve parfois des érythrocytes parasités cytoadhérants dans les capillaires glomérulaires, mais ce n'est pas un phénomène aussi important que dans d'autres organes tels que le cerveau [34]. Les problèmes rénaux qui persistent sont dus à une nécrose aiguë des tubules. Les perfusions corticales rénales sont réduites pendant la phase aiguë de la maladie comme dans les cas de nécrose tubulaire aiguë [35]. Il existe peu de preuves de glomérulonéphrites aiguës. Cette hémolyse provient d'une sensibilisation préalable à la quinine [36].

3.2.4. L'œdème pulmonaire :

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

Plus couramment, l'œdème pulmonaire ressemble à la détresse respiratoire chez l'adulte et il survient alors que la pression artérielle pulmonaire est normale.

3.2.5. L'hypoglycémie :

L'hypoglycémie est une complication du paludisme grave. Chez les patients traités par les alcaloïdes du quinquina (quinine et quinidine), l'hypoglycémie survient assez tard dans l'évolution de la maladie alors que le patient semble aller mieux et qu'il est sorti du coma. Dans ces cas le mécanisme est l'hyper insulinémie [37]. Toute fois, chez les enfants africains, les femmes enceintes souffrant de paludisme, grave ou non et sans complications, et chez les patients ayant une forte parasitémie, l'hypoglycémie peut se développer même en l'absence de traitement avec les alcaloïdes du quinquina [38]. L'hypoglycémie pourrait ici être provoquée par l'inhibition de la gluconéogenèse hépatique induite par les cytokines tels que le TNF, l'IL-1 et l'IL-6 [38].

3.3. Les Aspects cliniques

3.3.1. Le neuropaludisme

a) Mode de début :

La survenue est brutale. Parfois on décrit une phase de préperniciosité avec une augmentation du syndrome algique et apparition de troubles neuropsychiques. Habituellement le premier signe est la fièvre, suivi par un refus de nourriture et de la boisson. Des vomissements et de la toux sont notés dans certains cas. La diarrhée est un signe habituel. Des

convulsions surviennent fréquemment avant ou après le début du coma [38].

b) Terrain :

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

c) Symptomatologie :

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

L'examen du malade peut révéler :

- une sudation importante.
- une respiration stertoreuse ou ample suggérant alors une acidose.
- parfois un encombrement trachéo-bronchique.
- un examen cardiaque habituellement normal mais des signes de défaillance cardiaque peuvent apparaître chez les sujets très anémiés. La pression artérielle systolique est habituellement normale avec une augmentation de la différentielle.
- une hépato-splénomégalie est habituelle dès le début ou au cour de l'évolution.
- du point de vue neurologique on retrouve une hypotonicité généralisée avec aréflexie, l'absence de signes déficitaires focalisés.
- dans certains cas des troubles posturaux à type de décortication, décérébration ou d'opisthotonos.
- une forte contracture des mâchoires et des grincements des dents (bruxisme) peuvent être observés [31].
- les réflexes pupillaires à la lumière sont habituellement maintenus ; il n'y a pas d'œdème papillaire.

-l'examen ophtalmologique peut trouver une hémorragie rétinienne, des troubles de la convergence, une déviation conjuguée des yeux vers un coté ou une divergence oculaire.

-les hémorragies spontanées cutanées ou du tractus gastro-duodéal sont rares [31].

-les formes non-comateuses sont essentiellement psychiques : confusionnelles ou ébrieuses mais toujours fébriles.

-la forme algique avec hypothermie modérée avec état de choc est rare.

d) Les complications :

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

e) L'évolution :

Elle se fait rapidement vers la mort en l'absence de traitement. Après traitement bien conduit l'évolution peut se faire vers la guérison avec ou sans séquelles. Ces séquelles surviennent particulièrement dans les cas compliqués par une hypoglycémie; elles sont nombreuses : hémiplégie, cécité corticale, ataxie cérébelleuse, une hypotonie sévère, un retard mental, une spasticité généralisée, une aphasie, des troubles de comportement et d'autres atteintes neurologiques focalisées ont également été rapportés. Un certain nombre d'enfants (5-10% environ) qui survivent au paludisme cérébral gardent des séquelles neurologiques à long terme [31].

f) Les facteurs de mauvais pronostic : [31]

- grossesse, splénectomie,
- fièvre très élevée, signes neurologiques,
- hépatomégalie,
- parasitémie > 10%,
- les perturbations métaboliques ou en rapport avec l'hémolyse,
- hyperleucocytose > 12000/mm cube,

- hypoglycorachie et élévation des lactates,
- hématicrite < 15%, hémoglobine < 5g/dl,
- bilirubine totale > 50microM,
- oligo-anurie avec créatininémie > 260microM,
- une détresse respiratoire,
- âge inférieur à trois ans.

3.3.2. Anémie sévère :

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

- pâleur cutanée et conjonctivale très marquée, souvent un ictère qui peut être franc ou modéré.
- cérébraux : confusion, agitation, coma.
- cardiologiques : rythme de galop, souffle systolique, tachycardie, insuffisance cardiaque.
- pulmonaires : polypnée, tirage sous et intercostal, geignement, œdème pulmonaire.
- ophtalmique à type d'hémorragie rétinienne.
- hépatomégalie et/ou splénomégalie [31].

3.3.3. Hypoglycémie :

On s'accorde de plus en plus à reconnaître que l'hypoglycémie est une manifestation importante du paludisme à *P. falciparum*. Elle survient principalement chez 3 groupes de patients :

- les patients gravements atteints, les enfants en particulier et fréquemment les moins de 3 ans.

-les patients traités par la quinine ou la quinidine, à la suite de l'hyperinsulinémie quininique.

-les femmes enceintes.

Chez le patient conscient, le tableau clinique comporte les symptômes classiques d'anxiété, de sueurs profuses, de dilatation des pupilles, dyspnée, d'oligurie, sensation de froid, de tachycardie et de sensation ébrieuse. Ce tableau peut évoluer vers la détérioration de la conscience, l'apparition des convulsions généralisées, la posture en extension, le choc et le coma.

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

3.3.4. La déshydratation et les troubles acido-basiques :

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

-des signes d'hypovolémie : Pression veineuse jugulaire basse, hypotension orthostatique et oligurie avec densité élevée des urines.

-des signes de déshydratation : Diminution de la circulation périphérique, la respiration profonde (type acidose), le turgor cutané diminué, pli cutané de déshydratation, l'urémie augmentée (>6,5mmol/l), la soif, la perte de 3 à 4% de la masse corporelle totale, les signes d'acidose métaboliques.

3.3.5. L'hyper pyrexie :

La fièvre élevée est un signe habituel des accès graves de paludisme à *P. falciparum*. Les fièvres au dessus de 39,5°C sont associée à une augmentation de fréquence des convulsions; les fièvres entre 39,5°C et 42°C à un délire, et au delà à un coma.

Ces hyperthermies peuvent être la cause de séquelles neurologiques graves [19]. Chez la femme enceinte, elles sont responsables de souffrance fœtale [31].

3.3.6. L'œdème pulmonaire :

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

Le premier signe de l'imminence de l'œdème pulmonaire est une augmentation du rythme ventilatoire qui précède l'apparition des autres signes : détresse respiratoire avec à l'auscultation de râles diffus en marée montante associés à une expectoration mousseuse souvent teintée de sang. En plus de ces signes l'hypoxie peut entraîner des convulsions, une détérioration de l'état de conscience, et le patient peut mourir en quelques heures [39].

3.3.7. L'hyperparasitémie :

En règle générale, et plus particulièrement chez le sujet sans immunité, les densités parasitaires élevées et la schizontémie périphérique sont associées à une gravité majeure. Toute fois, en zone d'endémie palustre sévère, l'enfant particulièrement immunisé peut tolérer des parasitémies étonnement fortes (20 à 30%), souvent cliniquement muettes [31].

3.3.8. L'insuffisance rénale :

Elle ne touche pratiquement que l'adulte. On observe une augmentation de la créatinine et de l'urée sérique, une oligurie et finalement une anurie due à une nécrose tubulaire aiguë. L'insuffisance rénale est en général de type oligurique mais peut prendre une forme polyurique [31].

3.3.9. Le collapsus cardio-vasculaire :

Ces patients sont admis en état d'effondrement avec une tension systolique inférieure à 80mmHg (adulte) 50mmHg (enfant).

Cliniquement la peau devient froide, moite et cyanosée; les veines périphériques sont constrictées; le pouls est rapide et dans certains cas non perceptibles.

3.3.10. Les hémorragies spontanées et la coagulation intravasculaire disséminée :

Cliniquement on observe des hémorragies gingivales, des épistaxis, des pétéchies et des hémorragies sous conjonctivales. La C.I.V.D. avec hémorragie est cliniquement importante telle qu'hématémèse ou méléna. Elle survient dans moins de 10% des cas et paraît plus fréquente chez le patient dépourvu d'immunité. La thrombopénie est fréquente et sans lien avec les autres paramètres de la coagulation ni avec la concentration plasmatique en fibrinogène, et la plupart du temps, elle ne s'accompagne pas d'hémorragie. Une fois le paludisme maîtrisé, la numération plaquettaire redevient en général normale [39].

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

Il s'agit d'une forme subaigüe ou chronique d'un paludisme à *P. vivax* ou *P. falciparum* lors d'infestations parasitaires répétées et ou en cas de chimioprophylaxie inefficace. Tout se passe comme si l'expression aigüe du paludisme laissait place à une infection subintrante. Les principaux signes sont donc :

- une fébricule inconstante,
- une altération de l'état général évidente confinante à terme à la cachexie,
- une splénomégalie importante et constante,
- une anémie avec sub-ictère parfois intense ; l'atteinte des autres lignés est due à l'hypersplénisme,

-on retrouve aussi une hypergammaglobulinémie. Sous traitement, l'évolution est favorable.

3.3.12. La fièvre bilieuse hémoglobinurique :

Cette entité correspondait autre fois à un tableau aigue d'hémolyse intravasculaire survenant chez un sujet non immun résidant en zone d'endémie ayant déjà eu plusieurs accès palustres et prenant une chimioprophylaxie irrégulière par la quinine. La symptomatologie est initialement marquée par la fièvre, vomissement, diarrhée, et la polyurie suivie après de l'oligurie et la coloration rouge-porto ou noiratre de l'urine. Les signes physiques associés sont l'hépto-splénomégalie, l'anémie et l'ictère.

Des études faites en Thaïlande chez les sujets présentant une hémoglobinurie dans le cadre du paludisme aigue, ont permis d'identifier deux groupes de malades : ceux porteurs d'un déficit en G6PD et surtout d'un traitement antipaludique, plus particulièrement la primaquine et ceux ayant un paludisme grave avec lyse globulaire massive avec hyperparasitémie.

3.3.13. Le syndrome de splénomégalie tropicale idiopathique :

Ce terme beaucoup trop vague a été largement utilisé avec excès pour désigner en zone tropicale toute splénomégalie qui ne faisait pas sa preuve étiologique. Les Anglo-saxons préfèrent le terme de splénomégalie palustre hyper réactive.

Pour retenir ce diagnostic, il est indispensable d'être soumis à une longue période d'exposition palustre. Ce sont essentiellement les enfants âgés et les adultes qui seront concernés. Trois critères diagnostiques majeurs sont requis :

-la présence d'une splénomégalie, souvent type III ou IV selon la classification de HACKETT.

- une élévation des IgM.
- une réponse favorable aux antipaludiques.

3.3.14. Les ruptures spléniques au cours du paludisme :

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

3.4. Les modifications biologiques :

Les examens mettent en évidence la présence ou non de *P. falciparum* associé ou non à une anémie.

Une thrombocytopenie périphérique est fréquente, rarement grave.

La leucocytémie périphérique est généralement normale. Une leucocytose à PN est possible dans les atteintes graves et ne signifie pas obligatoirement l'existence d'une infection bactérienne associée.

Les taux d'urée, les taux plasmatiques de créatinine, d'albumine, d'enzymes hépatiques et d'électrolytiques y compris le calcium et le phosphate sont normaux chez la plupart des malades.

Une acidémie et une acidose sont observées dans une minorité de cas.

Le taux de lactate dans le plasma et dans le LCR est augmenté, particulièrement chez les malades en hypoglycémie [38, 40].

3.5. Prise en charge du paludisme grave et compliqué.

3.5.1. Principe :

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

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

-Les lieux de résidence et de déplacements récents du patient, du fait de l'existence des zones où les souches de *P. falciparum* sont polychimiorésistantes [41].

-Faire préciser par les parents ou les accompagnants les traitements anti-palustres ou autres qui ont pu être administrés, de même que l'absorption récente de liquides et l'émission d'urine. Un premier examen rapide permettra de définir l'état d'hydratation et de détecter un éventuel œdème pulmonaire ou autres manifestations graves.

•Après prélèvement sanguin pour les tests biologiques (GE/FM, Hte, Hb, glycémie,...); On instaure immédiatement le traitement après la confirmation parasitologique.

•Les mesures thérapeutiques à prendre dans l'immédiat sont la correction de l'hypoglycémie éventuelle, le traitement des convulsions et l'abaissement d'une température trop élevée.

-Une fois les premiers soins mis en route, les signes vitaux et la balance des liquides doivent être surveillés. On fera particulièrement attention à la surcharge ou à la déplétion liquidienne, à l'hématocrite, à la parasitémie, à la glycémie et aux autres paramètres si nécessaires [31].

3.5.2. Moyens [42]

Le traitement du paludisme pose encore de nos jours de difficiles problèmes. Plusieurs "classes" de produits ont successivement vu le

jour, avec chacune leurs avantages et leurs inconvénients, mais la gamme des médicaments reste étroite. Car la découverte de nouveaux antipaludiques semble laborieuse. Chez un enfant atteint de paludisme grave, les antipaludiques doivent être administrés par voie parentérale.

