

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT
SECONDAIRE ET SUPÉRIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE.

REPUBLIQUE DU MALI

Un Peuple- Un But- Une Foi

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

UNIVERSITE DE BAMAKO
Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année Universitaire: 2006-2007

N°-----/

TITRE

**PLACE DU PALUDISME DANS LES
HOSPITALISATIONS FEBRILES DANS LE
SERVICE DE PEDIATRIE DU CHU GABRIEL
TOURE DE JANVIER À DECEMBRE 2006**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le .22.../mars.... / 2008 devant la
Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie du Mali*

*Par **Karidiatou Bamba***

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

Jury

Président:	Pr Yaya Sidi SIMAGA
Membre:	Dr Boubacar TOGO
Co-directeur de thèse:	Dr Salimata KONATE
Directeur de thèse:	Pr Ogobara K DOUMBO

FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2007-2008

ADMINISTRATION

DOYEN: ANATOLE TOUNKARA – PROFESSEUR

1^{er} ASSESSEUR: DRISSA DIALLO – MAÎTRE DE CONFERENCES

2^{ème} ASSESSEUR: SEKOU SIDIBE – MAÎTRE DE CONFERENCES

SECRETARE PRINCIPAL: YENIMEGUE ALBERT DEMBELE – PROFESSEUR

AGENT COMPTABLE: MADAME COULIBALY FATOUMATA TALL- CONTROLEUR DES FINANCES

PROFESSEURS HONORAIRES

Mr Alou BA	Ophtalmologie
Mr Bocar SALL	Orthopédie Traumatologie – Secourisme
Mr Souleymane SANGARE	Pneumo-phtisiologie
Mr Yaya FOFANA	Hématologie
Mr Mamadou L. TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Balla COULIBALY	Pédiatrie
Mr Mamadou DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Mamadou KOUMARE	Pharmacognosie
Mr Ali Nouhoum DIALLO	Médecine interne
Mr Aly GUINDO	Gastro-entérologie
Mr Mamadou M. KEITA	Pédiatrie
Mr Sinè BAYO	Anatomie-Pathologie-Histoembryologie
Mr Sidi Yaya SIMAGA	Santé Publique
Mr Abdoulaye Ag RHALY	Médecine interne
Mr Boulkassoum HAIDARA	Législation
Mr Boubacar Sidiki CISSE	Toxicologie
Mr Massa SANOGO	Chimie Analytique

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R. & PAR GRADE
D.E.R. CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1. PROFESSEURS

Mr Abdel Karim KOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie Générale
Mr Abdou Alassane TOURE	Orthopédie Traumatologie
Mr Kalilou OUATTARA	Urologie
Mr Amadou DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Alhousseini Ag MOHAMED	ORL
Mme SY Assitan SOW	Gynéco-Obstétrique
Mr Salif DIAKITE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIALLO	Anesthésie-Réanimation
Mr Djibril SANGARE	Chirurgie Générale Chef de D.E.R.
Mr Abdoul Kader TRAORE dit DIOP	Chirurgie Générale

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Abdoulaye DIALLO	Ophtalmologie
Mr Gangaly DIALLO	Chirurgie Viscérale
Mr Mamadou TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Filifing SISSOKO	Chirurgie Générale
Mr Sekou SIDIBE	Orthopédie-Traumatologie

Mr Abdoulaye DIALLO
Mr Tieman COULIBALY
Mme TRAORE J THOMAS
Mr Mamadou L. DIOMBANA
Mme DIALLO Fatimata S. DIABATE
Mr Nouhoum ONGOÏBA
Mr Sadio YENA
Mr Youssouf COULIBALY

Anesthésie-Reanimation
Orthopedie-Traumatologie
Ophtalmologie
Stomatologie
Gynéco-Obstétrique
Anatomie & Chirurgie Générale
Chirurgie thoracique
Anesthesie-Reanimation

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Issa DIARRA
Mr Samba Karim TIMBO
Mme TOGOLA Fanta KONIPO
Mr Zimogo Zié SANOGO
Mme Djeneba DOUMBIA
Mr Zanafon OUATTARA
Mr Adama SANGARE
Mr Sanoussi BAMANI
Mr Doulaye SACKO
Mr Ibrahim ALWATA
Mr Lamine TRAORE
Mr Mady MAKALOU
Mr Aly TEMBELY
Mr Niani MOUNKORO
Mr Tiémoko D. COULIBALY
Mr Souleymane TOGORA
Mr Mohamed KEITA
Mr Boureima MAIGA
Mr Youssouf SOW
Mr Djibo Mahamane DIANGO
Mr Moustapha TOURE

Gynéco-Obstétrique
ORL
ORL
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Urologie
Orthopédie- Traumatologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Orthopédie - Traumatologie
Ophtalmologie
Orthopedie-Traumatologie
Urologie
Gynécologie/ Obstétrique
Odontologie
Odontologie
ORL
Gynéco-Obstétrique
Cgirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Gynécologie

D.E.R. DE SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS

Mr Daouda DIALLO
Mr Amadou DIALLO
Mr Moussa HARAMA
Mr Ogobara DOUMBO
Mr Yénimégué Albert DEMBELE
Mr Anatole TOUNKARA
Mr Bakary M. Cisse
Mr Abdourahmane S. MAÏGA
Mr Adama DIARRA
Mr Mamadou KONE

Chimie Générale & Minérale
Biologie
Chimie Organique
Parasitologie-Mycologie
Chimie Organique
Immunologie
Biochimie
Parasitologie
Physiologie
Physiologie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Amadou TOURE
Mr Flabou BOUGOUDOGO
Mr Amagana DOLO
Mr Mahamadou Cisse
Mr Sékou F. M. TRAORE
Mr Abdoulaye DABO

Histoembryologie
Bactériologie – Virologie
Parasitologie – Mycologie **Chef de D.E.R.**
Biologie
Entomologie médicale
Malacologie – Biologie Animale

Mr Ibrahim I. MAÏGA

Bactériologie – Virologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Lassana DOUMBIA

Chimie Organique

Mr Mounirou BABY

Hématologie

Mr Mahamadou A. THERA

Parasitologie – Mycologie

Mr Moussa Issa DIARRA

Biophysique

Mr Kaourou DOUCOURE

Biologie

Mr Bouréma KOURIBA

Immunologie

Mr Souleymane DIALLO

Bactériologie/ Virologie

Mr Cheick Bougadari TRAORE

Anatomie pathologie

Mr Guimogo DOLO

Entomologie-Moléculaire Médicale

Mr Mouctar DIALLO

Biologie/ Parasitologie

Mr Abdoulaye TOURE

Entomologie-Moléculaire Médicale

Mr Boubacar TRAORE

Parasitologie - Mycologie

4. ASSISTANTS

Mr Mangara M. BAGAYOKO

Entomologie-Moléculaire Médicale

Mr Djbril SANGARE

Entomologie-Moléculaire Médicale

Mr Bokary Y. SACKO

Biochimie

Mr Mamadou BA

Biologie, Parasitologie Entomologie Médicale

Mr Moussa FANE

Parasitologie /Entomologie

D.E.R. DE MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1. PROFESSEURS

Mr Mamadou K. TOURE

Cardiologie

Mr Mahamane MAÏGA

Néphrologie

Mr Baba KOUMARE

Psychiatrie-**Chef de D.E.R.**

Mr Moussa TRAORE

Neurologie

Mr Issa TRAORE

Radiologie

Mr Hamar A. TRAORE

Médecine Interne

Mr Dapa Aly DIALLO

Hématologie

Mr Moussa Y. MAIGA

Gastro-entérologie-Hépatologie

Mr Somita KEITA

Dermato-Léprologie

Mr Boubacar DIALLO

Cardiologie

Mr Toumani SIDIBE

Pédiatrie

2. MAÎTRES DE CONFERENCES

Mr Bah KEITA

Pneumo-Phtisiologie

Mr Abdel Kader TRAORE

Médecine Interne

Mr Siaka SIDIBE

Radiologie

Mr Mamadou DEMBELE

Médecine Interne

Mr Mamady KANE

Radiologie

Mr Sahare FONGORO

Néphrologie

Mr Bakoroba COULIBALY

Psychiatrie

Mr Bou DIAKITE

Psychiatrie

Mr Bougouzié SANOGO

Gastro-entérologie

Mme SIDIBE Assa TRAORE

Endocrinologie

Mr Adama D. KEITA

Radiologie

3- MAITRES ASSISTANTS

Mme TRAORE Mariam SYLLA	Pédiatrie
Mme Habibatou DIAWARA	Dermatologie
Mr Daouda K. MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Kassoum SANOGO	Cardiologie
Mr Seydou DIAKITE	Cardiologie
Mr Arouna TOGORA	Psychiatrie
Mme DIARRA Assétou SOUCKO	Médecine interne
Mr Boubacar TOGO	Pédiatrie
Mr Mahamadou TOURE	Radiologie
Mr Idrissa A. CISSE	Dermatologie
Mr Mamadou B. DIARRA	Cardiologie
Mr Anselme KONATE	Hépatogastro-entérologie
Mr Moussa T. DIARRA	Hépatogastro-entérologie
Mr Souleymane DIALLO	Pneumologie
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie
Mr Sounkalo DAO	Maladies infectieuses
Mr Cheick Oumar GUINTO	Neurologie

D.E.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEUR

Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique Chef de D.E.R
Mr Ousmane DOUMBIA	Pharmacie Chimique
Mr Elimane MARIKO	Pharmacologie

2. MAITRES DE CONFERENCES

Mr Drissa DIALLO	Matières Médicales
Mr Alou KEITA	Galénique
Mr Benoît Yaranga KOUMARE	Chimie analytique
Mr Ababacar I. MAÏGA	Toxicologie

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Yaya KANE	Galénique
Mne Rokia SANOGO	Pharmacognosie
Mr Saibou MAIGA	Législation
Mr Ousmane KOITA	Parasitologie Moléculaire
Mr Yaya COULIBALY	Législation

D.E.R. SANTE PUBLIQUE

1. PROFESSEUR

Mr Sanoussi KONATE	Santé Publique, Chef de D.E.R
--------------------	--------------------------------------

2. MAÎTRE DE CONFERENCES

Mr Moussa A. MAÏGA Santé Publique

3. MAÎTRES ASSISTANTS

Mr Adama DIAWARA Santé Publique
Mr Hamadoun SANGHO Santé Publique
Mr Massambou SACKO Santé Publique
Mr Alassane A. DICKO Santé Publique
Mr Mamadou Souncalo TRAORE Santé Publique
Mr Samba DIOP Anthropologie Médicale
Mr Seydou DOUMBIA Epidémiologie
Mr Akory AG IKNANE Santé Publique
Mr Hammadoun Aly SANGO Santé Publique

4. ASSISTANTS

Mr Oumar THIERO Biostatistique
Mr Seydou DIARRA Anthropologie Médicale

CHARGES DE COURS & ENSEIGNANTS VACATAIRES

Mr N'Golo DIARRA Botanique
Mr Bouba DIARRA Bactériologie
Mr Salikou SANOGO Physique
Mr Boubacar KANTE Galénique
Mr Souleymane GUINDO Gestion
Mme DEMBELE Sira DIARRA Mathématiques
Mr Modibo DIARRA Nutrition
Mme MAÏGA Fatoumata SOKONA Hygiène du Milieu
Mr Mahamadou TRAORE Génétique
Mr Yaya COULIBALY Législation
Mr Lassine SIDIBE Chimie Organique

ENSEIGNANTS EN MISSION

Pr. Doudou BA Bromatologie
Pr. Babacar FAYE Pharmacodynamie
Pr. Mounirou CISS Hydrologie
Pr Amadou Papa Diop Biochimie.
Pr. Lamine GAYE Physiologie

HOMMAGE AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY

A notre maître et président du jury
Professeur Sidi Yaya SIMAGA
Professeur de santé publique,
Chevalier de l'ordre de mérite de la santé du Mali.