- **Les médicaments disponibles au Mali**

a) La quinine :

Alcaloïde naturel, dérivé du quinquina, la quinine est la plus ancienne et la plus utilisée des amino-alcools. Ses propriétés pharmacologiques et en particulier la possibilité de l'administrarion par voie intraveineuse en font le médicament de choix lors du traitement de paludisme grave, d'autant plus qu'il existe peu de résistance à ce produit (elles sont surtout présentes en Asie). Aux doses thérapeutiques (25 mg par kg poids par 24h de quinine base), les effets secondaires sont limités (troubles auditifs avec bourdonnement d'oreille, vertiges...), mais des surdosages entraînent rapidement des troubles cardiaques graves. La voie intramusculaire (IM) doit être évitée au mieux, compte tenue des risques de nécrose locale et de paralysie sciatique qui lui sont rattachés ainsi que son manque d'efficacité dans des formes déjà trop évoluées. Les essais concluants de l'administration en intrarectal de ce produit devaient pallier cet inconvénient majeur dans un futur proche.

b) Les dérivés de l'artémisinine ou qinghaosu :

Utilisés en médecine traditionnelle chinoise depuis plusieurs milliers d'années, ces extraits de la plante *Artemisia annua* n'ont que récemment rejoint la panoplie des médicaments antipaludiques commercialisés. Ces produits ont fait l'objet d'études scientifiques assez complètes ayant permis d'identifier une nouvelle classe d'antiparasitaire de type peroxyde, qui n'a pas encore suscité de résistance. Plus rapide qu'aucun autre antipaludique sur la disparition des parasites du sang et ne possédant que peu d'effets secondaires, ils sont d'une grande utilité dans le traitement du paludisme grave. L'artémether fait jeu égal avec la quinine,

surtout dans les zones de multirésistance de *P. falciparum*. Mais leur élimination très rapide (demi-vie de quelques heures) impose des traitements longs ou des associations, sous peine d'observer un taux de rechute important.

c) Les produits d'avenir :

Elles en sont pour l'instant au niveau de la recherche ou, pour certains, de la précommercialisation. Il s'agit : la pyronaridine, le G25, l'association atovaquone-proguanil déjà longuement utilisée en prophylaxie [42], les trioxaquines [43], le triclosan [44].

3.5.3. La prise en charge pratique : [31]

3.5.3.1. Paludisme cérébral :

On commencera par peser l'enfant, afin de déterminer les doses que l'on exprimera en mg par kg poids. Ces patients doivent être couchés sur le ventre ou sur le côté.

Pour les sels de quinine une dose de charge de 10mg par kg poids en perfusion dans du sérum glucosé 10% pendant 3 heures de temps puis une dose de 8mg par kg poids toutes les 8 heures pendant 3 jours ou jusqu'à ce que le patient puisse avaler. Pour la quinine base 25mg par kg poids dilué dans du sérum glucosé 5% pour un volume total de 48cc à la seringue électrique sur 24h pendant 3 jours. Dans les deux cas, le relais est assuré par l'amodiaquine à la posologie de 10mg par kg poids par 24h en prise unique pendant 3jours. Alorque nous savions que pour le traitement des cas simples, le PNLP recommande les combinaisons thérapeutiques à base de artésunate+lumefantrine ou artésunate+amodiaquine pour la prise en charge.

NB : On fera particulièrement attention à une bonne évaluation des besoins liquidiens et on lancera une perfusion, qui permettra d'administrer des quantités bien définies de liquides et de médicaments. Le débit de la perfusion doit être très soigneusement et très fréquemment

contrôlé. Pour la prévention de l'hypoglycémie, on administre régulièrement du sérum glucosé à 10%. En cas de convulsion qui est fréquente, le diazépam est administré à raison de 0,5-1mg par kg poids par voie intraveineuse mais cela peut être douloureux et provoquer une dépression respiratoire. Une injection intramusculaire unique de phénobarbital (5-10 mg par kg poids) à l'admission peut réduire l'incidence de ces crises convulsives, mais une étude récente effectuée par CRAWLEY J et al. au Kenya a montré que le recours au phénobarbital à la dose de 20 mg par kg poids chez les enfants double le risque de décès et que son effet prophylactique s'est avéré inutile [45]. La fièvre sera abaissée par des compresses tièdes et si nécessaire du paracétamol en intraveineuse ou en suppositoire.

Chez un enfant qui reçoit de la quinine par voie parentérale durant plus de 3 jours et toujours dans le coma, la dose doit être diminuer d'un tiers pour éviter une toxicité cumulative. A ce stade, il est habituellement possible de donner les liquides et nourriture par sonde naso-gastrique. En cas de recours à l'artémether la dose de charge est de 3,2 mg/kg poids en deux injections espacées de 12 heures le premier jour, puis 1,6 mg/kg poids en une injection par jour pendant au moins 4 jours.

3.5.3.2. Anémie sévère: [31]

L'anémie est une complication fréquente du paludisme chez les enfants et doit être considérée comme une perturbation vitale. Néanmoins les risques associés à une transfusion sanguine sont considérables. L'opportunité d'une transfusion doit être évaluée avec soin dans chaque cas. On prendra en considération non seulement le taux d'hématocrite à l'entrée, mais aussi la densité parasitaire, partant du principe que l'hématocrite peut chuter en 24 heures d'un pourcentage au moins égale à celui de la parasitémie. L'état clinique du patient doit être très soigneusement pris en considération.

En général, un hémocrite inférieur à 15% chez un enfant normalement hydraté est une indication de la transfusion. Chez certains patients avec des signes de décompensation une transfusion est nécessaire de toute urgence. La transfusion initiale pourrait être de 10ml/kg de culot globulaire ou de 20ml/kg poids de sang complet. Le sang frais est à préférer au sang conservé. L'administration de sang trop rapide peut être fatale surtout chez les enfants où l'anémie est très grave, pour cela on peut adjoindre du furosémide (1-2mg/kg) ou autre diurétique à la transfusion.

3.5.3.3. Hypoglycémie: [31]

Une injection intraveineuse de glucose à 50% (jusqu'à 1.0ml/kg) devra être donnée en première intention, suivie immédiatement d'une perfusion glucosée à 10%. Et on vérifiera fréquemment la glycémie.

3.5.3.4. L'hyperthermie :

Actuellement le paracétamol en intraveineuse ou en intraréctal constitue probablement la meilleure solution. Comme déjà évoqué, des procédures telles que les compresses mouillées, la ventilation, etc. doivent être employées pour essayer de maintenir la température rectale en dessous de 39° C.

3.5.3.5. Les traitements d'appoint proposés sans preuve suffisante d'efficacité et qui ne sont pas actuellement recommandés :

- Corticoïdes, autres médicaments anti-inflammatoires.
- Autres médicaments contre l'œdème cérébral (urée, mannitol,...).
- Dextran à faible poids moléculaire.
- Adrénaline, héparine.
- Prostacycline.
- Oxygène hyperbare.

- Cyclosporine A.
- Sérum hyper immun.

3.5.3.6. Les erreurs fréquentes dans la prise en charge du paludisme grave et compliqué chez l'enfant :

- Temps prolongé de la prise en charge (diagnostic et traitement).
- Manque d'anamnèse concernant les voyages et déplacement du patient.
- Méséestimation de la gravité.
- Problèmes techniques (frottis mal fait, microscope défectueux, lame sale).
- Non-diasgnostic des complications et des affections associées.
- Erreurs dans l'administration des liquides et électrolytes.
- Problèmes iatrogènes infirmiers (risque de pneumonie par aspiration si patient non couché sur le côté, d'escarre si le changements de côté n'est pas effectué toutes les 2heures,...).
- Erreurs dans le traitement antipaludique (retard de mise en route, abstention injustifiée, mauvais dosage, utilisation inappropriée de la dose initiale, arrêt injustifié du traitement, non-contrôle du débit de perfusion, non-prévision de l'effet cumulatif des antipaludiques).
- Non-reconnaissance d'une détresse respiratoire.
- Négligence des convulsions.
- Anémie grave non reconnue non traitée.

Dans les cas de surinfections ou de pathologies associées, l'antibiothérapie ou la corticothérapie a été utilisée selon le contexte clinique et dans certains cas après la confirmation biologique.

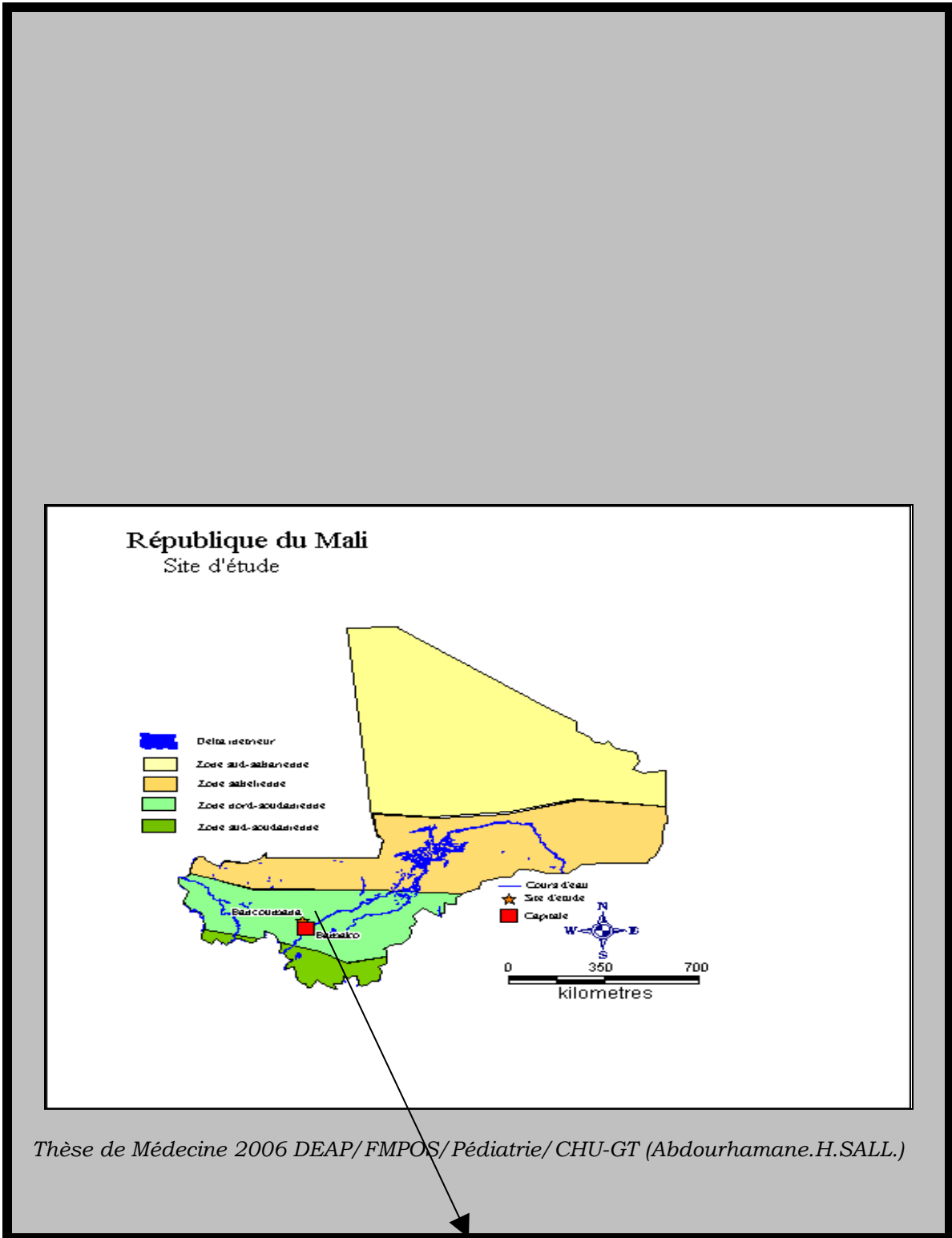
IV. METHODOLOGIE

1. CADRE ET LIEU D'ETUDE.

L'étude s'est déroulée dans le district de Bamako, capitale administrative et économique de la république du Mali. Traversée par le fleuve Niger, le district connaît une saison sèche longue de 7 mois « novembre-mai » et une saison pluvieuse courte de 5 mois « juin-octobre » correspondant à la période de haute transmission du paludisme.

Le district comprend 6 communes qui disposent chacune d'au moins un centre de santé (C.S.COM, C.S.R, P.M.I), des cabinets médicaux et des cliniques privées. Elle abrite également 2 des 3 Centres hospitalo-universitaires du pays dont le centre hospitalo-universitaire Gabriel Touré, un des 2 hôpitaux de troisième référence du pays.

Notre étude est réalisée à la pédiatrie du CHU-Gabriel Touré (voir carte).