C'est un honneur considérable et un réel plaisir que vous nous faites en présidant ce jury malgré vos multiples occupations.

Au delà de l'éminent professeur que vous êtes, nous avons toujours admiré votre modèle de simplicité, vos qualités de maître en un mot votre humanisme, votre souci constant et permanent d'une bonne formation au sein de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie qui font de vous un maître respectable et respecté.

Trouvez ici cher maître, l'expression de notre profonde gratitude.

Qu'ALLAH le tout puissant vous garde encore longtemps près de nous.

A notre maître et juge

Docteur Boubacar TOGO

Maître Assistant de pédiatrie.

Cher Maître, c'est un grand plaisir que vous nous faites en acceptant de siéger à ce jury.

Votre rigueur scientifique et la clarté de vos cours de pédiatrie nous ont beaucoup émerveillé.

Recevez ici, cher maître notre reconnaissance et notre plus grand respect.

A notre maître et co-directeur

Dr DABO Salimata KONATE

Chercheur au DEAP

**Responsable de l'unité de paludisme grave au
service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré**

Cher maître, votre collaboration a été d'un intérêt particulier pour nous en tant que chercheur dévoué mais aussi dans la qualité des conseils donnés.

Vous nous avez assisté aussi bien de près que de loin.

Soyez rassurer que nous préservons cet esprit d'équipe que vous avez su inculquer en nous.

Veillez accepter ici notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements.

A notre maître et Directeur de thèse

Professeur Ogobara K. DOUMBO

MD, Msc, DMT, PHD

❖ Professeur titulaire de Parasitologie et de Mycologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie.

❖ Médecin chef du Département D'Epidémiologie des Affections Parasitaires,

❖ Directeur du Pole D'Excellence de Recherche sur le Paludisme, Malaria Research and Training Center (MRTC).

❖ Membre de l'Académie Nationale de Médecine de France.

Cher Maître, c'est un grand honneur et un réel plaisir que vous nous faites en nous acceptant au sien de votre département.

Vos qualités exceptionnelles de formateur, jointes à votre modestie font de vous un chercheur de référence. Nous sommes honorés d'être parmi vos élèves. Veuillez accepter cher Maître, le témoignage de notre sincère remerciement et de notre indéfectible disponibilité.

DEDICACES

Je dédie ce travail

- A mon père Yaya BAMBA

Cher père les mots m'ont toujours manqué pour exprimer toute l'admiration que j'ai pour toi.

Tu as tout sacrifié pour nous rendre heureux.

Merci pour ton soutien, tes conseils, ton encouragement. Ce travail est le tien par tes immenses qualités de père.

Puisse DIEU le tout puissant t'accorder une longue vie couronnée de santé.

-A mes mères Salimata Koné et Naminata Doumbia :

Mes chères mamans, mères exemplaires, les mots m'ont toujours manqué pour exprimer toute l'admiration que j'ai pour vous.

Votre valeur humaine, votre simplicité, votre docilité, votre amour pour vos prochains m'ont toujours inspirés.

Vous avez tout sacrifié pour nous rendre heureux.

Merci pour les efforts, les sacrifices consentis pour notre éducation.

Puisse DIEU le tout puissant vous accorder une longue vie couronnée de santé.

- A mes grand frères Mamadou Bamba, Bréhima Bamba

- A mes grande sœur Mme koné Mahawa Bamba ; Mme koné Oumou Sidibé ; Mme Sidibé Naminata Bamba.

Mes véritables frères et sœurs, vous avez été pour moi un grand apport pour la réalisation de ce travail. Ce travail est le votre.

Recevez ici mes sincères remerciements. Puisse DIEU vous récompenser en exauçant vos vœux les meilleurs.

A mon mari Namory KEITA

Les mots me manquent pour m'exprimer ici toute l'affection que j'ai pour toi.

Ton amour, ta gentillesse, ton esprit communicatif et tes conseils m'ont été d'un grand apport dans la réalisation de ce travail.

Soit assuré de mon amour et de ma fidélité.

Puisse DIEU le tout puissant nous guider et nous protéger.

-A mon oncle Lassina Doumbia

Votre sagesse, votre tendresse et votre volonté de me voir aller de l'avant font que ce jour est le vôtre.

Trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Puisse DIEU vous garder longtemps parmi nous.

A mes tantes Maïmouna Bamba, Adama Bamba.

Merci pour vos encouragements et vos soutiens, puisse DIEU vous accorder une longue vie.

REMERCIEMENTS

- Au bon **DIEU** tout puissant, le clément et le miséricorde
Merci pour m'avoir donné la santé, le courage nécessaire, la patience
pour la réalisation de ce modeste travail.

-A mes frères et sœurs :

Merci pour vos encouragements, vos conseils et vos soutiens
Puisse DIEU le tout puissant renforcer l'amour qui nous lie.

-A mes belles sœurs : Fatoumata ; Nahawa ; Lavielle ; Maïmouna ; Naba KEITA.

Merci pour vos encouragements, vos conseils et vos soutiens
Ignorons la division et restons unis pour toujours.

Au docteur Belco Poudiougou :

Votre collaboration a été d'un intérêt particulier pour nous en tant que
chercheur dévoué mais aussi dans la qualité des conseils donnés.

Vous nous avez assisté aussi bien de près que de loin.

Soyez rassurer que nous préservons cet esprit d'équipe que vous avez su
inculquer en nous.

Veuillez accepter ici notre profonde reconnaissance et nos sincères
remerciements.

Aux docteurs , Sibiri SISSOKO, Salimata Konaté, Sall Abdramane, Saïbou Doumbia, Abdoulaye Barry, Soul Dama, Elisabeth Diarra.

Les mots me manquent pour exprimer avec exactitude les sentiments
que j'ai pour vous.

Puisse le bon DIEU renforcer cette amitié. Vos sourires, vos conseils, vos
soutiens, vos critiques ont été d'un apport précieux dans la réalisation de
ce travail. Merci infiniment.

A tout le personnel du DEAP

A tout le personnel du laboratoire de Dr Djmdé.

A tout le personnel CVD de l'HGT

A tout le personnel de la pédiatrie de l'HGT

ABREVIATION

CHU:	Centre Hospitalier Universitaire
HGT:	HOPITAL Gabriel Touré
MSP1:	Proteine1 a la Surface du Mérozoïte .
Msp2 :	Proteine2 a la surface du Mérozoïte
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
CIVD:	Coagulation Intravasculaire Disséminée
Pf :	Plasmodium falciparum
TNF:	Tumor Necrosis Factor
IL1:	Interleukine1
G:	Gramme
DI:	Décilitre
IGM :	Immunoglobuline M
G6PD :	Glucoside 6 Phosphate Déshydrogénase
GE:	Goutte épaisse
FM:	Frottis Mince
LCR:	Liquide Cephalo Rachidien
Hte:	Hématocrite
GB :	Hemoglobine
Mg:	Milligramme
Kg:	kilogramme
MI :	Millilitre
PCR:	Réaction de Polymérisation en Chaîne
C.S.Ref :	Centre de santé de référence
C.S.COM :	Centre de Santé Communautaire
PMI:	Protection Maternelle et Infantile
DEAP:	Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires
CVD :	Centre de Développement du vaccin
FMPOS :	Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto Stomatologie
MRTC :	Malaria Research and Training Center
ADN :	Adénine Di Nucléotide.

HIV : Virus de l'Immunodéficience Humaine

DNTP : Desoxy Nucléotide Triphosphate

PfEMP1 : *P. falciparum* Erythrocyte Membrane Protéine 1

TBE : Tri Borate d'EDTA

Table des matières

	PAGE
I -INTRODUCTION.....	1
II-OBJECTIFS.....	5
A-OBJECTIF GENERAL	5
B-OBJECTIFS SPECIFIQUES	5
III. GENERALITES.....	6
1. RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE.....	6
1.1. Dans le monde.....	6
1.2. Au Mali.....	6
3. Différents faciès épidémiologiques du paludisme.....	6
1.3.1. En Afrique.....	6
a. Des zones de paludisme endémique stable à transmission permanente.....	7
b. Des zones de paludisme endémique à recrudescence saisonnière.....	7
c. Des zones de paludisme instable à transmission épisode.....	7
d. Des zones de paludisme sporadique.....	8
1.3.2. Au Mali	8
a. La zone de transmission saisonnière longue de 4 à 6 mois au sud.....	8
b. La zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois	8
c. La zone sub-saharienne au nord.....	8
d. La zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrages).....	9
e. Le milieu urbain en particulier celui de Bamako.....	9
2. Quelques aspects économiques du paludisme.....	9
3. Formes graves et compliquées du paludisme.....	9
3.1. Définition.....	10

3.2. Physiopathologie du paludisme grave.....	11
3.2.1. <i>Paludisme cérébral</i>	11
3.2.2. Anémie sévère.....	14
3.2.3. La défaillance rénale.....	15
3.2.4. L'œdème pulmonaire	15
3.2.5. L'hypoglycémie	16
3.3. Les Aspects cliniques.....	16
3.3.1. Le neuropaludisme	16
a) Mode de début	16
b) Terrain	17
c) Symptomatologie	17
d) Les complications	19
e) L'évolution	19
f) Les facteurs de mauvais pronostic	19
3.3.2. Anémie sévère.....	21
3.3.3. Hypoglycémie	21
3.3.4. La déshydratation et les troubles acido-basiques	22
3.3.5. L'hyper pyrexie.....	22
3.3.6. L'œdème pulmonaire.....	23
3.3.7. L'hyper parasitémie.....	23
3.3.8. L'insuffisance rénale	24
3.3.9. Le collapsus cardio-vasculaire	24
3.3.10. Les hémorragies spontanées et la coagulation intra vasculaire disséminée	24
3.3.11. Le paludisme viscéral évolutif (seule forme grave de bon pronostic)	25

3.3.12. La fièvre bilieuse hémoglobinurique	25
3.3.13. Le syndrome de splénomégalie tropicale idiopathique	26
3.3.14. Les ruptures spléniques au cours du paludisme	26
3.4. Les modifications biologiques	27
3.5. Prise en charge du paludisme grave et compliqué.....	28
3.5.1. Principe	28
3.5.2. Moyens	29
a) La quinine	29
b) Les dérivés de l'artémisinine ou qinghaosu	30
c) <i>Les produits d'avenir</i>	31
3.5.3. La prise en charge pratique	31
3.5.3.1. Paludisme cérébral.....	31
3.5.3.2. Anémie sévère.....	32
3.5.3.3. Hypoglycémie.....	33
3.5.3.4. L'hyperthermie	33
3.5.3.5. Les traitements d'appoint proposés sans preuve suffisante d'efficacité et qui ne sont pas actuellement recommandés	34
3.5.3.6. Les erreurs fréquentes dans la prise en charge du paludisme grave et compliqué chez l'enfant	34
4-Diversité génétique de <i>P.falciparum</i>	35
4-1 Le polymorphisme chromosomique.....	35
4-2 Le polymorphisme allélique.....	36
4-3 la reproduction sexuée	37
4-4 Effet de l'haploïdie	37
4-5 la variation antigéniques	37
4-6 Les formes cliniques en rapport avec le polymorphisme génétique	38