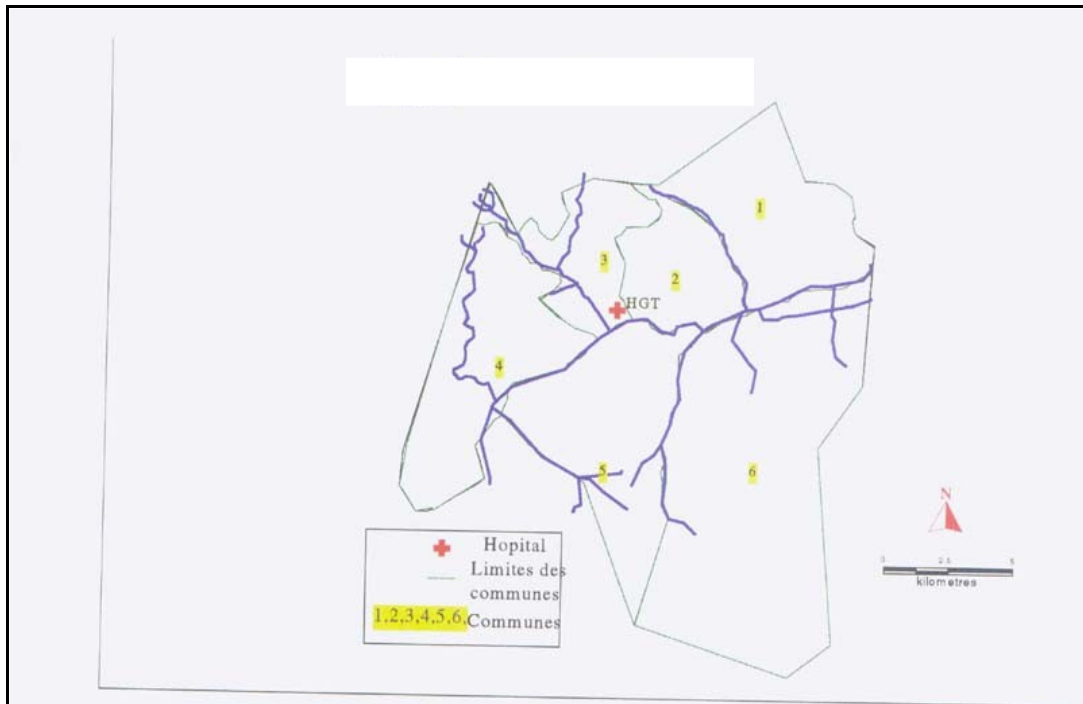


Figure I : Carte de la république du Mali et du district de Bamako avec le site d'étude.

1.1. Capacité/équipement de la pédiatrie

Ce service comprend 2 bâtiments principaux contigus à un étage chacun.

a) Le service de la pédiatrie A

- L'unité de pédiatrie III composée de 2 grandes salles dont chacune dispose de 8 lits d'hospitalisation, 2 petites salles climatisées d'un lit d'hospitalisation et une salle de perfusion.
- L'unité de pédiatrie IV comprenant 2 grandes salles équipées chacune de 8 lits d'hospitalisation.
- L'unité de réanimation-néonatalogie formée de 4 secteurs dont 1 pour les grands enfants (5 lits) et les 3 autres destinés aux prématurés, nouveau-nés, nourrissons, disposent de 15 berceaux

et 5 couveuses. Cette unité intervient dans la prise en charge de toutes les maladies graves de l'enfant y compris le paludisme grave surtout en cas de complication majeure (détresse respiratoire, coma profond) d'où le choix de ce service de soin pour notre étude.

b) Le service de la pédiatrie B

- *L'unité de pédiatrie I*: elle est composée de 2 grandes salles dont chacune dispose de 8 lits et de 6 petites salles climatisées à un lit chacune et une salle de perfusion.
- *L'unité de pédiatrie II* : comporte 3 grandes salles dont chacune a 8 lits d'hospitalisation.
- *L'unité de consultation externe* : elle dispose de :
 - 4 salles de consultations
 - 1 salle de repos
 - 1 salle de garde
 - 1 Salle de suivi des enfants drépanocytaires
 - 1 salle de recherche bactériologique équipé par le C.V.D.
 - 1 laboratoire de recherche parasitologique équipé par le D.E.A.P.
 - 1 salle de 3 lits d'hospitalisation pour les malades du D.E.A.P.
 - des toilettes, magasins et bureaux.

Cette unité nous aide dans le recrutement des nos cas de paludisme grave et compliqué en référent tous les cas de suspicion au DEAP.

1.2. Le personnel de la pédiatrie :

1 Professeur titulaire de pédiatrie, chef de service de la Pédiatrie A.

- 1 Maître de Conférence Agrégé de pédiatrie, chef de service de la Pédiatrie B.
- 2 Maîtres Assistants.
- 2 Assistants chefs de cliniques.
- 4 Médecins pédiatres.
- 2 Médecins généralistes.
- 16 Medecins CES en cycle de formation pédiatrique.
- 18 Techniciens de santé.
- 9 Agents techniques de santé.
- 12 Aides soignantes.
- 4 Manœuvres.

A ce personnel permanent s'ajoutent les élèves des écoles socio-sanitaires et les étudiants de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de différentes années reçus pour leur stage de formation et leur thèses.

1.3. Le personnel de l'équipe du DEAP/pédiatrie

- 1 Médecin, investigateur principal
- 3 Médecins pédiatres superviseurs
- 3 Médecins généralistes
- 1 Pharmacien biologiste
- 3 Internes en médecine
- 2 Infirmières.

2. PERIODE D'ETUDE.

Notre étude a porté sur les dossiers d'observation allant du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2004.

3. POPULATION CIBLE.

Il s'agit de tous les enfants âgés de 6 mois à 14 ans hospitalisés à la pédiatrie pour paludisme grave et compliqué pendant la période définie.

4. DEFINITION DES CAS :

Tout cas de paludisme grave et compliqué diagnostiqué biologiquement et/ou tout cas de paludisme grave clinique n'ayant reçu que le traitement antipaludique.

5. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION.

a. Critères d'inclusion :

-Enfants âgés de 6 mois à 14 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie.

-Enfants répondant aux critères de définition ci-dessus.

b. Critères de non-inclusion :

-Enfants ne répondant pas aux critères ci dessus.

-Existence d'une pathologie autre que le paludisme grave et compliqué à l'admission.

6. TAILLE DE L'ECHANTILLON.

Il s'agit d'un recrutement hospitalier systématique de tous les enfants répondant aux critères d'inclusion ci-dessus cités.

7. TYPE D'ETUDE.

Nous avons colligé les dossiers des malades hospitalisés en 2004.

8. LES PARAMETRES EVALUES.

Les variables mesurées (socio-économiques, cliniques et biologiques) figurent sur un questionnaire (voir annexe).

A leur entrée les patients retenus ont tous bénéficié de la part des médecins ou des internes de la pédiatrie d'un examen clinique complet basé sur la triple enquête représentée par l'anamnèse, l'examen physique

et les examens complémentaires avec comme support un dossier standardisé pour chaque observation.

○ **Données de l'anamnèse**

La date de début des troubles, évolution, notion de fièvre, vomissement, convulsions, coma, agitation, ictère, anorexie, etc, antécédents de paludisme grave et les éventuels traitements antipaludiques reçus avant l'admission.

○ **Les variables mesurées à l'examen physique**

-Le poids : Nos patients ont été pesés à l'aide d'une pèse-personne électronique.

-La température : Elle a été quantifiée à l'aisselle par un thermomètre électronique (avec ou sans correction).

-La taille : Les rubans ont été utilisés pour les mesures des tailles.

-La pâleur cutanéomuqueuse et l'ictère ont été recherchés.

-L'état d'hydratation : Il a été apprécié par la présence ou non de pli cutané de déshydratation persistant.

-L'état nutritionnel : Il a été recherché uniquement sur quelques paramètres cliniques (cheveux roux, défrisés, plis de dénutrition, les oedèmes des extrémités, le poids pour l'âge...).

-La fréquence respiratoire, chaque signe de détresse a été noté (tirage, battement des ailes du nez, fréquence respiratoire rapide, entonnoir xiphoïdien, cyanose).

-Les signes auscultatoires pulmonaires essentiellement recherchés ont été les ronchi, les râles crépitants et sibilants.

-La tension artérielle mesurée à l'aide des tensiomètres marque « Spengler et Speidel/Keller » adaptés à tous les ages pédiatriques.

-La fréquence cardiaque à la recherche de tachycardie.

-Le souffle systolique et des troubles du rythme cardiaque (galop) ont été recherchés systématiquement chez tous les cas graves, formes anémiques.

-L'état de choc : recherché par les signes tels que froideur des extrémités, chute de la tension artérielle, tachycardie associée à un pouls faible ou imprenable.

-La flèche hépatique mesurée à l'aide d'un ruban.

-La convulsion a été précisée chez tous les malades ayant la forme neurologique et la forme mixte .

-La classification de HACKETT a été utilisée pour apprécier les splénomégalies.

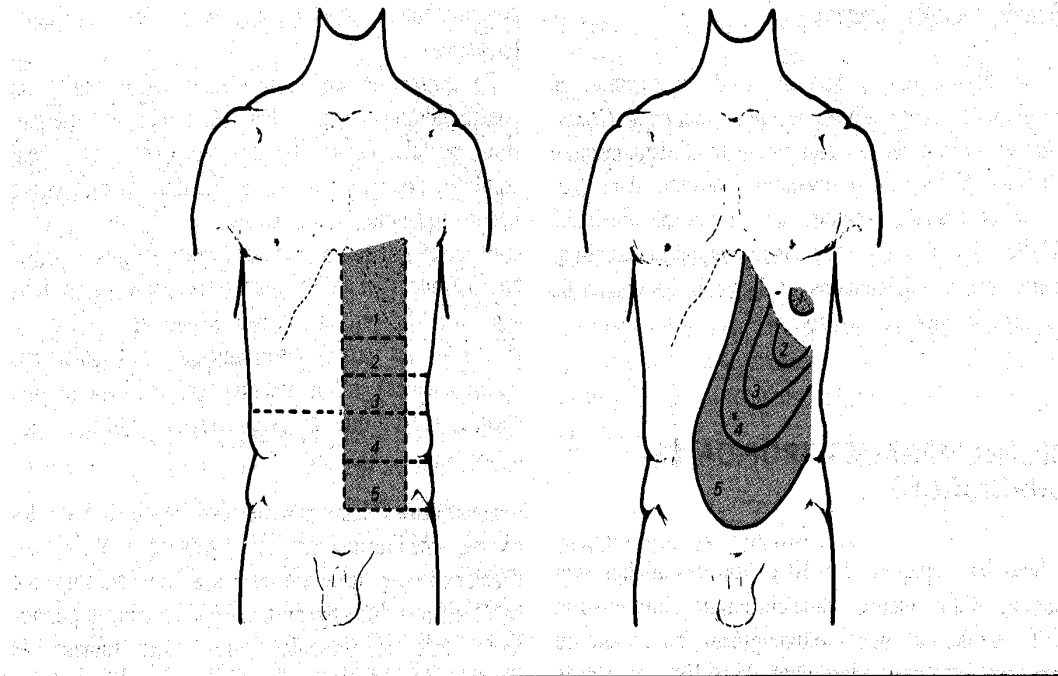


Figure II: Classification des splénomégalies selon HACKETT

Caractéristiques de la rate	Classe
Non palpable	0
Palpable à l'inspiration profonde	1
Ne dépasse pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic.	2
Descend en dessous de cette ligne mais ne dépasse une horizontale passant par l'ombilic.	3
Descente au-dessous de l'ombilic sans dépasser une ligne passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne	4
Descend au-delà de la limite précédente.	5

-Le score de Blantyre a été utilisé et nous a permis la classification de coma en stade :

Echelle de Blantyre

Mouvements des yeux	Meilleure réponse verbale	Meilleure réponse motrice
Adapté 1 (suit le visage maternel)	Cri approprié 2	Localise la douleur 2
Inadapté 0	Cri inadapté 1	Retire le membre 1
	Gasp ou pas de réponse 0	Pas de réponse 0

Blantyre 5=pas de coma

Blantyre 4=coma stade 1

Blantyre 3=coma stade 2

Blantyre 2 et 1=coma stade 3

Blantyre 0=coma stade 4

-Autres signes physiques permettant d'asseoir le diagnostic positif ou de faire le diagnostic différentiel avec une méningite ou autre infection ont été recherchés.

-Les dates d'admission et de sortie.

Chaque malade hospitalisé a fait l'objet d'un traitement et d'un suivi clinique rigoureux.

-Le délai et la cause de décès ont été mentionnés.

• **Les paramètres biologiques évalués :**

Goutte épaisse et frottis mince : ont été réalisés chez tous nos patients à l'admission et exceptionnellement au 3^{ème} jour, au 5^{ème} jour d'hospitalisation pour les malades inclus dans le protocole du DEAP. Pour cela un certain nombre de matériels et de techniques opératoires a été utilisé:

Matériel goutte épaisse :

- * Boite OMS pour la collecte des lames,
- * Des lames neuves,
- * Coton hydrophile,
- * Huile d'émersion,

- * Un râtelier,
- * Des cahiers et registre de gestion,
- * Papier buvard,
- * Un microscope binoculaire marque « olympus »,
- * Des vaccinostyles,
- * Solution de Giemsa 3%,
- * Eau distillée,
- * Marqueur indélébile,
- * Minuterie,
- * Des gants en polyvinyle,
- * Bacs de coloration,
- * Un séchoir marque ``Soft” .

- **Mode opératoire**

Goutte épaisse (GE)

A partir de la goutte de sang déposée au centre de la lame porte-objet, des mouvements circulaires étaient effectués à l'aide d'une seconde lame de manière à obtenir un étalement circulaire d'environ 1 cm de diamètre. Après séchage, la goutte était colorée au Giemsa à 3 % diluée dans de l'eau tamponnée à pH 7,2 pendant 10 minutes, puis rincée et séchée par le séchoir la lame est immédiatement examinée au microscope par le technicien de laboratoire.

Frottis mince (FM)

Réalisé à partir du sang périphérique prélevé à l'aide d'un vaccinostyle à usage unique. Une goutte de sang est déposée sur l'une des extrémités de la lame. L'étalement est effectué par une 2^{ème} lame tenue par la main droite de l'opérateur sur la 1^{ère} lame par la main gauche. On forme un angle de 60 degrés entre les 2 lames et d'un coup sec on glisse la 2^{ème} lame sur la 1^{ère}. Cette lame est asséchée soit par agitation à l'air soit par un séchoir, fixée, colorée, prêtée à être examiner.

Le dosage du taux d'hématocrite

- *Matériel :*

- * Vaccinostyle, alcool, coton hydrophile
- * Microtubes pour hématocrite de 10 microlitres
- * Microcentrifugeuse à hématocrite
- * Lecteur gradué pour hématocrite
- * Plaques de cire.

- *Mode opératoire*

Après ponction sur doigt désinfecté, on prélève de sang avec le tube à hématocrite. Ce tube est rempli au 2/3 de son volume total au moins. Ce tube est centrifugé à 1500 tours/min pendant 5 min.