IV-METHODOLOGIE	40
1-Cadre et lieu d'étude.....	40
2-Type d'étude.....	45
3- Période d'étude:.....	45
4- Taille de l'échantillon	45
5- Définition des cas	45
6- Critères d'inclusion	45
7- Critères de non inclusion	46
8- Variables mesurées.....	46
8.1 Evaluation clinique.....	46
8.2 Evaluation biologique.....	46
9- Déroulement de l'étude	46
a- La Goutte épaisse.....	46
b- La Réaction de Polymérisation en Chaîne : PCR.....	48
b-1 Extraction de l'ADN	48
b-2 Principe général de la PCR.....	51
b-3 Avantage et inconvénients de la PCR	51
b-4 Etude du polymorphisme des gènes MSP1, MSP2 et le microsatellite Ca1 par PCR nichée.....	52
V-RESULTATS	63
A -Résultats globaux	63
Tableau I : Répartition des patients en fonction du sexe.....	63
Tableau II: Répartition des patients en fonction du résultat de la goutte épaisse.	63
Tableau III : la fréquence du paludisme par rapport à la tranche d'âge.....	64
Tableau IV: Répartition des patients en fonction de la résidence.....	65
II- Les Paramètres cliniques à l'admission	66
Tableau V : Répartition des patients en fonction de la température.....	66
Figure I: Répartition des patients en fonction de la variation saisonnière.....	67
Figure II : Répartition des patients en fonction de la période d'admission.....	68
Figure III : Distribution des cas de paludisme grave selon la période d'admission.....	69

Tableau VII : Répartition en fonction des pathologies retrouvées après une confirmation biologique.....	70
B- Résultats des cas de paludisme confirmé.....	71
<i>FigureIV</i> : Répartition des patients en fonction du sexe.....	71
TableauVIII: Répartition des patients en fonction de l'âge	72
TableauIX: La fréquence du paludisme par rapport à la résidence.....	72
Tableau X: Répartition des patients en fonction du portage gamétoocytaire.....	73
Tableau XI : Répartition des patients selon la température à l'admission.....	73
Figure V : Répartition des patients selon la période de transmission.....	74
Tableau XII : Répartition des patients selon le phénotype clinique.....	75
Tableau XIII: Répartition des patients en fonction de la parasitémie.....	76
Tableau XIV : classe parasitaire par rapport à la Température.....	76
Tableau XV : Relation entre l'âge et la température	77
Tableau XVI: Relation entre l'âge et la classe parasitaire.....	78
C- Polymorphisme parasitaire	79
<i>Figure VI</i> : La distribution de la clonalité de l'échantillon étudié.....	79
Tableau XVII : clonalité par rapport à la résidence.....	80
Tableau XVIII: Clonalité par rapport au phénotype clinique.....	81
Tableau XIX : clonalité par rapport à la température.....	82
Tableau XX: Clonalité par rapport au sexe	83
Tableau XXI : Clonalité par rapport à la classe de parasitémie.....	83
Tableau XXII: Polymorphisme selon les marqueurs utilisés.....	84
Tableau XXIII : Répartition selon le nombre moyen de clone par tranche d'âge pour chaque marqueur.	84
VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS.....	85
VII-CONCLUSION.....	92
VII-RECOMMANDATIONS.....	93
IX-REFERENCE.....	94
X-FICHE D'ENQUETE:.....	101

INTRODUCTION

1- INTRODUCTION

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence, au développement et à la multiplication dans le foie puis dans les hématies d'un hématozoaire du genre plasmodium transmis par la piqûre infestante d'un moustique l'anophèle femelle.

Le paludisme est un des rares fléaux qui ait traversé les siècles sans jamais perdre son activité [1]. Il représente la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde intertropical [2].

Selon l'OMS, son incidence annuelle mondiale était estimée en 2005 entre 300 à 660 millions de cas cliniques [3] avec 1,5 à 2,7 millions de décès dont 1 million chez les enfants de moins de 5 ans [4].

En Afrique subsaharienne, c'est la parasitose la plus répandue avec plus de 90% des cas cliniques par an [2]. 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 [5]. Dans cette zone 90% de décès sont liés à *P.falciparum* [2] et la létalité globale des formes graves et compliquées y était de 18,94% en 1998 [6]. En Afrique de l'ouest, 14 à 20% de décès infanto-juvéniles sont attribuables aux formes graves et compliquées du paludisme [7].

Au Mali, avec 48% des motifs de consultation dans les centres de santé [8], le paludisme est la première cause de morbidité et de mortalité dans la population générale soit respectivement 15,6% et 13% [9]. Les enfants et les femmes enceintes constituent les couches les plus vulnérables [10].

A Bamako dans le service de pédiatrie de l'Hôpital Gabriel TOURE, le paludisme occupait 16,45% des hospitalisations [11], 25,57% des pathologies pédiatriques et 12,39% des décès. Il est la première cause des convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson avec 49% des cas [12].

Le paludisme parfois asymptomatique peut évoluer chez certains individus vers les formes graves et compliquées notamment le neuropaludisme et les anémies palustres sévères en absence de traitement rapide et adéquat [13]. Le mécanisme d'évolution d'un accès palustre simple vers une forme grave n'est pas complètement élucidé ; cependant avec le développement de la biologie moléculaire certaines hypothèses ont pu être étayées notamment ; les facteurs liés soit à l'hôte (l'homme) soit au parasite.

A la complexité de la réponse immunitaire et sa mise en place effective, répond au niveau du parasite une diversité antigénique. Quatre éléments majeurs participent à la diversité des populations parasitaires: un important plasticité chromosomique, mutations alléliques, la reproduction sexuée et la variation antigénique. La variation antigénique chez *P. falciparum* a trois fonctions: une fonction d'échappement au système immunitaire, d'immunorégulation et une fonction d'adaptation aux récepteurs endothéliaux de l'hôte [18].

Une étude menée par Charlotte Behr a montré qu'une des complications majeures du paludisme chez les jeunes enfants résulterait d'un désordre immuno pathologique (Kurtzhals et al, 1998) [19].

L'utilisation des techniques de biologie moléculaire ouvre une nouvelle dimension de la complexité du paludisme : C'est l'ère de l'épidémiologie moléculaire. En effet grâce à la biologie moléculaire plusieurs variants de l'espèce *P. falciparum* appelés haplotypes ont pu être identifié [17].

La polyclonalité de l'infection palustre et les mécanismes que peuvent mettre en jeu les parasites pour échapper au système immunitaire de l'hôte contribueraient probablement à la difficulté de développer un vaccin efficace [17]. Cette grande diversité génétique entre des souches de *P.falciparum* est l'une des hypothèses avancées pour expliquer la lente acquisition de l'immunité contre le paludisme par les individus vivants en zone d'endémie palustre ainsi que la susceptibilité marquée des adultes non impaludés voyageant dans les mêmes zones. [Mercereau-Puijalo O.1996]

Aussi, les individus vivant en zone d'endémie palustre hébergent une à plusieurs souches en même temps, ce nombre pouvant varier de 1 à 7 [Ntoumi ., 1997, Robert F., 1996].

Les marqueurs de polymorphisme parasitaire les plus couramment utilisés dans les études sont surtout des antigènes de surface **msp1**, **AMA1**, **msp2**, **Glurp** et parfois des microsatellites [Jonathan M, Lisa C. Ranford-Cartwright, 2006]. Les microsatellites sont des séquences courtes de 2-6pb identifiées dans tout le génome de *P.falciparum* et retrouvées dans plusieurs génomes eucaryotes, particulièrement dans les parties non codantes de l'ADN qui sont sélectivement neutres sur l'immunité [Jonathan M, Lisa C. Ranford-Cartwright, 2006]. Dans cette étude nous allons utiliser, en plus des antigènes de surface **msp1** et **msp2**, le microsatellite **Ca1** pour caractériser la diversité génétique de l'infection à *P.falciparum*.

Le but de cette étude est de déterminer la fréquence et la polyclonalité de l'infection à *P. falciparum* chez les enfants de 0 à 15 ans dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel TOURE.

OBJECTIFS

OBJECTIF GENERAL :

Etudier l'importance des cas de paludisme et le rôle de la polyclonalité sur le phénotype clinique de l'infection à *P. falciparum* chez les enfants de 0 à 15 ans dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré.

OBJECTIFS SPECIFIQUES :

- 1**-Déterminer la fréquence du paludisme maladie dans les hospitalisations fébriles,
- 2**-Déterminer les phénotypes cliniques de l'infection à *P.falciparum*.
- 3** -Décrire la clonalité de l'infection à *P.falciparum*,
- 4**-Déterminer le polymorphisme du microsatellite **Ca1** ; des gènes **msp1, msp2**.

GENERALITES

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 [20].

Le *Plasmodium falciparum*, agent du paludisme pernicieux, très létal est l'espèce la plus répandue, la plus représentée soit 85-95% de la formule parasitaire [20].

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 vers l'âge de 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 palustre est plus longue 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 côtières, 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 à 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 retenu d'eau et de riziculture (barrages) :

Où la transmission est bimodale voire plurimodale, 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 hypo-endémicité du milieu urbain expose les enfants citadins aux formes graves et compliquées du paludisme, souvent à un âge plus avancé par rapport aux enfants des zones rurales [28].

2. Quelques aspects économiques 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 compliquées du paludisme

3.1. Définition.

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 trophozoïtes/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 du paludisme grave:

3.2.1. Paludisme cérébral : [31]

Le cycle de *P. falciparum* chez l'homme, en particulier son passage intraérythrocytaire, est responsable de la

séquestration des hématies parasitées au niveau des capillaires et des veinules postcapillaires [MILLER et al].

Cependant les nouveaux apports de l'immunologie et de la biologie moléculaire ont permis d'évoquer des hypothèses explicatives plus plausibles. Neanmoins 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 le paludisme grave et compliqué.

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 trophozoïtes 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. Parmi les facteurs responsables de ce phénomène figurent les cytokines telle que 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 controversé des corticoïdes dans le traitement du paludisme grave. Certains auteurs proposent le mannitol ou l'urée pour lutter contre cet œdème 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-négatif 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 érythrophagocytose et une dysérythropoïèse pendant la phase aigue 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 aigue des tubules. Les perfusions corticales rénales sont réduites pendant la phase aigue de la maladie comme dans les cas de nécrose tubulaire aigue [35]. Il existe peu de preuves de glomérulonéphrites aigues. 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]. Toutefois, 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 cours de l'évolution.
- du point de vue neurologique on retrouve une hypotonie 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 côté ou une divergence oculaire.
- les hémorragies spontanées cutanées ou du tractus gastro-duodénal 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 (température $\geq 40^\circ$), signes neurologiques,
- hépatomégalie,
- parasitémie > 10%,
- les perturbations métaboliques ou en rapport avec l'hémolyse,

- hyperleucocytose > 12000/mm cube,
- hypoglycorachie et élévation des lactates,
- hématokrite < 15%, hémoglobine < 5g/dl,
- bilirubine totale > 50microM,
- oligo-anurie avec 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 gravement 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 associées 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 [21]. 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 aigue. 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 intra vasculaire 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 subaiguë 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 aiguë du paludisme laissait place à une infection subintrante. Les principaux signes sont donc :

- une fébricule inconstante,
- une altération de l'état général évidente confirmant 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 aiguë d'hémolyse intra vasculaire 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

noirâtre de l'urine. Les signes physiques associés sont l'hépatosplénomégalie, 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 thrombocytopénie périphérique est fréquente, rarement grave.

La leucocytemie 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'administration 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 tenu 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'Arteméther 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 d'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 nécessaires 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 diminuée 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'Arteméther 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 hématocrite 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 intra rectal 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.
- Mésévaluation 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 changement 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.

4-Diversité génétique de *P.falciparum* :

A la complexité de la réponse immunitaire et de sa mise en place effective, répond, au niveau du parasite, une diversité antigénique, phénotypique et moléculaire. Quatre éléments majeurs participent à la diversité des populations : un important plasticité chromosomique et allélique, la reproduction sexuée et la variation antigénique [17].

4-1 Le polymorphisme chromosomique :

Les régions subtélomériques des chromosomes sont le site de fréquents réarrangements génétiques chez de nombreux organismes et *P. falciparum* ne déroge pas à la règle. La délétion de l'extrémité

des chromosomes est un évènement qui contribue de façon significative au polymorphisme de taille des chromosomes. Des variations sont observées au cours de la multiplication asexuée des parasites ou in vitro, mais également lors de la reproduction sexuée. L'instabilité de l'extrémité des chromosomes est en partie imputée à la présence de motifs répétés. Ces répétitions sont le site privilégié de recombinaison intra et inter chromosomique à l'origine du polymorphisme de taille des chromosomes [17].

4-2 Le polymorphisme allélique :

La diversité antigénique de *P.falciparum* est le reflet d'un polymorphisme allélique important. Plusieurs études et techniques ont permis de mettre en évidence le polymorphisme allélique, par typage génétique d'isolats de zone d'endémie palustre par PCR ainsi que le séquençage de plusieurs allèles de certains gènes comme *msp1*. Chez *P. falciparum*, de nombreux antigènes codés par des gènes en copie unique possèdent un très grand nombre d'allèles, pouvant parfois, être regroupés en familles allélique de séquence primaire très différentes (comme ***msp1*** et ***msp2***...) [46].

Les bases structurelles de ce polymorphisme sont multiples. Il y a bien sûr, les mutations ponctuelles. Cependant *P. falciparum* utilise de manière intensive d'autres mécanismes afin de générer une telle diversité. Beaucoup d'antigène comporte des séquences répétées suivant les allèles, celle-ci peut varier en nombre (Antigène S, CSP), en taille (Antigène S) ou même de cadre de lecture. Enfin la dégénérescence des répétitions assure un degré de diversité supplémentaire.

4-3 la reproduction sexuée :

La reproduction sexuée du parasite chez l'anophèle constitue une étape obligatoire du cycle biologique du parasite et contribue à la diversité génétique des populations de *P. falciparum*. Les croisements expérimentaux effectués indiquent que des « crossing over » méiotiques ont lieu. Ceux-ci, conjugués à l'effet de la ségrégation aléatoire des chromosomes, permettent un réassortiment des combinaisons d'allèles et l'émergence de nouveaux génotypes. Par exemple, des recombinaisons intragéniques sont à l'origine de la diversification allélique de MSP1. Il a été montré, à l'aide d'anticorps monoclonaux, que ces recombinaisons aboutissent à un réassortiment des épitopes de ces allèles hybrides [17].

4-4 Effet de l'haploïdie :

Le fait que le parasite soit sous forme haploïde (et particulièrement chez son hôte intermédiaire que l'on peut considérer comme une niche écologique aux caractéristiques variables et où l'expression de sélection est extrêmement importante) permet l'expression rapide, voire immédiate, de nouveaux phénotypes, générés par l'un des mécanismes décrits ci-dessus et l'émergence rapide de nouvelles populations mieux adaptées à l'environnement [17].

4-5 la variation antigéniques :

La forte pression de sélection exercée par l'immunité diversifiée de l'hôte, a contraint le parasite à une meilleure adaptabilité (au sens de meilleur potentiel d'adaptation) et a sélectionné la mise en place d'un processus de variation phénotypique programmée : la variation antigénique. Celle-ci affecte la membrane de l'érythrocyte infecté.

L'antigène variant de *P.falciparum* est une adhésine impliquée dans la séquestration des érythrocytes parasités dans les capillaires profonds : PfEMP1 [17]. La variation antigénique chez *P.falciparum* a trois fonctions : une fonction d'échappement au système immunitaire, une fonction d'immunorégulation et une fonction d'adaptation aux récepteurs endothéliaux de l'hôte.

4-6 Les formes cliniques en rapport avec le polymorphisme génétique :

L'infection palustre produit toute une série de syndromes cliniques différents en fonction de la nature du parasite et des facteurs liés à l'hôte. En effet l'expression clinique peut aller de la forme asymptomatique (surtout en zone d'endémie) à des formes sévères, graves pouvant être mortelles. Au niveau du parasite il semble que certaines souches de *P.falciparum* sont plus virulentes que d'autres. Le neuropaludisme consécutif à l'adhérence des hématies parasitées à l'endothélium des capillaires cérébraux semble particulièrement spécifique de certaines souches. Ces souches feraient exprimer à la surface des hématies parasitées des néoantigènes (principalement des molécules PfEMP et KAHRP) dont de multiples récepteurs sont présents sur les cellules endothéliales (BERENDT et al ,1989) [17]. L'énorme diversité des isolats de parasites, dans leur capacité à la cytoadhérence est retrouvée dans plusieurs études (BERENDT et al ,1989) [46]. Egalement l'existence d'une diversité des souches basée sur le polymorphisme au niveau de certains marqueurs de surface du parasite démontré par plusieurs auteurs [1]. Ces variations ainsi décrites présentent sans doute une conséquence dans l'interaction

entre le parasite et l'hôte. Les facteurs liés à l'hôte pourraient être par exemple influencés. En effet, une extrême diversité des souches plasmodiales expliquerait l'acquisition d'une immunité faible par les habitants des zones d'endémie et la perte de prémunition chez les sujets immuns quand ils se déplacent d'une région à une autre (CONWAY et al, 1992) **[46]**.

METHODOLOGIE

IV-METHODOLOGIE :

1- Cadre et lieu d'étude:

L'étude a été réalisée dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré situé dans le district de Bamako ; capitale administrative et économique de la république du Mali.

Traversée par le fleuve Niger, caractérisée par une diversité ethnique, cette capitale connaît une saison sèche longue de 7 mois, de novembre à mai, et une saison pluvieuse courte de 5 mois, de juin à octobre (période de haute transmission).

Composée de 6 communes qui disposent chacune d'au moins un C.S.Ref.; une P.M.I.(Protection Maternelle et Infantile); d'un C.S.COM; de cabinets médicaux et cliniques privés; elle abrite également les 2 hôpitaux nationaux du pays dont le CHU Gabriel Toure et l'hôpital du Point G.

Le CHU Gabriel Touré est situé en plein centre de la ville et héberge en son sein le service de pédiatrie qui est la seule structure spécialisée de dernière référence dans la prise en charge des enfants souffrant d'affection grave y compris le paludisme grave et compliqué. Ce service comprend deux bâtiments principaux contigus d'un étage chacun. Il existe à proximité des aménagements pour des commodités de séjour: hangar pour la cuisine, lavoir, toilette publique, jardin public avec bancs.

A- la capacité et l'équipement de la pédiatrie :

Ce service comprend 2 bâtiments principaux:

1 – Le service de la pédiatrie A:

Il est logé à l'étage des deux bâtiments et destiné à l'hospitalisation des enfants âgés de 5 à 15 ans.

Il comprend 9 grandes salles dont chacune dispose de 4 lits d'hospitalisation et 2 petites salles climatisées disposant chacune d'un lit d'hospitalisation.

-Une salle de perfusion.

-Une salle servant de dortoir pour les mamans dont les enfants sont hospitalisés dans l'unité de réanimation pédiatrique et de néonatalogie.

- **L'unité de réanimation pédiatrique et de néonatalogie** divisée en 4 salles d'hospitalisation : 1 salle comportant 6 lits réservée aux grands enfants dont l'état impose une surveillance régulière, 2 salles pour les nouveau-nés, et nourrissons comportant 8 grands berceaux, 8 petits berceaux, 1 salle pour les prématurés et les petits poids de naissances comportant 7 petits berceaux, 7 couveuses non fonctionnelles.

2 – Le service de pédiatrie B: occupe le rez-de-chaussée des 2 bâtiments et destiné à l'hospitalisation des enfants de 2 mois à 4 ans.

Il comprend 10 grandes salles dont chacune dispose de 4 lits ; 6 salles individuelles climatisées.

-Une salle de perfusion.

➤ L'unité de consultation externe avec:

Un service d'accueil, une salle d'attente, quatre salles de consultation, un mini laboratoire de recherche parasitologie équipé par le D.E.A.P (Département d'Epidémiologie des Affections

Parasitaires) et une salle de recherche bactériologique équipée par le C.V.D- Mali.

B- Le personnel de la pédiatrie:

•Le personnel de la pédiatrie

Il est constitué de :

- 1 professeur de pédiatrie chef de service
- 1 maître de conférence de pédiatrie chef de service
- 1 Maître assistant
- 1 Assistant chef de clinique
- 3 médecins pédiatres
- 2 médecins généralistes
- 27 médecins en cours de spécialisation
- 18 techniciens de santé
- 9 techniciens supérieurs de santé
- 12 aides soignantes
- 4 manœuvres

A ceux- ci, s'ajoutent les élèves des écoles socio sanitaires et les étudiants de la F.M.P.OS de différentes années faisant leur stage.

•Les activités du service

Elles sont constituées par :

- La formation théorique et pratique des médecins en spécialisation, des étudiants en médecine et des élèves des écoles socio- sanitaires.
- La prise en charge des enfants de 0 à 15 ans.
- La recherche : Elle est assurée par :

D.E.AP (Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires)

Ce département mène des études génétiques portant sur les facteurs (facteurs liés à l'hôte) aggravant le paludisme et des essais cliniques pour améliorer la prise en charge des formes graves de l'infection à *plasmodium falciparum* chez l'enfant.

CVD Mali :(Center for Vaccine Development)

Il a un site Sentinelle à l'hôpital Gabriel Touré dont les activités sont menées au niveau du Laboratoire et de la pédiatrie de cet établissement.

Ce projet conduit des recherches pour déterminer l'ampleur des maladies bactériennes invasives de l'enfant dans le district de Bamako et par extension développer des vaccins efficaces.