La glycémie

Elle a été dosée à l'aide d'un glucomètre muni de bandelettes.

Les groupes sanguins, NFS - VS ont été effectués au laboratoire central du CHU- Gabriel Touré.

Les hémocultures et l'analyse cyto bactériologique et chimique du LCR ont été prises en charge par le protocole CVD.

9. TRAITEMENT.

a. **Les antipaludiques utilisés :**

-Les sels de quinines injectables (dychlorhydrate de quinine) ou la quinine base.

-L'artémether.

b. **Mode opératoire :**

- **Protocole de perfusion intraveineuse de quinine chaque 8 heures :**

Ce protocole a été utilisé dans les cas de neuropaludisme et/ou certaines formes associées avec possibilité de la voie veineuse périphérique.

A l'admission ces patients ont reçu une dose de charge de 10mg de sels de quinine par kg poids dans du sérum glucosé 10% pendant 3 heures

de temps puis une dose de 8mg/kg poids toutes les 8 heures pendant 3 jours. Le maintien de la voie veineuse entre les perfusions de quinine est assuré soit par le sérum glucosé 5% soit par le Ringer lactate en cas de déshydratation. La quantité de soluté à perfuser est fonction du poids de l'enfant. Le nombre de gouttes par minute est obtenu par le calcul suivant : quantité de soluté à perfuser divisée par 3 fois la durée de la perfusion.

Exceptionnellement, les malades inclus dans le protocole du DEAP avaient bénéficié d'un traitement par perfusion de quinine base à la dose de 25mg par kg poids par 24h dilué dans du sérum glucosé 5% pour un volume total de 48cc à la seringue électrique. En plus de ce traitement étiologique, ces malades avaient reçu soit la pentoxifylline soit le placebo dilué dans du sérum glucosé 5% à la seringue électrique. Ces traitements ont été effectués pendant 3 jours.

Dans les deux cas, le relais par la voie orale est fonction de l'état de conscience du malade et est assuré par l'amodiaquine à la posologie de 10mg par kg poids par 24h en prise unique pendant 3 jours.

- **Protocole artémether :**

Ce protocole a été utilisé surtout en cas d'anémies sévères à l'admission, de difficultés d'abord veineux périphérique, les cas d'hémoglobinurie. L'administration est intramusculaire (cuisse) et la posologie utilisée est la suivante :

J₀ : 1,6mg/kg poids deux fois par jour à 12 heures d'intervalle

J₁-J₄ : 1,6mg/kg poids en injection unique.

- **La transfusion :**

Elle a été faite chez tous les cas d'anémie sévère avec signes de décompensation. La quantité de sang total à transfuser est déterminée sur la base de 20ml par kg poids en dose de charge. Le contrôle du taux d'hémoglobine a été effectué 24-48 heures après la transfusion.

- En cas de **fièvre** ont été utilisés :

- Les moyens physiques : enveloppement humide, vessie de glace.
- L'acide acétyle salicylique injectable ou per os à la posologie de 60mg/kg poids repartis en 4 injections ou prises à 6 heures d'intervalles.
- Le Paracétamol injectable ou per os à la posologie de 60mg/kg poids repartis dans les 24 heures.

- Les **anticonvulsivants** utilisés au besoin ont été :

- Le diazépam à la posologie de 0,5-1mg/kg poids.
- Le phénobarbital à la posologie de 5-10mg/kg poids par 24 heures.

- **D'Autres traitements :**

Essentiellement les antibiotiques ont été administrés si suspicion ou confirmation d'infections bactériennes associées et/ou surinfections ; la corticothérapie dans des rares cas et la kinésithérapie dans les séquelles neuro-motrices.

10. LA PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS.

- **Hypoglycémie :**

Si glycémie <40mg/dl, on donne 1ml/kg dextrose 50% par voie veineuse dilué au 1/5^{ème} dans le sérum glucosé 5% à passer en 15 min ; puis continuer avec du glucosé 10%.

Si glycémie >40mg/dl, on garde la voie veineuse avec une perfusion de sérum glucosé 5%, puis on détermine la glycémie après la première perfusion de quinine.

- **Etat de mal convulsif :**

Ces patients ont été admis au service de réanimation où ils avaient reçu :

- Soit le diazépam injectable à la posologie de 0,5-1mg/kg poids par crises convulsives dans la cuisse ou en intra rectale dilué avec 3cc d'eau distillée. Dans des rares cas, il a été administré en intraveineuse lente dilué dans la perfusion de sérum glucosé.

-Soit le *phénobarbital* à la posologie de 5-10mg/kg poids par 24 heures en injection intramusculaire. Chez certains malade du DEAP, il a été dilué dans du sérum glucosé 5% pour un volume total de 30cc à la seringue électrique en intraveineuse pendant 15 minutes.

- **Détresse respiratoire sévère :**

Ces patients ont été aspirés et oxygénés avec le plus souvent une corticothérapie à base de dexaméthazone 4mg à la dose de 0,7mg/kg.

- **Déshydratation sévère :**

Chez ces patients le maintien de la veine entre les perfusions de quinine a été fait par du Ringer lactate en prenant comme quantité totale de soluté à perfuser soit 100ml/kg poids.

11. LE SUIVI CLINIQUE ET BIOLOGIQUE.

La surveillance clinique de ces malades a été quotidienne et se fait tous les matins mais dans certains cas où l'état clinique l'exigait, elle a été faite plusieurs fois par jour. Le suivi biologique était fonction de l'état du patient. Exceptionnellement, les malades inclus dans le protocole du DEAP avaient bénéficié d'une surveillance clinique toutes les 4 heures du 1^{er} au 3^{ème} jour d'hospitalisation, puis toutes les 8 heures durant le reste de leur hospitalisation. Les paramètres de surveillance ont été d'une part : t° axillaire, TA, FC, FR, encombrement bronchique, OAP, BAN, tirage, geignement, coma, convulsion, agitation, collapsus, téguments, diurèse journalière, la capacité de (boire, manger, s'asseoir, marcher, parler...) et d'autre part la glycémie, le taux d'Hte était effectué chaque jour ainsi que la parasitémie en J₁, J₃, J₄, J₇ et J₈.

12. COUT DE LA PRISE EN CHARGE.

Evaluer par estimation des frais des examens complémentaires et des médicaments utilisés par les patients tels que noté sur les dossiers d'observation. Certains éléments tels que l'oxygène, le coton, l'alcool, les frais d'hospitalisation (sauf en Réanimation) n'ont pas été pris au compte car gratuits. Les frais de transport, l'effort physique et la souffrance psychologique n'ont pas pu être évalués.

13. LES CRITERES DE GUERISON.

Parasitémie négative à J₃ et /ou à la sortie.

Apyrexie de plus de 2 jours à partir du premier jour d'hospitalisation.

Bonne coloration des conjonctives et téguments.

Reprise de l'alimentation et de la locomotion habituelle.

Score de Blantyre = 5 pendant 3 jours ayant suivi le début du traitement.

14. SUPPORT DES DONNEES.

Nos données ont été saisies et analysées sur le logiciel EPI Info version 6.04c du CDC d'Atlanta (Centers for disease control and prevention)/OMS. Nous avons utilisé les tests statistiques de Khi² et de Fisher pour la comparaison des proportions et Anova pour la comparaison des moyennes. Les valeurs de *p* (seuil de signification) <0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Il en a été de même pour la régression logistique multivariée.

Le logiciel SPSS a été utilisé pour l'analyse des facteurs prédictifs associés soit à l'anémie ou au neuropaludisme.

V. RESULTATS.

Durant la période d'étude, 6519 enfants ont été hospitalisés dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré. Nous avons noté une fréquence globale de 25,92% (1690/6519) pour paludisme dont 596 enfants atteints de paludisme grave et compliqué répondant à nos critères soit une incidence de 9,14%. Nous avons recensé 13 cas d'évasion ou de sortie contre avis médical considérés comme perdus de vue.

Tableaux Descriptifs.

Tableau I : Incidence du paludisme grave et compliqué.

Nombre total d'hospitalisation.		Nombre d'hospitalisation pour paludisme.		Paludisme grave et compliqué.	
n	%	n	%	n	%
6519	100	1690	25,9	596	9,14

L'incidence du paludisme grave et compliqué est de 9,14%.

Tableau II : Répartition des patients selon l'âge à l'admission.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage
6mois – 4ans	378	63,4
5ans– 8ans	126	21,1
9ans – 14ans	92	15,5
Total	596	100

Les enfants de moins de 5ans étaient les plus représentés dans l'étude avec 63,4% des cas contre 15,5% des grands enfants (9ans - 14ans).

Tableau III: Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	349	58,6
Féminin	247	41,4
Total	596	100

L'observation du tableau montre que le sexe masculin prédominait avec 58,6% et un sex ratio de 1,41.

Tableau IV : Répartition des patients selon la résidence.

Résidence	Effectif	Pourcentage
Commune I	117	19,6
Commune II	76	12,8
Commune III	43	7,2
Commune IV	56	9,4
Commune V	106	17,8
Commune VI	82	13,7
Hors de Bamako	116	19,5
Total	596	100

La grande majorité des patients (80,5%) résidaient à Bamako alors que 19,5% résidaient hors de Bamako. Les fortes proportions sont retrouvées dans la commune I et V à l'intérieure de Bamako correspondant aux quartiers périphériques.

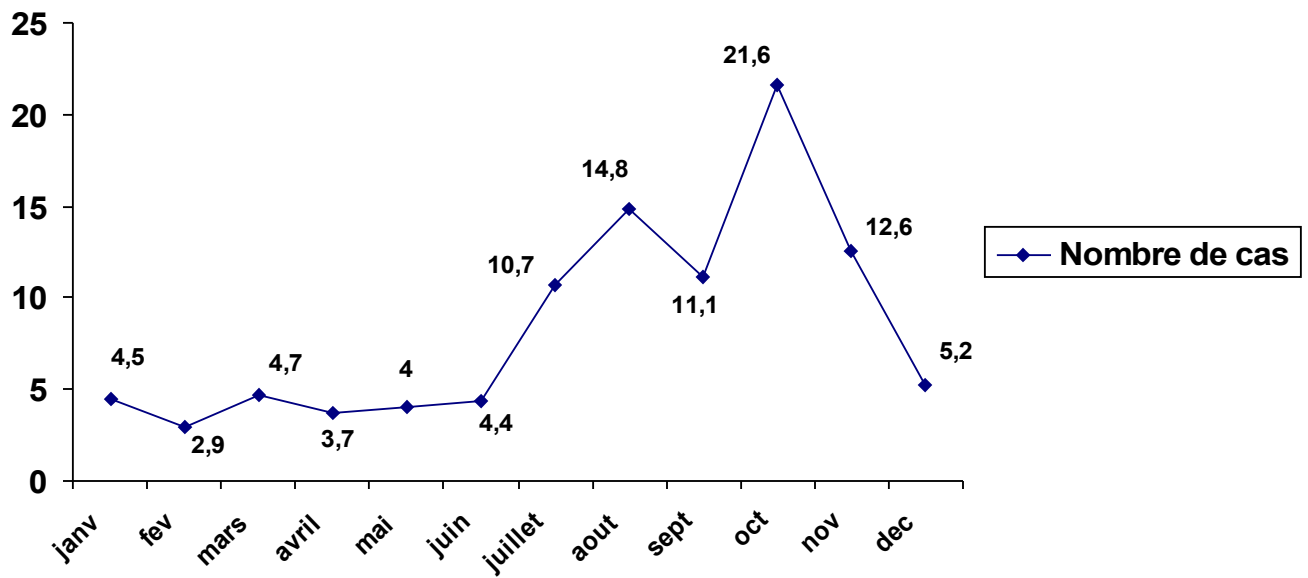


Figure III : Saisonnalité du paludisme grave et compliqué.

Le pic des admissions pour paludisme grave et compliqué a été observé pendant le mois d’octobre soit 21,6% correspondant à la fin de la période de haute transmission du paludisme. Mais cette affection a été observée toute l’année (caractère endémique).

Tableau V : Répartition des patients selon le groupe ethnique.

Ethnie	Effectif	Pourcentage
Bambara	238	39,9
Malinké	70	11,7
Peulh	76	12,6
Sarakolé	87	14,6
Sonrhaï	22	3,7
Dogon	20	3,4
Bozo	17	2,9
Sénoufo	22	3,7
Bobo	10	1,7
Autres	31	5,2
Non précisé	3	0,5
Total	596	100

L'ethnie bambara était la plus fréquemment rencontrée au cours de notre étude avec 39,9% des patients suivit des sarakolés (14,6%).

Tableau VI : Répartition des patients selon le statut matrimonial de la mère.

Statut matrimonial	Effectif	Pourcentage
Mariée	559	93,8
Célibataire	4	0,7
Veuve	11	1,8
Autres*	22	3,7
Total	596	100

*Décédées+non précisés.

La quasi-totalités des mères, soit 93,8% étaient mariées.

Tableau VII: Répartition des patients selon le secteur d'activité de la mère.

Profess	Profession	Effectif	Pourcentage
Ménagè	Menagère	532	89,3
	Fonctionnaire	15	2,5
	Commerçante	14	2,3
	Autres	13	2,2
Comme	Non précisé	22	3,7
Total	Total	596	100

Les ménagères représentaient 89,3% des mères des patients.

Tableau VIII: Répartition des patients selon le niveau d'instruction de la mère.

Niveau	Niveau d'instruction	Effectif	Pourcentage
	Aucun niveau	432	72,5
	Au moins un niveau	131	22
	Non précisé	32	5,5
	Total	596	100

La plus forte proportion (72,5%) des mères des cas n'étaient pas instruites par contre 22% des mères avaient au moins un niveau d'instruction allant du primaire au supérieur.

Tableau IX: Répartition des patients selon le mode d'admission.