DISTRICT DE BAMAKO

LOCALISATION DE L'HÔPITAL GABRIEL TOURE

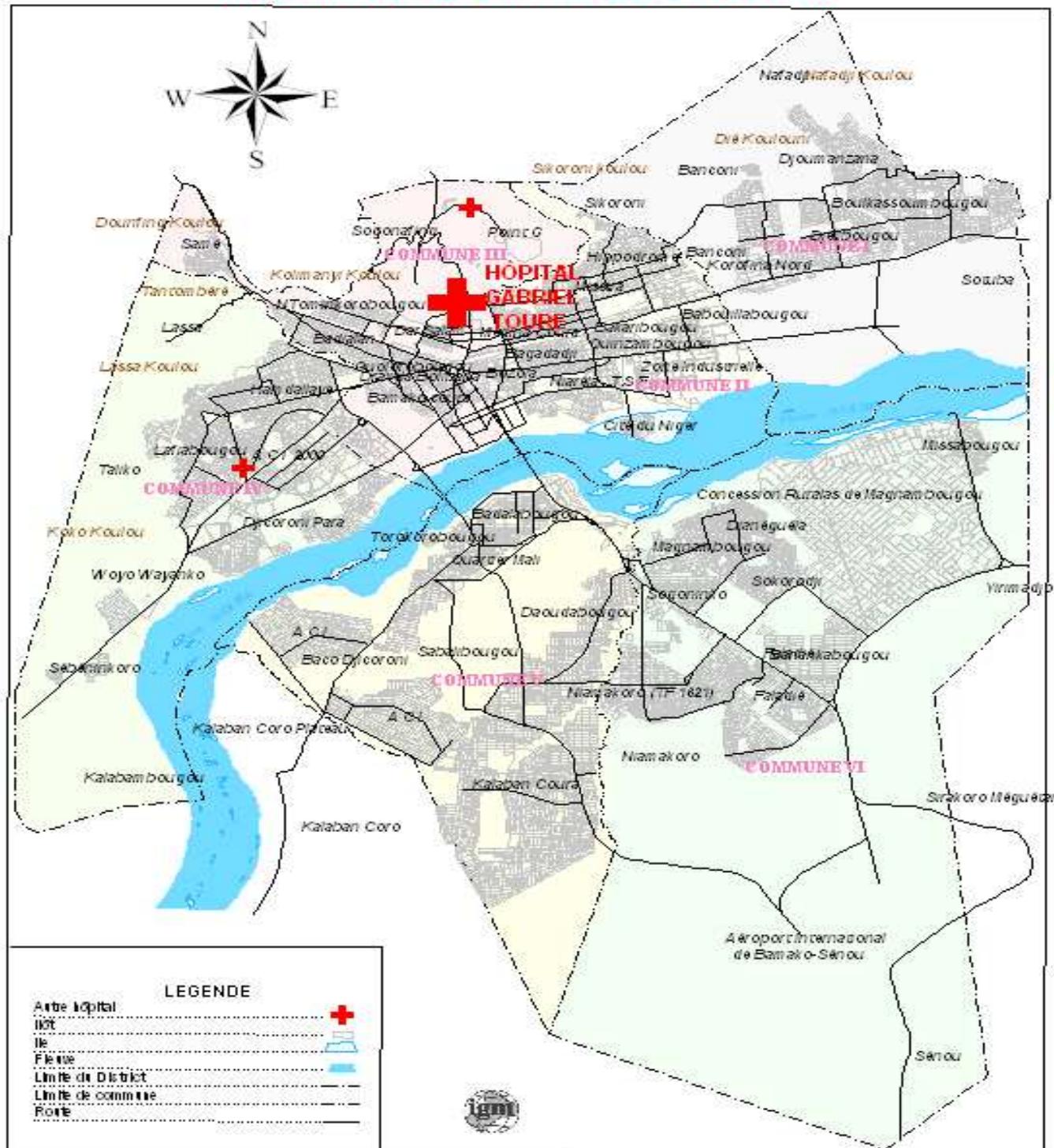


Figure 1: Carte de base du district de Bamako

Source : Institut géographique du Mali.

2- Type d'étude:

Il s'agit d'une étude prospective.

3- Période d'étude:

L'étude a été menée sur une période de 12 mois allant de Janvier à Décembre 2006.

4- Taille de l'échantillon :

Il s'agissait d'un recrutement systématique de tous les enfants admis dans un tableau d'hyperthermie avec ou sans suspicion d'infections sévères quel que soit l'étiologie durant la période d'étude.

5- Définition des cas :

- Coma profond
- Convulsions répétées au moins deux convulsions suivi d'un état post critique.
- Anémie sévère avec un taux d'hémoglobine < 5 g par dl.
- Détresse respiratoire
- Hyperthermie égale ou supérieure à 39°C.
- Suspicion d'infections sévères avec ou sans fièvre.

6- Critères d'inclusion :

- Enfant de 0 à 15 ans révolus.
- Avoir le consentement éclairé des parents ou des agents responsables de la garde de l'enfant.

Tout enfant répondant à la définition des cas ci dessus définie.

7-Critères de non inclusion :

Tout enfant ne répondant pas à la définition des cas.

Refus des parents.

8- Variables mesurées:

8.1 Evaluation clinique :

1-1 Données sociodémographiques : le sexe, l'âge, la résidence, les antécédents familiaux.

1-2 Données de l'examen physique : température, le poids, le type de convulsion, la pâleur, l'état général.

8.2-Evaluation biologique : Parasitémie

Elle a été évaluée à l'aide de la goutte épaisse.

9- Déroulement de l'étude :

Nous avons effectué chez tous les enfants inclus, une goutte épaisse.

Quant à la PCR, elle a été réalisée sur 60 prélèvements. Les deux techniques ont été réalisées à partir d'un seul prélèvement.

a- La Goutte épaisse:

Elle a été réalisée chez tous nos patients à l'admission.

► Matériels de goutte épaisse:

* Boîte OMS pour la collecte des lames.

* Eau distillée.

* Solution de Giemsa.

** Marqueur indélébile.

* Gants en polyvinyle.

* Des lames neuves.

* Coton hydrophile.

* Alcool

- * Papier buvard.
- * Des vaccinostyles.
- * Un microscope binoculaire (marque Olympus).
- * Huile à immersion.
- * Chronomètre.
- * Un râtelier.
- * Bac de coloration.
- * Un séchoir électrique marque <<Soft>>.
- * Un bic.

Procédure :

❖ Réalisation:

A partir de la goutte de sang déposée au centre de la lame porte-objet portant déjà le numéro d'inclusion du malade 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 5 % (diluée avec de l'eau distillée) pendant 10 minutes puis rincée et séchée au séchoir.

❖ Lecture de la lame:

La lame a été immédiatement examinée au microscope après séchage. Nous avons évalué la parasitémie par comptage des parasites sur 300 leucocytes. Le comptage commençait dès l'observation du premier parasite dans le champ visionné en même temps on comptait le nombre de leucocytes et le comptage finissait quand on atteignait 300 leucocytes. La charge parasitaire était exprimée en nombre de parasites par millimètre cube de sang sur la

base de 7.500 leucocytes comme moyenne leucocytaire par millimètre cube de sang [56].

Exemple: Soit N la parasitémie par mm³ de sang, A le nombre de parasites comptés et B le nombre de leucocytes correspondant (300)

La parasitémie N est = $A \times 7500 / 300$; autrement dit $A \times 25$.

b- La Réaction de Polymérisation en Chaîne : PCR

Elle a été réalisée sur les lames de goutte épaisse déjà fait à l'admission dans le Labo de Drug-resistance du MRTC/DEAP.

b-1 Extraction de l'ADN :

♣ Principe

Il consiste à extraire l'ADN du *P.falciparum* à partir des lames de la goutte épaisse faite à l'admission des patients.

♣ Matériel

Le matériel utilisé pour extraire de l'ADN de la lame comprenait: Les lames de goutte épaisse, lames neuves; gant stériles, micropipette de 200 et 1000 ul, embout de 200 et 1000 ul, tubes de 500 ul, tube de 1,5 ml, plaque chauffante, agitateur, papier hygiénique, méthanol, réactif A, réactif B, chloroforme, Perchlorate de Sodium, Résine, l'Ethanol frais, eau stérile, marqueurs indélébiles à bout fin, minuterie, Centrifugeur, portoir, congélateur à -20°C, Becher, poubelle.

♣ Contrôle qualité :

Respecter rigoureusement le protocole d'extraction et tester le solvant d'extraction (eau) comme un témoins négatif au cours de la PCR

d'essai. Contrôler la température en sorte que les aérosols ne passent d'un tube à l'autre entraînant une intercontamination.

♣ **Mode opératoire :**

- ◆ Porte des gants stériles
- ◆ Identifier les tubes de 500 ul conformément aux numéros des lames de GE à traiter.
- ◆ Etape1 Gratter la lame de GE à l'aide d'une nouvelle lame (les lames ordinaires) pour chaque échantillon de telle sorte que tout le prélèvement étant sur la lame de GE soit dans le tube correspondant.
- ◆ Etape2 : Ajouter 300ul du réactif A dans chaque tube contenant le prélèvement de GE.
- ◆ Etape3 : agiter le mélange pendant 5mn.
- ◆ Etape4 : Mettre les tubes sur vortex Génie (agitateur) pendant 5 minutes
- ◆ Etape 5 : Centrifuger les tubes à 3000rpm pendant 15minutes
- ◆ Etape6 : Verser les solutions des tubes
- ◆ Etape 7 : Ajouter 350ul du réactif B (SDS) puis mélanger
- ◆ Etape 8 : Mettre le mélange sur plaque chauffante à 37° pendant 20mn
- ◆ Etape 9 : Mettre sur vortex génie pendant 2 minutes
- ◆ Etape10 : Ajouter 100 ul du Perchlorate de Sodium puis agiter les tubes
- ◆ Etape11 : Mettre les tubes sur plaque chauffante à une température de 65° pendant 20mn
- ◆ Etape12 : Ajouter 600 ul de Chloroforme et mélanger
- ◆ Etape13 : Centrifuger à 2000 rpm pendant 2mn

- ◆ Etape14 : Si la surface est claire ajouter 150 ul de Résine au mélange et centrifuger 2000 rpm pendant 2mn ; transférer dans de nouveaux tubes la partie superficielle. Si la surface n'est pas claire reprenez l'étape 12 et 13.
- ◆ Etape15 : Centrifuger au maximum pendant 5 secondes
- ◆ Etape16 : Mettre le mélange dans de nouveaux tubes puis jeter les anciens
- ◆ Etape17 : Ajouter 200ul de l'éthanol frais et agiter avec force pendant 15 minutes.
- ◆ Etape18 : Centrifuger au maximum rpm pendant 10minutes.
- ◆ Etape19 : Enlever de l'éthanol
- ◆ Etape20 : Ajouter 450ul de l'éthanol 70% frais et mettre sur vortex pendant 5 secondes
- ◆ Etape21 : Centrifuger au maximum rpm pendant 1mn puis enlever les mélanges des tubes ensuite centrifuger les tubes secs pendant 5 secondes
- ◆ Etape22 : Laisser les tubes secs à l'air libre pendant 20mn
- ◆ Etape23 : Ajouter 200ul d'eau distillée et mettre les tubes à 4°C dans le réfrigérateur pendant 12 heures puis agiter les tubes sur vortex génie pendant 5minutes
- ◆ Etape24 : Garder les tubes contenant de l'ADN au réfrigérateur à -20°.

b-2 Principe général de la PCR :

Le principe de cette technique moléculaire est d'utiliser de manière répétitive l'une des propriétés de l'ADN polymérase, celle de pouvoir synthétiser un brin complémentaire d'ADN à partir d'une amorce. Les éléments de la PCR sont essentiellement l'ADN, 2 amorces (une sens et une anti-sens), une enzyme (la taq polymérase) et les 4 nucléotides : dGTP, dATP, d TTP, dCTP. La réaction correspond à la succession d'un certain nombre de cycles comportant chacun 3 étapes :

- ◆ Une dissociation (dénaturation à l'aide de la chaleur),
- ◆ Une association (hybridation grâce à un abaissement de la température),
- ◆ Une élongation (extension à l'aide de la taq polymérase).

Les produits d'amplifications sont ensuite soumis à une électrophorèse sur gel d'agarose contenant le bromure d'Ethidium.

b-3 Avantage et inconvénients de la PCR :

♣ Avantages :

Possibilité de déterminer les infections multiples chez *Plasmodium falciparum*.

-Possibilité de faire un diagnostic beaucoup plus précoce de la résistance ;

-Pas de problème de disponibilité des patients, contrairement aux études d'efficacité *in vivo*.

♣ Inconvénients:

-Nécessité d'un matériel lourd et d'un personnel qualifié ;

-Incapacité de déterminer les échecs thérapeutiques.

b-3 Etude du polymorphisme des gènes MSP1, MSP2 et le microsatellite Ca1 par PCR nichée.

b-3-1 principe :

Il s'agit de mesurer le degré de polymorphisme par PCR nichée des gènes codant pour **mSP1**, **mSP2** et le microsatellite **Ca1**.

Préalable

Porter des gants et une blouse pendant toute la durée de la procédure et nettoyer l'aire de travail ainsi que les pipettes avec de l'alcool à 70°C ou la Dnase.

b-3-2 première amplification :

- 1- Identifier les tubes de 200 ou 500 µl conformément aux numéros des lames à traiter
- 2- Préparer le Master MIX dans un tube 1,5ml en fonction du nombre d'échantillons à traiter par réaction selon les tableaux 1 et 2
- 3- Repartir dans chaque tube identifié 24µl de Master MIX
- 4- Ajouter 1 µl d'ADN extrait au méthanol dans chaque tube correspondant
- 5- Centrifuger brièvement (pendant quelques secondes) les tubes
- 6- Placer les tubes bien fermés dans le Thermocycleur pour l'amplification avec le programme approprié
- 7- Faire l'électrophorèse sur gel d'agarose (1,5% pour mSP1 et 1,8% pour mSP2 2% pour Ca1) avant de passer à la deuxième amplification (cf. MON gel d'agarose).
- 8- Faire la photo du gel

9- Interpréter la photo (présence d'une ou de plusieurs bandes).

♣ **Amorces de première amplification :**

MSP1:

O1 : CACATGAAAGTTATCAAGAACTTGTC

O2 : GTACGTCTAATTCATTTGCACG

MSP2:

S3: GAAGGTAATTAACATTGTC

S2: GAGGGATGTTGCTGCTCCACAG

Microsatellite Ca1 :

Ca1-1L : GCTGTAAAACGTGAACAACAAA

Ca1-1R : CAATTCTGCTTCAGTTGGATT

b-3-3 préparation du MIX de la première amplification pour un volume final de 24ul :

Tableau I : composition du milieu réactionnel de la première amplification pour un volume de 24ul par Nested PCR (polymorphisme de MSP1, MSP2, Ca1) :

Réactifs	Concentration Initiale	Concentration finale	Volume (µL)
Buffer/MgCl ₂	5X/7,5 mM	1X/1,5 mM	5
DNTPs	10X/2 mM	1X/200µM	2.5
Amorces O1et O2	100X/10 µM	1X/100 nM	0.25
Taq Polymérase	5U/µL	0.025U	0.125
Eau pour PCR	-	-	16.125
Total			24

- ◆ *Repartir dans chaque tube identifié 24ul de MIX*
- ◆ *Ajouter dans chaque tube 1 µL de l'ADN extrait au méthanol*

Amorces de deuxième amplification :

MSP1: [500 pb]

N1 : GCAGTATTGACAGGTTATGG

N2 : GATTGAAAGGTATTTGAC

MSP2: [500 pb]

S1: GAGTATAAGGAGAAGTATG

S4: CTAGAACCATGCATATGTCC

NB : pb = paire base

Microsatellite Ca1 (264 pb) :

Ca1-L : ATTATGAACAATTCAGAC

Ca1-R : GTTGTTATAGCTAATGAG

b-3-5 Préparation du milieu réactionnel de la deuxième amplification pour un volume final de 25ul :

- ◆ Identifier les tubes de 200 ou 500ul de la deuxième amplification en reportant les numéros des produits de la première amplification.
- ◆ Préparer le MIX dans un tube en fonction du nombre d'échantillons à traiter par réaction selon le tableau suivant :

Tableau 2 : composition du milieu réactionnel de la deuxième amplification pour un volume de 24.5ul par la Nested PCR (polymorphisme msp1, msp2 et Ca1).

Réactifs	Concentration	Concentration	Volume
	Initiale	finale	(μ L)
Buffer/MgCl ₂	5X/17,5 mM	1X/3,5 mM	5
DNTPs	2 mM	200 μ M	2.5
Couple d'amorces N1N	10 μ M	100 nM	0.25
Taq Polymerase	5U/ μ L	0.05U	0.125
Eau pour PCR			16.625
Total			24.5

- ◆ Repartir dans chaque tube identifié 24,5ul de MIX
- ◆ Ajouter 0.5 μ L du produit PCR de la 1^{ère} amplification

**Programme de première et deuxième amplification du gène
MSP1**

<i>Etapas</i>	<i>Température Temps</i>	
Dénaturation initiale	94 °C	3 min
Dénaturation	94 °C	25s
Hybridation	50 °C	35 s
Elongation	68 °C	2 min 30 s
30 cycles		
Elongation finale	72 °C	3 min
Conservation	4 °C	∞

Programme de première amplification du gène MSP2

<i>Etapes</i>	Température	Temps
Dénaturation initiale	94 °C	3 min
Dénaturation	94 °C	25s
Hybridation	42°C	60 s
Elongation	65 °C	2 min
30 cycles		
Elongation finale	72 °C	3 min
Conservation	4 °C	∞

Programme de deuxième amplification du gène MSP2 :

<i>Étapes</i>	Température	Temps
Dénaturation initiale	94 °C	3 min
Dénaturation	94 °C	25s
Hybridation	50 °C	60 s
Elongation	70°C	2 min
30 cycles		
Elongation finale	72 °C	3 min
Conservation	4 °C	∞

Programme de première amplification du microsatellite Ca1 :

<i>Etapas</i>	Température	Temps
Dénaturation initiale	95 °C	5 min
Dénaturation	92 °C	30 s
Hybridation	45 °C	30 s
Elongation	65 °C	30 s
45 cycles go to 2		
Elongation finale	65 °C	5 min
Conservation	4 °C	∞

Programme de deuxième amplification du microsatellite Ca1 :

<i>Etapas</i>	Températures	Temps
Dénaturation initiale	95 °C	5 min
Dénaturation	92 °C	30 s
Hybridation	45 °C	30 s
Elongation	65 °C	30 s
20 cycles		
Elongation finale	65 °C	5 min
Conservation	4 °C	∞

Interprétation des résultats :

Etiqueter la photo et reporter les résultats dans un registre.

L'interprétation de la photographie du gel tient compte des conditions suivantes :

1. Conformité de la taille du produit de la deuxième amplification par rapport à celle attendue

Taille du produit de la deuxième amplification: (500 et 700pb pour msp1)

Taille du produit de la deuxième amplification : (500 et 700pb pour msp2)

Taille du produit de la deuxième amplification: (264pb pour Ca1)

- L'absence de bandes au niveau des contrôles négatifs.

Les échantillons présentant des bandes de même taille sont considérées comme identiques

Les échantillons présentant des bandes de taille différentes sont non identiques

Les échantillons présentant plusieurs bandes sont considérés comme mixtes.

3D7 et Hb3 sont les témoins positifs.

b-3-6 solution de migration :

Elle est constituée du TBE à une concentration de 0,5X, le colorant de migration est appelé « DYE » : le bleu de bromophenol (BB). Ce sont des colorants qui permettent de suivre la migration sur gel et de maintenir le produit de migration, assez longtemps dans les puits en augmentant leur poids moléculaire.

Gel de migration :

Il est fait à partir de 1.8g d'agarose dissous dans 100ml de TBE à 0,5X. La solution est ensuite chauffée dans un four micro-onde pendant 3 minutes, permettant ainsi la dissolution complète de l'agarose. Après chauffage, on y ajoute du Bromure d'Ethidium à la concentration de 0,3ug/ml (3ul), puis le gel est coulé dans un bac contenant des peignes. Au bout de 30 à 60 minutes, le gel est prêt à être utilisé pour la migration. Le Bromure d'Ethidium est un produit qui va s'intercaler entre les bases nucléotidiques et qui devient fluorescent à la lumière UV.

L'agarose utilisé est le marque ultraPURE™, GibcoBRL.

IX- Le support des données :

Les données ont été reportées sur une fiche d'enquête, saisies et analysées sur logiciel EPI Info version 6.04 du CDC d'Atlanta/OMS (Center for disease control and prévention). Les résultats avec un p inférieur à 0,05 ont été considérés comme significatifs.

RESULTATS

V-RESULTATS :

A -Résultats globaux :

Caractéristiques sociodémographiques :

Tableau I : Répartition des patients en fonction du sexe :

Sexe	Effectif absolu	<i>Pourcentage</i>
Masculin	2404	55,4
Féminin	1933	44,6
Total	4337	100

Le sexe masculin a été prédominant avec 55,4% soit un sexe ratio de 1,24.

Tableau II: Répartition des patients en fonction du résultat de la goutte épaisse.

GE	Effectif absolu	<i>Pourcentage</i>
Positive	546	12,6
Négative	3791	87,4
Total	4337	100

Le paludisme occupait 12,6% des infections sévères.

Tableau III : la fréquence du paludisme par rapport à la tranche d'âge.

GE Classe d'âge	Paludisme		Autres affections		Total
	Effectif	%	Effectif	%	
0-12 mois	105	19,2	2110	55,7	2125
13-36 mois	242	44,3	1342	35,4	1584
37-60 mois	85	15,7	125	3,3	210
> 60 mois	114	20,9	214	5,6	328
Total	546	100	3791	100	4337

Les enfants de 13-36 mois ont été le plus fréquemment atteint de paludisme soit **44,3%** au cours d'une année d'observation.

Tableau IV: Répartition des patients en fonction de la résidence:

Commune	Effectif absolu	Pourcentage
Hors Bamako	621	14,3
Commune I	816	18,8
Commune II	544	12,5
Commune III	295	6,8
Commune IV	557	12,8
Commune V	730	16,8
Commune VI	774	17,8
Total	4337	100

La plus grande proportion de nos patients résidait en commune I soit **18.8%** alors que la plus faible proportion a été observée en commune III soit **6,8%**.

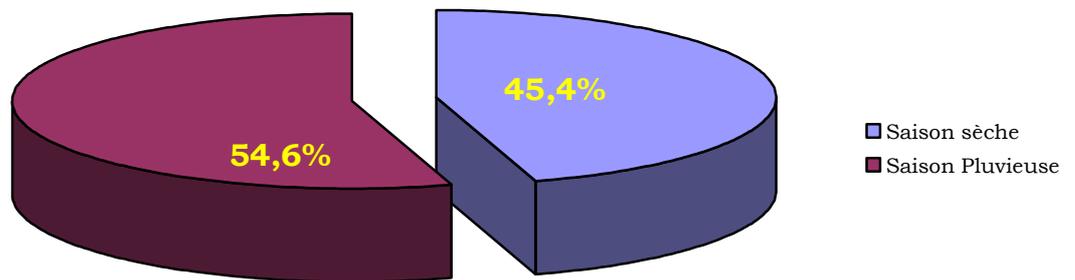
II- Les Paramètres cliniques à l'admission :

Tableau V : Répartition des patients en fonction de la température.