Origine	Reference	Effectif	Pourcentage
Referen	Références	341	57,2
Sans re	Non référés	223	37,4
Non pré	Non précisé	32	5,4
Total	Total	596	100

La majorité des patients (57,2%) nous ont été adressés par les Centres de santé (ASACO, CSR, PMI, clinique, cabinet médical) contre 37,4% qui sont vus directement.

Tableau X: Répar

Motif de consult

Convulsion fébrile	285	47,8
Coma fébrile	149	25
Convulsion+Coma	26	4,4
Difficulté respiratoire	30	5
Pâleur	104	17,5
Non précisée	2	0,3
Total	596	100

La convulsion fébrile a été le motif de consultation le plus fréquemment rencontré au cours de notre étude (47,8 %) suivi du coma fébrile et de la pâleur (25% et 17,5%).



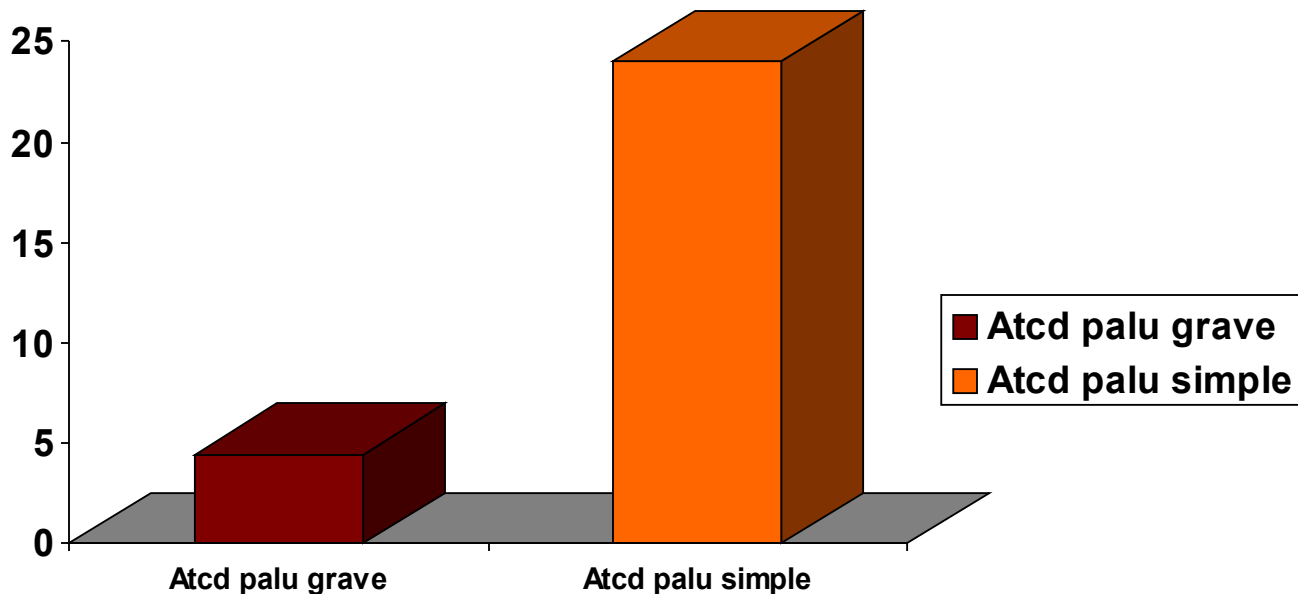


FIGURE IV: Répartition des patients selon l'antécédent de paludisme chez les cas.

L'antécédent de paludisme simple a été noté dans 24% des cas alors que 4,4% des cas seulement avaient un antécédents de paludisme grave.

Tableau XI : Repartition des cas selon les signes cliniques à l'admission.

Signes physiques	Effectif (n=596)	Pourcentage
------------------	------------------	-------------

Tableau XII: Répartition des patients selon le score de Blantyre à l'admission.

Blantyre	Effectif	Pourcentage
0	5	0,8
1	22	3,7
2	47	7,9
3	103	17,3
4	148	24,8
5	271	45,5
Total	596	100

Au total, 54,5% des cas avaient un Blantyre < 5 soit dans un tableau de coma.

Tableau XIII: Repartition des cas selon le phenotype clinique.

Phenotypes	Effectif	Pourcentage
-------------------	-----------------	--------------------

Forme F Neurologique	345	57,9
Forme a Anémique	115	19,3
Forme F Mixte	73	12,2
PG+aut PGC+autres affections*	63	10,6
Total	596	100

**Salmonellose, Meningite, pneumopathie, cardiopathies, infections urinaires, VIH/sida.*

Le phenotype neurologique était le plus représenté avec 57,9% des cas de paludisme grave et compliqué ; dans 10,6% des cas, le paludisme grave et compliqué était associé à d'autres affections.

Tableau XIV: Répartition des patients selon la positivité de la goutte épaisse à l'entrée.

Goutte épaisse	Effectif	Pourcentage
Positive	432	72,5
Négative	152	25,5
Non précisée	12	2
Total	596	100

Au total, 72,5% des patients avaient une goutte épaisse positive à l'admission.

Tableau XV: Schémas thérapeutiques utilisés au cours de l'hospitalisation.

Protocole	Effectif	Pourcentage
Quinine	339	57,8
Dérivés de l'artémisinine	247	42,2

Total	586	100
--------------	------------	------------

Le schéma thérapeutique utilisant la quinine a été le plus adopté par les cliniciens (57,8%) contre 42,2% pour les dérivés de l'artémisinine.

Tableau XVI: Répartition des patients selon le type de séquelle neurologique.

Séquelles	Effectif	%
Aphasie isolée	6	26,1
Hémiplégie	3	13,1
Hémiparésie	3	13,1
Aphasie+Troubles psychiques	1	4,3
Troubles psychiques	1	4,3
Cécité corticale	4	17,4
Aphasie+Cécité corticale+régression psycho-motrice	1	4,3
Aphasie+Ataxie cérébelleuse + Hémiparésie	2	8,7
Hypoacousie	1	4,3
Spasticité sévère	1	4,3
T Total	23	100

L'aphasie isolée ou associée (43,4%) a été la séquelle la plus dominante suivie de la cécité corticale soit 17,4% des cas.

Tableau XVII: Répartition des patients selon la durée d'hospitalisation.

Durée (jours)	Effectif	Pourcentage
3	103	20,7
4 – 6	277	55,6
≥7	118	23,7
total Total	498	100

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 5,55 jours avec des extrêmes de 3 et de 32 jours. Plus de la moitié (55,6%) des patients avait une durée de séjour comprise entre 4-6 jours par contre 23,7% des patients avaient une durée plus longue que les autres, soit ≥ 7 jours.

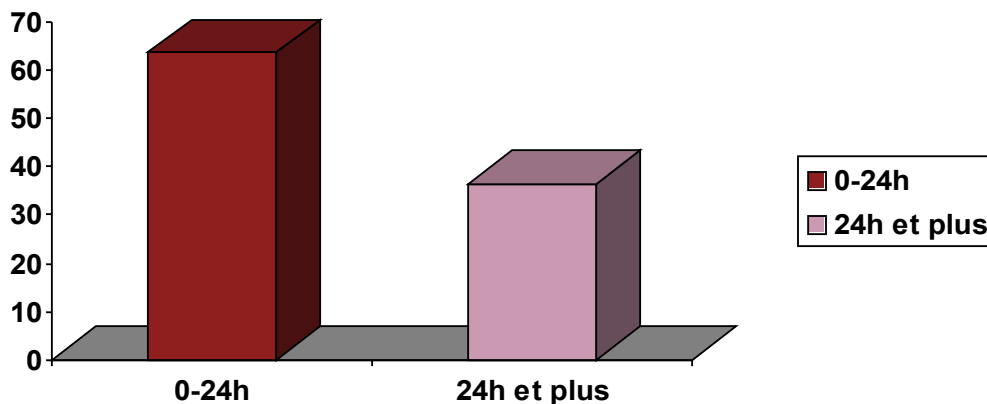


FIGURE V : Repartition des décès selon la durée d’hospitalisation.

63,5% des décès ont été observés durant les 24 premières heures d’hospitalisation.

Tableau XVIII: Estimation du coût de la prise en charge des patients au cours de l’hospitalisation.

Coût	Effectif	Pourcentage
< 5000	9	1,8
5005 – 15000	245	49,2
15005 – 25000	169	33,9
> 25005	75	15,1
T Total	498	100

Le coût moyen direct de la prise en charge a été de 17596,9FCFA ± 532 avec des extrêmes de 3250FCFA et 92745FCFA. Le protocole utilisant les dérivés de l’artémisinine a été le plus cher.

Tableau XIX: Répartition des patients selon leur devenir.

Devenir	Effectif	Pourcentage
Guérison	498	83,5
Décès	85	14,3
Perdus de vue*	13	2,2
Total	596	100

* *Evadés, Sortie contre avis médical.*

La létalité a été de 14,6% dans notre échantillon ; 2,2% s'en étaient évadés.

Tableau XX : Répartition des cas de décès selon la cause.

Ca	Causes de décès	Effectif	Pourcentage
Co	Bronchiolite	1	1,2
Co	Coma profond	28	32,9
Co	Coma+Deshydratation	4	4,7
Co	Coma+Insuffisance cardiaque	1	1,2
Co	Convulsion	3	3,5
Des	Deshydratation	3	3,5
Dét	Detresse respiratoire	26	30,6
Dét	Detresse respiratoire+Coma	1	1,2
Dét	Detresse respiratoire+Deshydratation	4	4,7
Bro	Hyperthermie maligne	7	8,2
Pne	Pneumopathie	1	1,2
	Syndrome hémorragique	3	3,5
Non	Non précisé	3	3,5

Total	85	100
--------------	-----------	------------

Le coma profond a été la principale cause de décès (32,9%) suivit de la détresse respiratoire avec 30,6%.

- La répartition des patients selon la période de transmission montre que 80,4% des patients ont été admis pendant la saison de transmission (juin-décembre).
- Parmi les guéris, 3,9% avaient des séquelles neurologiques à la fin d'hospitalisation.
- L'hémoglobinurie macroscopique a été observée chez 0,5% des cas soit (3/596).

Tableaux analytiques.

Tableau XX : Répartition des cas selon le phenotype clinique et selon la durée d'hospitalisation.

Pheno/DH	3 jours		4-6 jours		7-32 jours		Total
	n	%	n	%	n	%	
Neuropalu	116	33,6	178	51,6	51	14,8	345
Anémique	38	33	62	54	15	13	115
Mixte	26	35,6	36	49,3	11	15,1	73
PGC+autres*	10	15,9	9	14,3	44	69,8	63
Total	190		285		121		596

$$\text{Khi}2=107,83 \quad p<10^{-8}$$

Les formes associées à d'autres affections (69,8%) avaient plus séjourné à l'hôpital que les autres soit 7 jours et plus. L'analyse du tableau montre

qu'il existe une liaison statistiquement significative entre la durée d'hospitalisation et le phénotype clinique.

Tableau XXI : Répartition des patients selon la classe d'âge et selon le phénotype clinique.

Ages	Phénotypes								Total
	Neuropalu		Anémie		Mixte		PGC+autres		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
6mois-4ans	202	53,4	90	23,8	46	12,2	40	10,6	378
5ans-8ans	82	65	15	12	20	15,9	9	7,1	126
9ans-14ans	61	66,3	10	10,9	7	7,6	14	15,2	92
Total	345		115		73		63		596

$$\text{Khi}^2=20,74 \quad p=0,002$$

Le neuropaludisme a été plus fréquent chez les enfants de plus de 5ans alors que l'anémie palustre sévère l'a été chez les moins de 5ans. L'analyse de ce tableau montre que la distribution des phénotypes cliniques par rapport à l'âge est statistiquement significative.

Tableau XXII: Répartition des patients selon la résidence et selon le phenotype clinique.

Residence	Phénotypes								Total
	Neuropalu		Anémie		Mixte		PGC+autres		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Commune I	72	61,5	24	20,5	9	7,7	12	10,3	117
Commune II	45	59,2	13	17,1	10	13,2	8	10,5	76
CommuneIII	27	62,8	4	9,3	6	14	6	14	43
CommuneIV	34	60,7	11	19,7	6	10,7	5	8,9	56
CommuneV	69	65,1	16	15,1	10	9,4	11	10,4	106
CommuneVI	45	54,9	16	19,5	9	11	12	14,6	82
Hors Bko	53	45,7	31	26,7	23	19,8	9	7,8	116
Total	345		115		73		63		596

$$\text{Khi}^2=22,66 \quad p=0,2$$

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les phenotypes cliniques par rapport à la résidence des patients.

Tableau XXIII : Répartition des patients selon le phenotype clinique et selon le coût de la prise en charge.

Phenotypes	Coût								Total
	1*		2*		3*		4*		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Neuropalu	6	2	190	62,7	78	25,7	29	9,6	303
Anémie	2	2,2	32	35,5	50	55,6	6	6,7	90
Mixte	1	1,8	20	36,4	26	47,3	8	14,5	55
PGC+Autres	0	0	3	6	15	30	32	64	50
Total	9		245		169		75		498

1*≤5000 2*=5005-15000 3*=15005-25000 4*≥25005

Chi2=147,72 p<10⁻⁸

Le coût le plus élevé (>25005F) a été observé dans les formes associées à d'autres affections. Il existe une différence significative entre le phenotype clinique et le coût de la prise en charge.

Tableau XXIV: Devenir des patients selon la classe d'âge.

Age/Devenir	Guérisons		Décès		Total
	n	%	n	%	
6mois-4ans	305	82,9	63	17,1	368
5ans-8ans	111	90,2	12	9,8	123
9ans-14ans	82	89,1	10	10,9	92
Total	498		85		583

Khi²=5,22 et p=0,07

Le paludisme grave et compliqué a été plus létale chez les enfants de moins de 5 ans (74,1%).

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le devenir et les classes d'âge.

Tableau XXV : Devenir des patients selon le niveau d'instruction des mères.