Classe température	Effectif absolu	Pourcentage
35,1 - 37,9	453	10,4
38 - 38,9	699	16,1
≥39	3185	73,4
Total	4337	100

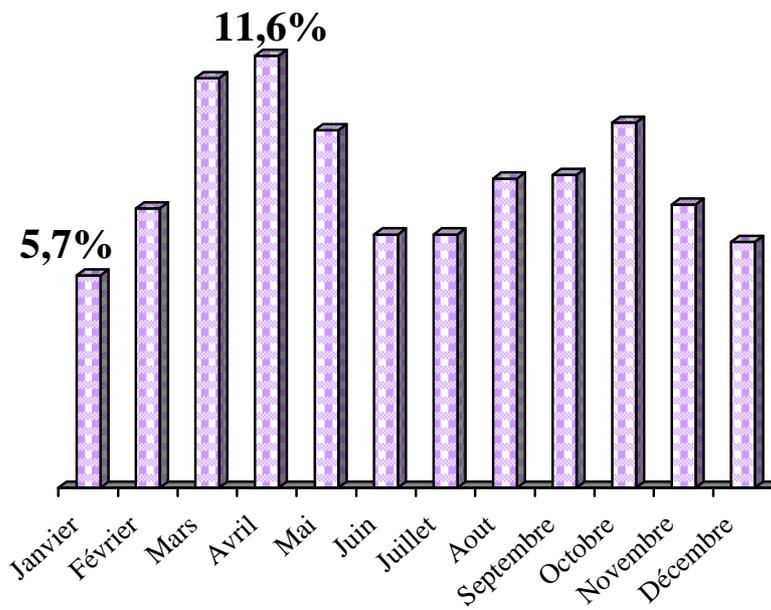
L'hyperthermie majeure a été prédominante avec 73.4%.

Figure I: Distribution des patients en fonction de la variation saisonnière.



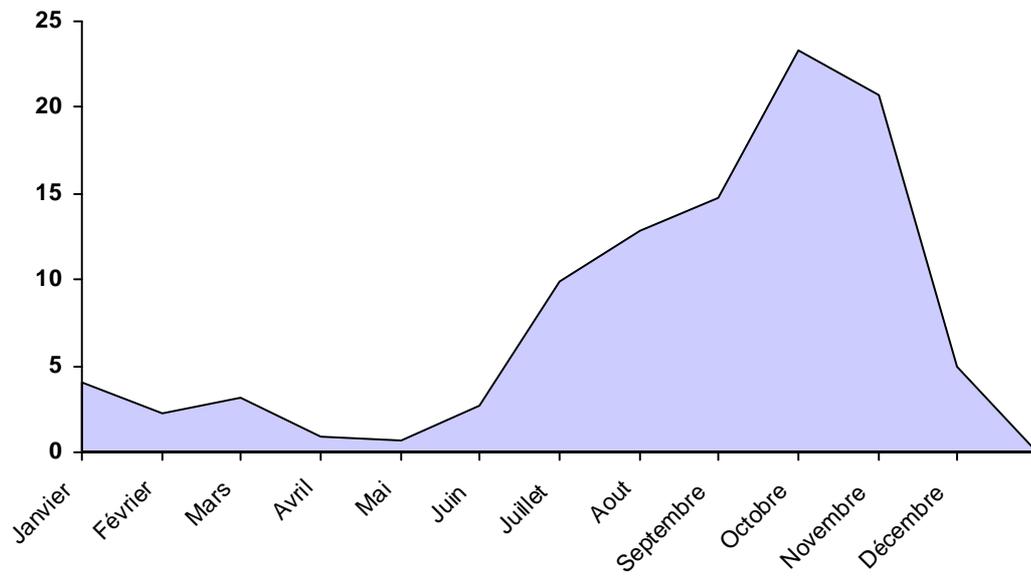
Le paludisme a été fréquemment observé en période des pluies soit 54,6%.

Figure II : Répartition des patients en fonction de la période d'admission.



La majorité de nos patients a été incluse en Avril soit 11.6%.

Figure III : Distribution des cas de paludisme selon la période d'admission.



La plus grande proportion des cas de paludisme a été observée en Octobre avec 23,3%.

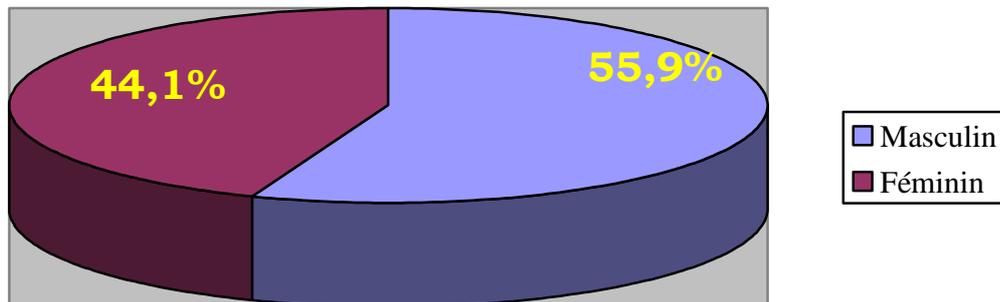
Tableau VII : Répartition en fonction des pathologies retrouvées après une confirmation biologique.

Pathologies	Effectif absolu	Pourcentage
Typhoïde	60	5.4
Infection urinaire	30	2.7
Méningite	322	29.2
Tuberculose	4	0.4
VIH/SIDA	139	12.6
Paludisme	546	49.6
TOTAL	1101	100

Le paludisme a été la pathologie la plus fréquente avec 49,6%.

B- Résultats des cas de paludisme confirmé:

FigureIV: Répartition des patients en fonction du sexe.



Le sexe masculin a prédominé avec 55,9%

TableauVIII: Répartition des patients en fonction de l'âge :

Tranche âge	Effectif absolu	Pourcentage
0-12 mois	105	19,2
13-36 mois	242	44,3
37-60 mois	85	15,6
> 60mois	114	20,9
Total	546	100

La fréquence des cas de paludisme a été élevée dans la tranche d'âge de 13-36 mois soit **44,3%**.

TableauIX: La fréquence du paludisme par rapport à la résidence.

Commune	Effectif absolu	Pourcentage
Hors Bamako	172	31.4
Commune I	74	13.6
Commune II	43	7.9
Commune III	17	3.1
Commune IV	51	9.1
Commune V	78	14.3
Commune VI	111	20.3
Total	546	100

Le paludisme a été fréquemment observé dans les localités hors Bamako $X^2= 232,3$ $P<10^{-7}$

Tableau X: Répartition des patients en fonction du portage gamétocytaire.

Gamétocytemie	Effectif absolu	Pourcentage
Présence de gamétoocyte	10	1.8
Absence de gamétoocyte	536	98.2
Total	546	100

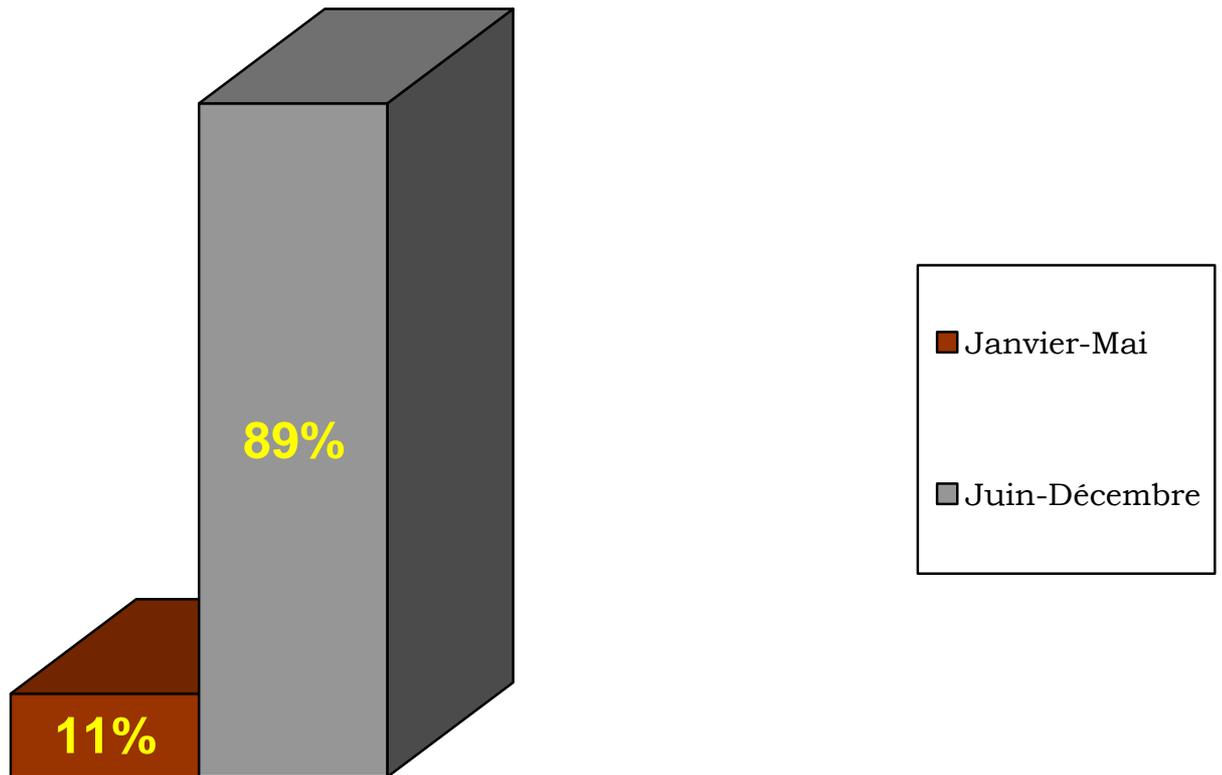
Nous avons observé une faible proportion de la gametocytemie chez nos patients (1.8%).

Tableau XI: Répartition des patients selon la température à l'admission.

Classe température	Effectif absolu	<i>Pourcentage</i>
35.1-37.9	37	6.8
38-38.9	75	13.7
≥39	434	79.5
Total	546	100

La plus grande majorité de nos patients avait une température égale ou supérieure à 39°C soit 79,5%.

Figure V : Répartition des patients selon la période de transmission.



Le paludisme a été fréquemment observé pendant la période de transmission de juin à décembre ; $P=10^{-6}$ $X^2 = 210,08$.

Tableau XII : Répartition des patients selon le phénotype clinique.

Phénotype	Effectif absolu	Pourcentage
Neurologique	302	55,3
Neurologique + anémie sévère	109	20
Anémie sévère	83	15,2
Palu non compliqué	52	9,5
Total	546	100

Le neuropaludisme a été le phénotype majeur observé soit 55.3% suivi de la forme mixte avec 20%.

Tableau XIII: Répartition des patients en fonction de la parasitémie.