Niveau d'instruction	Guérisons	Décès	Total
----------------------	-----------	-------	-------

	n	%	n	%	
Aucun niveau	358	85	63	15	421
Au moins un niveau	115	88,5	15	11,5	130
Total	473		78		551

$\text{Khi}^2=0,7 \quad p=0,4$

Les mères sans aucun niveau d'instruction ont vus leurs enfants décédés de plus par rapport à celles ayant au moins un niveau. La différence n'est pas significative entre le niveau d'instruction des mères des cas et le devenir des patients.

Tableau XXVI : Répartition des patients selon l'état nutritionnel et selon le devenir.

Etat nutritionnel	Guérisons		Décès		Total
	n	%	n	%	
Bon	127	94,8	7	5,2	134
Passable	311	87,1	46	12,9	357
Mauvais	60	65,2	32	34,8	92
Total	498		85		583

$\text{Khi}^2=40,39, \quad p<10^{-8}$

Plus l'état nutritionnel a été mauvais plus le taux de décès a été élevé. Il existe une variation statistiquement significative du décès par rapport à l'état nutritionnel.

Tableau XXVII : Répartition des patients selon le Blantyre à l'admission et selon le devenir.

Blantyre	Guérisons		Décès		Total
	n	%	n	%	

0-2	39	34	46,6	73
3-5	53,4	51	10	510
	459	90		
Total	498	85		583

$$\text{Khi}^2=65,69 \quad p<10^{-8}$$

Les patients dans un état de coma profond ont été les plus décédés (46,6%). Ce tableau montre qu'il existe une différence statistiquement significative entre la profondeur du coma et le devenir.

Tableau XXVIII : Répartition des patients selon le phénotype clinique et selon le devenir.

Phénotypes	Guérisons		Décès		Total
	n	%	n	%	
Neurologique	303	89,9	34	10,1	337
Anémique	90	79,6	23	20,4	113
Mixte	55	78,6	15	21,4	70
PGC+autres affections	50	79,4	13	20,6	63
Total	498		85		583

Khi2=12,97 p=0,004

Le phenotype mixte a été la plus létale (21,4%). Il existe une différence statistiquement significative entre le taux de décès et le phenotype clinique.

Tableau XXIX : Analyse multivariée des facteurs cliniques prédictifs du phenotype neurologique versus autres formes de paludisme grave.

Neuropaludisme	B	p	OR	IC 95%
-----------------------	----------	----------	-----------	---------------

Splénomégalie-	0 ^a	-	-	-
Splénomégalie+	-1,2	0,02	0,3]0,1 - 0,9[
Hépatomégalie-	0 ^a	-	-	-
Hépatomégalie+	0,4	0,4	1,4]0,6 - 3,5]
Coma profond+	0,2	0,7	1,2]0,5 - 2,7]
Coma profond-	0 ^a	-	-	-
Hyperthermie-	0 ^a	-	-	-
Hyperthermie+	-1,1	0,03	0,3]0,1 - 0,9[
6-48mois	-0,4	0,3	0,7]0,3 - 1,4]
49-96mois	0,5	0,3	1,6]0,6 - 4,1]
97-168mois	0 ^a	-	-	-
Convulsion-	0 ^a	-	-	-
Convulsion+	1,9	0,0	6,7	[3,6 - 12,6]

Seule la convulsion a été fréquemment associée au développement du neuropaludisme (OR=6,7). Alors que l'hyperthermie (OR=0,3) et la splénomégalie (OR=0,3) ont été fréquemment observées chez les patients avec les phénotypes anémiques et mixtes.

Tableau XXX : Analyse multivariée des signes cliniques par rapport au phénotype anémique versus autres formes.

Anémie sévère	B	p	OR	IC 95%
---------------	---	---	----	--------

Splénomégalie-	0 ^a	-	-	-
Splénomégalie+	0,4	0,4	1,6]0,5 - 4,4]
Hepatomégalie-	0 ^a	-	-	-
Hepatomégalie+	0,8	0,1	2,2]0,8 - 5,9]
Coma profond-	0 ^a	-	-	-
Coma profond+	-1,5	0,01	0,2	[7,2 - 0,7[
Hyperthermie-	0 ^a	-	-	-
Hyperthermie+	-7	0,9	0,9]0,3 - 3,2]
6-48mois	1,8	0,0	5,8	[2,2 - 15,1]
49-96mois	1,2	0,1	3,2]0,9 - 10,9]
97-168mois	0 ^a	-	-	-
Convulsion-	0 ^a	-	-	-
Convulsion+	-2,2	0,0	0,1	[4,9 - 0,247[

Ajuster avec l'âge ; le coma profond a été fréquemment observé chez les patients avec le phénotype neurologique (OR=0,2). Les patients de 6-48mois ont été les plus fréquemment touchés par cette forme d'anémie sévère par rapport aux grands enfants (OR=5,6).

Tableau XXXI : Analyse des facteurs prédictifs du phénotype mixte (neuropaludisme + anémie palustre sévère) en fonction des facteurs socio démographiques.

Neuropalu + APS	B	P	OR	IC 95%
6-48mois	1,1	0,1	3,1]0,8 – 12,2]
49-96mois	1,6	0,04	5,1	[1,6 – 24,9]
97-168mois	0 ^a	-	-	-
Prise AP-	0 ^a	-	-	-
Prise AP+	0,4	0,5	1,5]0,4 – 5,1]
Reside Bko	-0,9	0,1	0,4]0,1 – 1,4]
ResideHors Bko	0 ^a	-	-	-

Les patients âgés de 49-96mois ont 5 fois plus développé cette forme mixte (neuropaludisme + anémie palustre sévère) que les autres tranches d'âge.

Tableau XXXII : Analyse de regression logistique multiple des facteurs cliniques par rapport au phenotype mixte.

Neuropaludisme + APS	B	P	OR	IC 95%
Splénomégalie-	0 ^a	-	-	-
Splénomégalie+	-1,1	0,8	0,9]0,3 - 2,8]
Hepatomégalie-	0 ^a	-	-	--
Hepatomégalie+	0,5	0,3	1,7]0,6 - 4,6]
Coma profond-	0 ^a	-	-	-
Coma profond+	-7,7	0,9	0,9]0,3 - 2,6]
Hyperthermie-	0 ^a	-	-	-
Hyperthermie+	-0,8	0,2	0,5]0,1 - 1,5]
6-48mois	0,3	0,5	1,4]0,5 - 3,9]
49-96mois	1,3	0,04	3,6	[1,1 - 12,3]
97-168mois	0 ^a	-	-	-
Convulsion-	0 ^a	-	-	-
Convulsion+	1,5	0,0	4,4	[1,9 - 9,6]

Les patients âges de 49-96mois (OR=3,6) et avec des convulsions (OR=4,4) ont présenté fréquemment des formes d'associations du paludisme grave (neuropaludisme + anémie palustre sévère + autres affections).

- L'analyse multivariée n'a pas trouvée de relation entre les facteurs socio-demographiques et la survenue du décès.

Tableau XXXIII: Analyse multivariée des facteurs cliniques par rapport à la survenue de décès.

DECES	B	P	OR	IC 95%
Splénomégalie-	0 ^a	-	-	-
Splénomégalie+	1,7	0,9	1]0,4 – 2,4]
Hepatomégalie-			1	
Hepatomégalie+	0,4	0,2	1,5]0,8 – 2,8]
Coma profond-	0 ^a	-	-	-
Coma profond+	2,4	0,0	10,4	[5,6 - 19]
Hyperthermie-	0 ^a	-	-	-
Hyperthermie+	9,3	0,8	1,1]0,4 - 2,8]
6-48mois	0,8	0,03	2,3	[1,1 - 5]
49-96mois	-0,2	0,7	0,8]0,3- 2,2]
97-168mois	0 ^a	-	-	-
Convulsion-	0 ^a	-	-	-
Convulsion+	-1,2	0,0	0,3]0,2 – 0,5[

Ajustée avec l'âge, l'analyse nous montre que seul un score de Blantyre < 3 (OR=10,4) a été associé au décès. Par contre la convulsion a été associée aux cas de non décès (OR=0,3).

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSION.

Au cours de cette étude relative à la prévalance et aux modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie

du CHU-Gabriel Touré, nous avons travaillé sur un échantillon de 596 cas de paludisme grave et compliqué soit une incidence globale de 9,14%.

En effet la méthodologie adoptée pour notre étude incluait les convulsions, le coma, la pâleur soient les phenotypes neurologique, anémique et mixte qui sont fréquemment observées en milieu hospitalier pédiatrique de Bamako. A cause de cette restriction dans l'inclusion des patients, l'approximation qui a été faite du nombre de cas de paludisme grave et compliqué est sans doute en deçà du nombre des cas réels.

Notre étude avait pour cadre le service de Pédiatrie du CHU-Gabriel Touré de Bamako, la seule structure sanitaire de référence spécialisée dans la prise en charge des enfants au Mali. Cette structure avait auparavant servi de cadre d'étude sur le paludisme grave et compliqué pour notre département. Par conséquent le diagnostic étiologique y est fiable. Cette structure est en outre très fréquentée grâce à son accessibilité à la fois géographique (en plein centre ville) et économique : le coût de la consultation (1000FCFA) est moins cher par rapport aux privés, l'hospitalisation pédiatrique est gratuite sauf en milieu de réanimation dont le coût revient à cinq mille franc CFA pour tout le séjour.

Nous avons choisi la classe d'âge de 6 mois à 14 ans pour cette étude car elle correspondait d'une part à la population touchée par le paludisme grave et compliqué en zone de transmission saisonnière et d'autre part parcequ'elle constituait la majorité de la population consultante dans le service de Pédiatrie du CHU-Gabriel Touré.

Notre échantillon a été dominé par le sexe masculin qui représentait 58,6% (349/596) contre 41,4% (247/596), soit un sex ratio de 1,41 en

faveur du sexe masculin. Des taux comparables aux nôtres ont été auparavant observés par Keïta **[19]** (53,3%) et Niambélé **[21]** (55%) dans le même service. A Ouagadougou, l'étude menée par Sanou **[46]** (55,2%) en pédiatrie est également proche de la nôtre. Les études effectuées par Diabaté **[47]** et Tsoigny **[48]** en réanimation adulte avaient également conclu à une prédominance du sexe masculin.

Dans notre échantillon, l'âge moyen des patients a été de 53,18 mois avec des extrêmes de 6 mois et 168 mois. La classe d'âge de 6 mois à 4 ans a été la plus représentative avec 63,4% des cas. Cette prédominance était aussi observée dans la plupart des études effectuées sur le paludisme grave et compliqué dont celle de Diawara **[15]** qui rapporte un taux de 72,2% chez les enfants de moins de 4 ans. Dans l'étude de Dembélé **[13]**, les enfants de 2 ans à 5 ans représentaient 45,5%. Keïta **[19]** et Niambélé **[21]** rapportent respectivement 53,9% et 57,7% de cas de paludismes graves et compliqués dans la tranche d'âge des 6 mois à 4 ans et de 0 à 4 ans.

Au Burkina Faso, Sanou et *al.* **[46]** ont trouvé 61,6% des cas graves et compliqués de paludisme chez les enfants de moins de 5 ans ;

Au Bénin Ayibi et *al.* **[49]** ont observé 69,5% de cas graves et compliqués dans cette même tranche d'âge;

Au Kenya Marsh et *al.* **[25]** ont noté que 86% de cas de paludismes graves et compliqués étaient observés chez les enfants de moins de 4 ans.

L'analyse multivariée montre que les enfants de moins de 5 ans ont été les plus fréquemment touchés par l'anémie palustre sévère (OR=5,8 [2,2 – 15,1]). Les phenotypes mixtes ont été observés chez les patients de 49-96 mois (OR=5,1 [1,6 – 24,9]).

Le bambara a été l'ethnie dominante de notre échantillon avec 39,9% des cas, suivie des sarakolés (14,6%), des peulhs (12,6%), et des malinkés (11,7%). Des résultats similaires relatifs à la prédominance des bambaras avaient été observés par Keïta **[19]** (45%) et Dembélé **[13]** (40%). Cette prédominance de certaines ethnies par rapport à d'autres ne semble pas présenter un grand intérêt car l'incidence du paludisme grave et compliqué pourrait être en rapport avec l'effectif des différents groupes ethniques dans la ville de Bamako.

La grande majorité des cas a été recensée pendant la période de transmission du paludisme c'est à dire entre juin et decembre soit 80,4%. Au cours de notre étude, nous avons trouvé que le pic du paludisme grave et compliqué survenait au mois d'octobre (129/596) soit 21,6%. Le plus faible nombre de cas a été observé aux mois de février (17/596) soit 2,9 des cas. Poudiougou **[16]** a montré que la forte incidence du paludisme cérébral était observée au mois d'octobre à Bamako. Egalement nos résultats concordent avec ceux de Keïta **[19]** et Niambélé **[21]** qui observèrent aussi le pic des formes graves et compliquées aux mois d'octobre. Cette incidence du paludisme grave et compliqué à la fin de la saison de transmission a été remarquée dans de nombreuses études. Selon BEIR et *al.* **[50]** au Kenya et Rahrimalala et *al.* **[51]** à Madagascar, la forte incidence du paludisme grave et compliqué coïncide avec la saison des pluies. Cette augmentation de l'incidence du paludisme grave et compliqué ne peut être expliquée par la seule perte de l'immunité consécutive à une faible exposition à l'infection palustre pendant la saison sèche. Si cette hypothèse était suffisante le pic de l'incidence devrait être observé au début de la période de transmission et non à la fin **[16]**. Aussi explique-t-on la saisonnalité du paludisme grave par trois mécanismes:

- ◇ Une augmentation du polymorphisme de la population parasitaire durant la saison de transmission suite à l'introduction des parasites avec de nouveaux variants antigéniques de surface, une augmentation de leur virulence;
- ◇ Des changements dans la population vectorielle par l'apparition des vecteurs plus infectants en fin de la période de transmission ;
- ◇ Une réponse immunitaire suite à des réinfections successives pendant la période de transmission. Cette réponse immunitaire est plus grande en fin de saison de transmission avec élévation du niveau des cytokines comme TNF- α .

La majorité des mères de nos patients était sans activités productrices de revenus (ménagères) soit 89,3%. Au total, 2,5 % seulement d'entre elles étaient des fonctionnaires de l'état. Des résultats semblables ont été rapportés par Keïta [19] et Koné [52] qui ont respectivement mentionné 85,2% et 64,8% de ménagères dans leurs échantillons contre 0,6% et 0,4% de fonctionnaires.

Au cours de notre étude, il est apparu que les mères sans aucun niveau d'instruction étaient majoritairement représentées soit 72,5% des mères alors que 22% avaient au moins un niveau d'instruction allant du primaire au supérieure. Ces résultats concordent avec ceux de Keïta [19] et Koné [52] qui ont respectivement trouvé au cours de leurs études que 70,4% et 52,6% des mères n'avaient aucun niveau d'instruction. Nous avons observé que le taux de décès (80,8%) a été plus élevé chez les enfants des mères sans aucun niveau d'instruction mais la différence n'est pas significative ($\chi^2=0,7$, $p=0,4$).

Par rapport à l'itinéraire thérapeutique, 57,2% des patients ont d'abord passé par un centre de santé (CSCOM, PMI, CSR, Clinique, Cabinet

médical) donc ayant reçu des soins à base de quinine, des dérivés de l'artémisinine, d'amodiaquine ou de la SP avant de consulter à la pédiatrie tandis que 37,4% des patients étaient venus directement à la pédiatrie avec ou sans traitement ou après une automédication ou un traitement traditionnel sans succès.

Les symptômes retrouvés à l'anamnèse ont été nombreux. La notion de fièvre a été trouvée chez tous les cas.

Les symptômes neurologiques dominaient, notamment les céphalées, les convulsions et le coma. Une forte proportion de patients (63,3%) avaient convulsé.

Les symptômes digestifs ont été majoritairement représentés par les vomissements et la douleur abdominale. Les troubles du transit (constipation et diarrhée) étaient plutôt rares.

Au cours de notre étude la température moyenne à l'admission a été de 38,47°C avec des extrêmes de 34,8°C et 41,6°C. Une forte proportion des malades (76%) était fébrile. Keïta [19] avait également observé une température moyenne de 38,79°C à l'admission avec des extrêmes de 36°C et de 41,5°. Des résultats comparables avaient été observés aussi par Warrell et *al.* [31] selon lesquels la plupart des enfants atteints de paludisme grave et compliqué étaient fébriles et que la température rectale variait entre 36°C et 41°C.

Dans cette étude, l'hyperthermie a été fréquemment associée à l'anémie palustre sévère et au phénotype mixte (OR=0,3]0,1 – 0,9]) en comparaison avec le phénotype neurologique. Elle a été responsable de 8,2% de décès.

L'état nutritionnel a été mauvais dans 15,4% des cas. Le taux de mortalité a été de 34,8% chez les enfants ayant un mauvais état nutritionnel. Le tableau 25 montre qu'il existe une liaison

statistiquement significative entre l'état nutritionnel et le taux de décès ($\text{Khi}^2=40,39$, $p<10^{-8}$). De l'état nutritionnel bon au mauvais état nutritionnel, le taux de décès croît. L'état nutritionnel prédisposerait les patients à une forte mortalité (5,2% à 34,8%). Mais sur le plan imminent nous n'avons pas observé de relation directe entre les deux mécanismes d'où l'intérêt de mieux appréhender cette situation.

Dans notre étude 56 % des cas avaient au moins un signe de détresse respiratoire à l'admission. Keïta [19] avait observé une prévalence de détresse respiratoire plus basse que la nôtre (39,4%) à l'admission. Au point de vue facteur pronostic, la détresse respiratoire représentait la deuxième cause de létalité soit 30,6% des cas. Keïta [19] a trouvé que 51,35% des décès étaient liés à la détresse respiratoire. Ce résultat rejoignait ceux de Sanou et al. [46] au Burkina Faso qui avaient observé 34,4% de décès liés à la détresse respiratoire. Au Nigeria, Olumese et al. [53] avaient aussi enregistré 45,8% de décès liés à la détresse respiratoire. La détresse respiratoire a été fréquemment associée à l'anémie palustre sévère et au phénotype mixte. L'anémie grave est une cause importante de dyspnée et les convulsions avec ses surinfections broncho-pulmonaires et/ou associées à d'autres complications (acidose probable) en ont une autre.

Il ressort de notre étude que la quasi-totalité des enfants admis étaient tachycardes quel que soit l'âge, soit 95,1%. Ce résultat était comparable à celui de Keïta [19] (84,4%) et de Warrell et al. [31] qui trouvèrent que la majorité des enfants atteints de paludisme grave étaient aussi tachycardes. Cette tachycardie est en partie liée à la fièvre consécutive à la libération des endotoxines d'origine parasitaire (hemozoïne...) et à une accélération de la pompe cardiaque compensatrice de l'anémie entraînée par cette affection.

Nous avons observé 8,6% de splénomégalie à l'admission avec une prédominance du stade 2 de la classification de HACKETT (58,8%). Ce résultat est inférieur à celui de Keïta [19] qui avait noté 35,6% de splénomégalie avec aussi une prédominance du stade 2 de HACKETT (19,4%) mais concorde avec ceux de Dembélé [13] et Tsobgny [48] au Mali qui ont respectivement enregistré 5,07% et 6,6% de splénomégalie au cours de leurs études. Le tableau 29 montre que la splénomégalie a été fréquemment associée à l'anémie palustre sévère et au phénotype mixte (OR=0,3, [0,1 – 0,9]) par rapport au neuropaludisme. La splénomégalie témoigne de l'implication de la rate dans le processus de clairance des hématies parasitées et sans doute d'une évolution plus prolongée de la maladie. Cette faible proportion de splénomégalie témoigne de l'immaturité immunitaire et de la citadainnité de nos patients.

La convulsion fébrile a été le principal motif de consultation soit 47,8% des cas. Au cours de notre étude 63,3% des cas ont présenté au moins une convulsion soit avant l'admission (anamnèse) soit au cours de la consultation. Il s'agit des convulsions post critiques consécutives à une élévation de la température. L'analyse multivariée tableau 29 montre que seule la convulsion a été fréquemment associée au phénotype neuropalologique (OR=6,7 [3,6 – 12,6]). Elle a été responsable de 3,5% des décès.

25% des motifs de consultation ont été attribués au coma. Au cours de cette étude, 54,5% des cas étaient dans le coma à l'admission. Dembélé [13] et Keita [19] ont respectivement trouvé 42,1% et 56,6% dans leurs études. Le tableau 26 montre que la létalité est fortement liée au coma. Du score de Blantyre=0 au score de Blantyre=5 la létalité décroît de 80% à 7,6% ($p < 10^{-8}$). Le coma profond a été la première cause associée au

décès soit 32,9% de l'ensemble des cas de décès parmi lesquels 40% avaient un score de Blantyre ≤ 2 à l'admission. Ajuster avec l'âge, le coma profond a été le plus fréquemment associé au décès (OR=10,4 [5,6 – 19] ($p < 10^{-3}$)). Dans le KwaZulu-Natal (Afrique du Sud), Soni et *al.* [54] ont observé une létalité de 46% liée au coma. La profondeur du coma est classée 2^{ème} facteur de mauvais pronostic après l'âge < 3 ans dans les 8 facteurs de risque de décès [31].

Les encombrements broncho-pulmonaires, les infections broncho-pulmonaire, les convulsions répétées après admission, la deshydratation et l'hyperthermie ont été les rares cas de complications enregistrées sur les dossiers d'observation des malades. Ces complications témoignent du degré de gravité de la maladie et du prolongement du délai de résolution des signes cliniques. Ces encombrements broncho-pulmonaires résulteraient à des convulsions répétitives. Il s'agit donc d'encombrements post critiques qui prépareraient le terrain pour des surinfections broncho-pulmonaires.

Au cours de cette étude, nous avons observé que dans 10,6% des cas, le paludisme grave et compliqué était associé à d'autres affections non diagnostiquées à l'admission qui étaient majoritairement représentées par les salmonelloses (3,9%), les pneumopathies (3,2%), les méningites (2,9%), les infections urinaires (0,3%), le VIH/sida (0,3%) et les cardiopathies (0,2%).

La durée moyenne d'hospitalisation au cours de notre étude a été de 5,55 jours avec des extrêmes de 3 à 32 jours.

Nous avons observé que les cas de paludismes graves et compliqués associés à d'autres affections avaient plus séjournés à l'hôpital que les phenotypes isolés ($Khi2=107,83$ $p < 10^{-8}$).

Par rapport à la prise en charge des cas, nous avons noté deux types de protocoles thérapeutiques : la perfusion intraveineuse de quinine (57,8%) et l'injection intramusculaire des dérivés de l'artémisinine (42,2%). Le taux de létalité a été comparable dans les deux groupes soit 50,7% (quinine) et 49,3% (artémether). Bien vrai qu'il ne s'agissait pas d'une étude d'essai clinique ou d'efficacité comparée.

Les anticonvulsivants ont été utilisés chez 62,4% des malades.

Nous avons considéré au cours de notre travail comme apyrexie le retour à une température $\leq 37,5^{\circ}\text{C}$ pendant au moins 24 heures. Ainsi les antipyrétiques ont été utilisés dès que l'état clinique du patient l'exigeait. Au total, 89,8% des patients ont bénéficié de l'utilisation des antipyrétiques.

L'antibiothérapie a été adoptée chez 59,6% des cas et la céftriaxone a été l'antibiotique de choix dans 59%.

L'aspiration des sécrétions trachéo-bronchiques a été faite en cas d'encombrements broncho-pulmonaire à répétition. L'oxygénation a été utilisée dans certains cas nécessitant un transfert en réanimation.

Au cours de notre étude, Le coût moyen direct de la prise en charge a été de 17596,8FCFA \pm 532 avec un minima de 3250FCFA et un maxima de 92745FCFA par cas de paludisme grave et compliqué soit un coût total global des 498 cas de 8763233FCFA. Ce coût est proche de ceux observés par Keïta **[19]** au Mali, Traoré **[58]** au Burkina Faso qui ont respectivement trouvé 21049FCFA, 21160FCFA par cas de paludisme grave et compliqué mais plus bas que celui observé par Faye **[59]** au Sénégal (35710FCFA) par cas de neuropaludisme. Cette différence s'expliquerait probablement par la nature rétro prospective de notre étude et la sous estimation de la prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué.

Au cours de notre étude, nous avons recensé 85 cas de décès. La majorité des cas de décès a été observée au cours des 24 premières heures d'hospitalisations soit 63,5% parmi lesquels 11,8% sont décédés avant la mise en route du traitement. Il s'agit donc des décès précoces ce qui témoigne de l'état particulièrement grave des patients à l'admission. Keïta [19] avait trouvé une durée moyenne d'hospitalisation de 5 jours et 66,7% des décès étaient survenus au cours des 24 premières heures d'hospitalisation. En revanche, 83,3% des cas de décès étaient constatés avant le 2^{ème} jour d'hospitalisation selon Sissoko [55].

Au Burkina Faso, Sanou et al. [46] font état d'une durée moyenne de séjour de 3,8 jours avec des extrêmes de 0 à 25 jours et la majorité des décès était survenue dans les 48 premières heures d'hospitalisation soit 88,1%.

Le taux de létalité spécifique a été de 14,6% et 40% pour le neuropaludisme isolé. Le phénotype mixte (neuropaludisme et anémie palustre sévère) a été la plus létale avec 21,4%. Cette réduction de la létalité hospitalière s'expliquerait probablement par l'amélioration de la qualité de la prise en charge d'abord au niveau périphérique puis dans le service de pédiatrie. Ce taux se rapproche de ceux de Keïta [19], Niambélé [21] et de Poudiougou [16] qui avaient respectivement enregistré 16,7%, 16,8% et 16,6% de taux de létalité dans le même service. Des résultats proches ont été rapportés par Sanou et al. [46] au Burkina Faso et Soni [54] en Afrique du sud soit respectivement des taux de létalité de 12,9%, 11,1%. Angyo [56] au Nigeria avait trouvé une létalité de 3,2%.

Dans cette étude, l'analyse multivariée n'a pas trouvé de relation entre les facteurs socio-démographiques et la survenue du décès.

Nous avons noté que 74,1% de ces décès ont été observés chez les enfants de moins de 5 ans. Niambélé [21] avait fait le même constat

(64,5%) dans le même service. Cette prédominance a été notée par Sanou et *al* [46] au Burkina Faso soit 81,5%.

Nous avons observé 23 cas de séquelles sur 583 soit 3,9%. Le sexe masculin était le plus touché par ces séquelles avec 69,6%. L'aphasie isolée ou associée a été la principale séquelle observée soit 43,4% suivie de la cécité corticale isolée ou associée (21,7%) déterminée par le test de poursuite oculaire. L'examen ophtalmologique n'ayant pas été fait chez les malades au cours de l'hospitalisation, nous n'avons pas pu apprécier les atteintes oculaires du paludisme grave et compliqué dans notre étude. 1 seul cas (4,3%) de séquelle a été retrouvée chez les enfants de plus de 8 ans. Keïta [19] et Niambélé [21] ont respectivement observé 5% et 0,06% de séquelles. Nos résultats étaient inférieures à celui de Molyneux et *al*. [57] qui ont observé au Malawi 10% de séquelles au cours de leurs études.

Malgré ces résultats, notre étude a souffert des limites :

La définition du paludisme grave et compliqué impose d'effectuer certains examens complémentaires qui sont difficilement réalisables au CHU-Gabriel Touré. Ainsi le dosage de la glycémie, de la créatininémie et des gaz du sang n'ayant pas été mentionnés sur les dossiers des malades, nous n'avons pas pu apprécier les cas de paludisme grave avec hypoglycémie, avec insuffisance rénale et avec acidose.

La goutte épaisse a été négative chez beaucoup de malade du fait des traitements qu'ils ont bénéficiés avant leur admission. Dans certains cas la forme grave était associée à d'autres affections non diagnostiquées à l'admission.

En rétrospective, nous avons eu des difficultés à déterminer l'antécédent de paludisme et la chimioprophylaxie antipalustre chez 400 cas (67,1%) car n'ayant pas été mentionné sur les dossiers. Il en était de même de

l'évolution de 13 cas d'évasion et de sortie contre avis médical observés dans l'étude et sont considérés comme «perdus de vue».

L'estimation du coût de la prise en charge nécessitant l'évaluation des paramètres tels que la perte de temps de l'accompagnant auprès de l'enfant malade, le coût du suivi médical (temps du médecin et de l'infirmier consacré à la prise en charge) n'ont pas pu être évalués dans notre étude. Tout cela concoure à une sous estimation du coût moyen de la prise en charge dans notre étude.

VII.CONCLUSION

Dans notre étude relative à l'incidence et aux modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré de Bamako, il ressort que :

- La tranche d'âge des enfants de moins de 5 ans était la plus touchée (63,4%).
- L'incidence du paludisme grave et compliqué était de 9,14%.
- La majorité des cas (80,4%) a été recensée pendant la période de transmission du paludisme avec un pic au mois d'Octobre soit 21,6%.
- Le neuropaludisme a été le phénotype le plus fréquent (57,9%).
- Une létalité hospitalière élevée de 14,6% a été notée et 74,1% de ces décès ont été observés chez les enfants de moins de 5 ans. Les phénotypes mixtes ont été les plus létales (21,4%). Les facteurs influençant la létalité ont été le coma, la détresse respiratoire, le mauvais état nutritionnel, l'hyperthermie, la déshydratation et les convulsions. 3,9% des séquelles ont été notées et l'aphasie isolée ou associée (43,4%) a été la plus dominante.
- Le coût moyen direct de la prise en charge a été de 17596,8FCFA ± 532F.
- La quinine et les dérivés de l'artémésinine utilisés donnent de bons résultats.

RECOMMANDATIONS

Au regard des résultats obtenus, nous préconisons :

- **Au personnel de santé :**

L'utilisation des critères standard de l'OMS pour le diagnostic du paludisme grave et compliqué permettant ainsi la précocité de la prise en charge et la réduction de la létalité.

- **Au personnel de la pédiatrie :**

Une bonne élaboration des dossiers des malades hospitalisés.

Utilisation des schémas thérapeutiques recommandés par le PNLP.

- **Aux autorités sanitaires :**

Assurer la gratuité des premiers soins à tout enfant atteint de paludisme grave et compliqué.

Former et recycler le personnel sanitaire pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué.

Mieux équiper le service de pédiatrie pour faire face aux difficultés liées au diagnostic, à la prise en charge des complications liées à cette affection (Intubation, Assistance respiratoire artificielle...).

- **Aux populations :**

Consultation précoce dès les premiers signes de la maladie.

VIII. BIBLIOGRAPHIES.

- 1. Gentilini M., Dufflo B.** Paludisme. In médecin tropical ed, **Flammarion, 1993 81-108.**
- 2. Anonyme : OMS :** Répartition géographique du paludisme.
- 3. Jacquemin P., Jacquemin J L.** Abrégé de parasitologie clinique. **3 ed. Masson; 1987:273.**
- 4. Koita O.** Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long de la route trans-saharienne au Mali Août/sept1988.
Thèse de Pharmacie, Bamako, 1988.
- 5- B.E.H,** 2001 No 28/2001 .
- 6. Imbert P., Banerje A.** Paludisme de l'enfant.
Encyclopedie med-chirurgicale. Maladies infectieuses, 8.507-A-30.
- 7. Greenwood B., Marsh and Snow R.** Why do some African children develop severe malaria?

Parasitologie to day 1991; 7 : 277-281.

8. Anonyme: Conférence ministérielle sur le paludisme : grande ligne du plan d'action de l'OMS pour la lutte contre le paludisme 1993-2000, ***Amsterdam 27 Octobre 1992.***

9. Assimadi J K. et al. Paludisme severe chez l'enfant au Togo. ***Archives de Pédiatrie, 1998 ;5(12) :1310-1315.***

10. Anonyme: OMS : serie de rapports techniques 1986

11. Traoré A M. Analyse de la situation du Paludisme au Mali et les stratégies de prise en charge des formes graves et compliquées dans le service de pédiatrie de l'HGT.

Thèse de Médecine, Bamako, 2001.

12. Diani F. Evaluation de la situation sanitaire au Mali.

Thèse de Pharmacie, Bamako, 1985, No 19.

13. Dembélé G. Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques à l'HGT durant 12 mois.

Thèse de Médecine, Bamako, 1991.95p

14. Anonyme: statistiques de la pediatrie 2003.

15. Diawara F M. Aspects épidémiologiques des convulsions fébriles du nourrisson et de l'enfant dans le Service de Pédiatrie de l'HGT.

Médecine d'Afrique noire 1991 :38(2) :127.

16. Poudiougou B. Épidémiologie du paludisme grave au Mali: intérêt clinique des anticorps anti-trap (thrombospondin related anonymous protein).

Thèse de Médecine, Bamako, 1995.

17. Turner G. Cerebral malaria. *Brain Pathologie* 1997; 7:569-82

18. Coulibaly M. Les urgences pédiatriques à l'HGT.

Thèse de Médecine, Bamako, 1998.

19. Keita M. Prise en charge des formes graves et compliquées du paludisme à l'HGT : clinique, évolution et coût .

Thèse de Médecine, Bamako, 2002 No 02-M-7.

20. Doumbo O. Epidémiologie du paludisme au Mali, étude de la chloroquinorésistance. Essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles.

Thèse de Doctorat sciences Biologiques, Montpellier 2, 1992.

21. Niambélé M B. Caractéristiques épidémiologiques et distribution temporo-spatiale des formes graves et compliquées du paludisme.

Thèse de Médecine, Bamako, 1999.

22. Molyneux M., Marsh K. Epidemiological aspects of severe and complicated malaria : Research needs.

Apply. Field. Res. malaria 1991; 2:6-8.

23-Anonyme: Serie de rapports techniques ; OMS, 1995 No 857 page2.

24. Warrell D A. Pathophysiologie du paludisme grave.

Cahier de santé 1993. (3) 276-279.

25. Marsh K., Forster D., Waruiru C. et al. Indicators of threatening malaria in Africa children.

N.Engl. J. Med, 1995, 332, 1399-1404.

26. Looareesuwan S. et al. Reduced erythrocyte survival following clearance of malarial parasitaemia in thaï patients.

Bul. J. haematol 1997; 67:473-8.

27. Doumbo O. et al. Approche éco-géographique du paludisme en milieu urbain : ville de Bamako au Mali.

Ecol.Hum., 1989; 8(3):3-15.

28. Haidara A. Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne de HNPG.

Thèse de Médecine, Bamako, 1989.

29. Anonyme : Conférence des chefs d'état sur le paludisme à Abuja, 2000.

30. Anonyme: Le prescripteur ; OMS, UNICEF. Janvier 2000, No 18, 1-13.

31. Warrell D A. et al. Severe and complicated malaria. Second edition.

Trans. R. Soc. Trop. Med. And hyg ; Vol.84, supplement 2, 1990.

32. Philips R E. et al. The importance of anemia in cerebral and uncomplicated falciparum malaria : role of complication, dyserythropoieses and iron sequestration.

Quart J. med 1986; 227:305-23

33. Drouin J. Plasmodium falciparum malaria mimicking autoimmune hemolytic anemia during pregnancy.

Can. Med. Ass. J., 1985; 132:265-267.

34. Pherson Marc G G. et al. Human cerebral malaria : a quantitative ultra-structure analysis of parasitized erythrocytes sequestration.

Am. J. Pathol. 1985; 119:385-401.

35. Sitprija V. Nephropathy in falciparum malaria.

Kidney international 1988; 34:867-77.

36. Warrell D A. Path physiology of severe falciparum malaria ; in man.

Parasitology 1987; 94:s53-s76.

37. White N J. et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria.

N. Engl. J. Med, 1983; 309:61-6.

38. White N J., Miller K D., Marsh K. et al : Hypoglycemia in african children with severe malaria.

Lancet 1987; 339:317-321.

39. Anonyme : Vade-mecum pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué; OMS, 1991.

40. Taylor T. et al. Blood glucose levels in malaria children before and during the administration of intravenous quinine for severe *falciparum malaria*.

N Engl J Med. 1988 oct 20; 319(16) :1040-1047.

41. Chonsuphajsiddhi et al. In vivo and in vitro sensibility of falciparum malaria to quinine thaï children.

Annals of tropical pediatrics, 1981, 1, 21-26.

42. Chandénier J., Danis M. Le traitement du paludisme : Actualité et perspectives.

Malaria 1- Résumé 3, 2000.

43. Meunier B. La synthèse des trioxaquinés.

CNRS. ChemBioChem 2000 ; 1(4):281-283.

44. Mcleord R. Le triclosan, une nouvelle voie de lutte contre le paludisme.

Int J Parasitol 2001; 31:109-113.

45. Crawley J. et al. Efficacité et innocuité du phénobarbital pour le traitement des enfants atteints d'accès pernicieux.

Lancet, 26 février 2000; Vol. 355:701-06.

46. Sanou I. et al. Formes graves du paludisme : Aspects évolutifs en milieu hospitalier Pédiatrique à Ouagadougou.

Archives de Pédiatrie. (Paris), 1998, 45, No3, 159-164.

47. Diabaté K. Fréquence et modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué (Intérêt de l'Optimal IT dans le diagnostic du paludisme) en unité de soins intensifs de l'HNPG.

Thèse de Médecine, Bamako, 2004.

48. Tsoigny E B. Prise en charge du paludisme grave et compliqué en Unité de soins intensifs de l'HNPG.

Thèse de Médecine, Bamako, 2001

49. Ayibi B. et al. Le neuropaludisme chez l'enfant à propos de 292 observations.

Publ Med Afr, 1993, 25, 45-52.

50. Beir J C. et al. Plasmodium falciparum incidence relation to entomologic inoculation rates at a site proposed for testing malaria vaccines in western Kenya.

Am J Trop Med and hyg. 1994 may; 50, (50):529-36.

51. Raharimalala L. et al. Epidemiological malaria surveillance 3 villages of Madagascar highlands.

Arch Ins Pas Madag, 1993; 60 (1-2):43-49.

52. Koné M T. Connaissance, attitude, pratiques des mères et diagnostic du paludisme chez l'enfant de 0 à 5 ans dans le centre de santé communautaire péri-urbain de Bamako.

Thèse de Médecine, Bamako, 2000, 95p, No 25.

53. Olumese P E. et al. Respiratory distress adversely affect the outcome of childhood cerebral malaria.

Trans Roy Soc Trop Med Hyg, 1995, 89, 634.

54. Soni P N. et al. Severe and complicated malaria in Kwazulu-natal.

S Afr. Med J 1996 jun; 86 (6):653-6.

55. Minta D K. et al. Efficacité et tolérance de l'artéméther dans le traitement du paludisme grave et compliqué au Mali.

Mali Médical 2005 TXX No1 et 2.

56. Angyo. et al. Clinical pattern and outcome in children with acute severe falciparum malaria at Jos university teaching hospital, Nigeria.

East Afr. Med. J. 1996 dec; 73 (12):823-6.

57. Molyneux. et al. Clinical features and prognostic indicators in pediatric cerebral malaria : study of comatose Malawian children.

Q J Med 1989; 71, 441-449.

58. Traoré I. et al. Evaluation du coût financier direct du paludisme en milieu hospitalier pédiatrique de Ouagadougou. **1997; 1-15.**

59. Faye O. et al. Charges en soins et coût directs liés à l'hospitalisation des neuropaludismes de l'enfant Sénégalais.

Etude de 76 cas à l'hôpital Albert Royer de Dakar en 1991-1992.

Cahier de santé 1995 ; 5:315-8.

FICHE SIGNALITIQUE

Nom : SALL

Prénom : Abdourhamane Hamidou

Titre de la thèse : Incidence et modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré.

Date de soutenance :

Ville de soutenance : Bamako.

Pays d'origine : Mali.

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie de l'Université de Bamako.

Secteur d'intérêt : Parasitologie, Pédiatrie, Santé Publique.

RESUME

Nous avons colligé les dossiers des malades hospitalisés en 2004 pour paludisme grave et compliqué. L'objectif de cette étude était de déterminer l'incidence et les modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué dans le district de Bamako au Mali. L'étude a concerné 596 enfants âgés de 6 mois à 14 ans hospitalisés dans le service de Pédiatrie du CHU-Gabriel Touré de Bamako et présentant à l'admission un paludisme grave et compliqué diagnostiqué biologiquement et/ou tous cas de paludisme grave clinique n'ayant reçu que le traitement antipaludique.

Une prédominance des enfants de moins de 5 ans a été notée (63,4%).

L'incidence du paludisme grave et compliqué a été de 9,14%.

Le phénotype neurologique a été la plus fréquente (57,9%).

Une létalité hospitalière de 14,6% a été observée et 74,1% de ces décès ont été observés chez les enfants de moins de 5 ans. Le phénotype clinique mixte a été le plus létale (21,4%). Le coma (32,2%) et la détresse respiratoire (30,6%) ont été les principales causes associées au décès.

3,9% des enfants survécus ont développés des séquelles neurologiques.

La quinine et les dérivés de l'artémisinine utilisés donnent des bons résultats (85,6% de guérison).

Le coût de la prise en charge reste élevé (17596,8FCFA \pm 532).

Mots clés : enfants, paludisme grave et compliqué, incidence, prise en charge, Mali.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe 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 leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes condisciples si j'y manque.

Je le Jure !