Classe parasitémie	Effectif absolu	Pourcentage
25-2475	90	16,5
2476-10000	122	22,3
>10000	334	61,2
Total	546	100

La parasitémie supérieure à 10.000 trophozoites/mm³ a été majoritaire soit 61.2%

Tableau XIV : classe parasitaire par rapport à la Température:

Température parasitémie	35.1- 37.9		38- 38.9		39- 42.4		Total
	<i>Effectif</i>	%	<i>Effectif</i>	%	<i>Effectif</i>	%	
25-2475	12	32.4	13	17.3	65	15	90
2476-10000	6	16.2	18	24	98	22.6	122
>10000	19	51.4	44	58.7	271	62.4	334
Total	37	100	75	100	434	100	54

L'hyperparasitémie semble être plus fréquemment observée chez les patients admis dans un tableau d'hyperthermie P= 0.09 X²=7.84

Tableau XV : Relation entre l'âge et la température :

Température Age	35,1- 37,9		38 - 38,9		39 - 42,4		Total
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
0-12 mois	4	10,8	22	29,3	79	18,2	105
13-36 mois	18	48,7	26	34,7	198	45,6	242
37-60 mois	2	5,4	9	12	74	17,1	145
>60 mois	13	35,1	18	24	83	19,1	114
Total	37	100	75	100	434	100	546

La tranche d'âge de 13 à 36 mois était la plus touchée par la fièvre ; la différence est statistiquement significative $X^2=15,75$, $p=0.01$

Tableau XVI: Relation entre l'âge et la classe parasitaire.

Parasitémie	25-2475		2476-10000		>10000		<i>Total</i>
Age	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%	
0-12 mois	16	17,7	26	21,3	63	18,8	105
13-36 mois	37	41,1	59	48,4	146	43,7	242
37-60mois	14	15,6	13	10,7	58	17,4	85
> 60 mois	23	25,6	24	19,6	67	20,1	114
Total	90		122		334		546

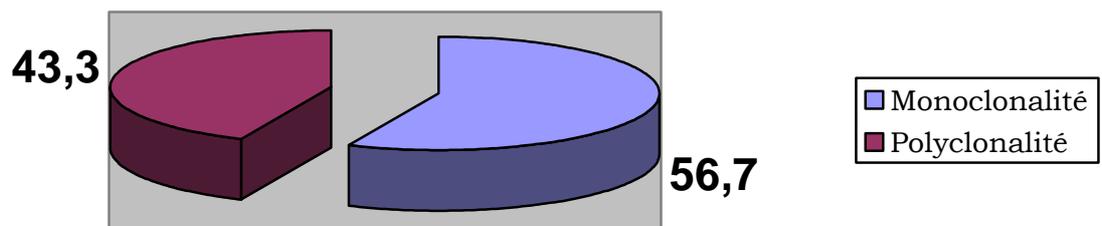
La classe d'âge de 13-36 mois semblait être majoritaire quelque soit la classe parasitaire. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre la tranche d'âge et la classe parasitaire

$$X^2=6.18 \text{ p}=0.18$$

.

C- Polymorphisme parasitaire :

Figure VI: La distribution de la clonalité de l'échantillon étudié.



La monoclonalité a été prédominante parmi les souches parasitaires étudiées soit **56,7%**.

Tableau XVII : clonalité par rapport à la résidence

Clonalité Commune	Monoclonale		Poly clonale		Total
	Effectif	%	Effectif	%	
Hors Bamako	8	23, 5	6	23, 1	14
Commune I	5	14,7	3	11, 5	8
Commune II	4	11,7	1	3, 8	5
Commune III	0	0	1	3, 8	1
Commune IV	3	8, 8	2	7, 7	5
Commune V	6	17, 6	7	26, 9	13
Commune VI	8	23, 5	6	23, 1	14
Total	34	100	26	100	60

La polyclonalité semblait prédominer en commune V et la monoclonalité dans la commune VI et les environnants de Bamako
p=0.88

Tableau XVIII: Clonalité par rapport au phénotype clinique.

Clonalité Phénotype	Monoclonale		Polyclonale		Total
	Effectif	%	Effectif	%	
Neurologique	22	61	14	39	36
Anémie sévère	7	87,5	1	12,5	8
Neurologique+ anémie sévère	1	25	3	75	4
Paludisme non compliqué	4	33	8	67	12
Total	34		26		60

$$X^2=7,68 \text{ p}=0.05$$

Les phénotypes neurologique et anémique sont majoritairement monoclonaux (61% et 87.5%) comparés à la forme mixte et le paludisme non compliqué où on a observé une polyclonalité (75% et 67%).

Tableau XIX : clonalité par rapport à la température

Clonalité Température	Monoclonale		Polyclonale		<i>Total</i>
	Effectif	%	Effectif	%	
35.1-37.8	5	14.7	2	7.7	7
38-38.9	4	11.8	19	73.3	23
39-42.4	25	73.5	5	19.2	30
Total	34	100	26	100	60

La monoclonalité a été plus observée chez les patients avec hyperthermie comparée à ceux ayant une faible température.

$X^2 = 23.76$ $p < 10^{-7}$.

Tableau XX: Clonalité par rapport au sexe :

Clonalité Sexe	Monoclonale		Polyclonale		Total
	Effectifs	%	Effectifs	%	
Masculin	16	47.1	16	61.5	32
Féminin	18	52.9	10	38.5	28
Total	34	100	26	100	60

$$X^2 = 1.24 \quad p = 0,26$$

Le sexe n'a pas d'influence sur le polymorphisme parasitaire.

Tableau XXI : Clonalité par rapport à la classe de parasitémie:

Clonalité Classe parasitémie	Monoclonale		Polyclonale		<i>Total</i>
	Effectif	%	Effectif	%	
0-2475tf/mm ³	12	35.3	8	26.9	20
2476-10000tf/mm ³	13	38.2	7	26.9	20
>10000tf/mm ³	9	26.5	11	42.3	20
Total	34	100	26	100	60

$$X^2 = 1.72 \quad p = 0,42$$

L'Hyperparasitémie semblait être plus fréquente dans les souches parasitaires polyclonales par rapport aux souches monoclonales.

Tableau XXII: Polymorphisme selon les marqueurs utilisés.

Marqueurs	Polymorphisme		N
	Effectif absolu	Pourcentage	
<i>Msp1</i>	19	65,5	29
<i>Msp2</i>	8	29	28
<i>Ca1</i>	3	12,5	24

Le marqueur *msp1* s'exprimait plus par rapport aux autres soit 65,5%.

Tableau XXIII Répartition selon le nombre moyen de clone par tranche d'âge pour chaque marqueur.

Marqueurs	<i>Msp1</i>	<i>Msp2</i>	<i>Ca1</i>
Tranche âge			
0-12mois	1,75	1,16	1
13-36 mois	1,5	1,27	1,18
37-60 mois	1,75	1,14	1
> 60 mois	2	1,2	1,25
P	0,4	0,9	0,7

Le nombre moyen de clone était comparable quelque soit la tranche d'âge.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

VI COMMENTAIRES ET DISCUSSION :

Afin de déterminer la place du paludisme dans les hospitalisations fébriles dans le service de pédiatrie et d'étudier le polymorphisme de l'infection parasitaire, nous avons mené cette étude sur une période d'une année soit de janvier à Décembre 2006. La négativité de la goutte épaisse pose souvent un problème diagnostique et de prise en charge incitant donc les médecins à entreprendre un protocole à deux visées antibactérienne et antipaludéenne.

L'étude a été réalisée dans le service de pédiatrie du centre Hospitalier universitaire Gabriel TOURE. Ce service est 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. De surcroît, elle est 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 quelque soit la durée du séjour.

La population d'étude comprenait les enfants de 0 à 15 ans admis dans un état fébrile et ou une suspicion d'infections sévères. Cette tranche d'âge a été choisie car elle correspondait d'une part à la population touchée par le paludisme grave et compliqué en zone d'endémie palustre et d'autre part ; elle constitue la majorité de la population consultante dans le service de pédiatrie du CHU-Gabriel Touré

Durant cette étude, nous avons observé 546 cas de paludisme (paludisme simple, paludisme grave) sur 4337 patients admis dans un tableau d'Hyperthermie avec ou sans suspicion de pathologies sévères, soit une fréquence globale de 12.6%. La plus grande proportion de nos patients avait une température comprise entre 38-42,4°C soit une fréquence de 93,2% (509/546).

Quant au polymorphisme, il a été réalisé sur 60 échantillons avec une polyclonalité de 43,3% et une monoclonalité de 56,7%. Cette fréquence est probablement sous estimée du fait d'une restriction dans l'inclusion.

Le paludisme a occupé 12,6% des hospitalisations pédiatriques pour pathologies sévères avec ou sans fièvre ; et 11,7% des hospitalisations fébriles. Nos résultats sont comparables à ceux de :

Dembélé G. qui avait trouvé 15,6% en 1990 et **Sall H. A [57]** 9,4%. Ces discordances sont dues aux différences de méthodologies relaissées.

La fréquence du paludisme a été plus élevée en Octobre soit 23,3%. Nous avons observé une forte fréquence de juin à décembre soit 89%. Nos résultats sont comparables à ceux de Poudiougou **[16]** qui a montré que la forte fréquence du paludisme cérébral était observée au mois d'octobre à Bamako. Egalement nos résultats concordent avec ceux de Keïta **[21]** et Niambélé **[21]** qui observèrent aussi le pic des formes graves et compliquées aux mois d'octobre. Cette fréquence 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 fréquence du paludisme grave et compliqué coïncide avec la saison des pluies. La perte de l'immunité consécutive à une faible exposition à l'infection palustre pendant la saison sèche ne peut à elle seule expliquer cette augmentation de l'incidence du paludisme grave et compliqué. **[53]** ; cependant d'autres hypothèses ont été émises notamment:

◇ L'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.

Notre échantillon a été dominé par les garçons qui représentaient 55,4% soit un sexe ratio de 1,24. Des taux comparables aux nôtres ont été auparavant observés par Keïta et Niambélé qui trouvaient respectivement 53,3% et 55%

[21,52] dans le même service. A Ouagadougou, le même constat a été fait par Sanou qui observait 55,2% **[46]**. Certaines études rapportent même une prédominance masculine au cours du paludisme grave chez les adultes **[47,48]**.

Dans notre échantillon l'âge moyen a été 22,18 ±29,5 mois.

Les enfants de moins de cinq ans ont été les plus fréquemment touchés par le paludisme soit 72,5%. Cette prédominance était aussi observée dans la plupart des études effectuées sur le paludisme grave et compliqué dont celle de Diawara [12] qui rapporte un taux de 72,2% chez les enfants de moins de 4 ans. Dans l'étude de Dembélé [54], les enfants de 2 ans à 5 ans représentaient 45,5%. Keïta [21] et Niambélé [52] 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.* [56] 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.

Le paludisme a été plus fréquemment observé hors Bamako soit 31,4%. Ce résultat est similaire à celui de SALL H. A. qui observait que la grande majorité des patients résidaient aux environnants de Bamako soit 19,5% en 2004. La même observation a été faite par Dembélé G. soit 42,3%. Cette fréquence élevée dans les environnements de Bamako peut s'expliquer par situation géographique, les conditions d'hygiène, le comportement de la population face à la maladie.

Le phénotype clinique le plus fréquemment rencontré a été la forme neurologique soit 55,3%. Le même constat a été fait par Poudiougou dans le même service et Tall F. à Bobo-Dioulasso qui observaient respectivement 66,4%. [53] et 60,26%.

Le paludisme (49,6%) a été la première cause d'infection sévère suivi de la méningite soit 29.2%. Nos résultats sont similaires à ceux de: Coulibaly B. [58] soit 32,72% pour le paludisme et la deuxième cause la méningite soit 9,42% dans le service de pédiatrie de l'hôpital Gabriel Touré ; Daffée H. [59] a trouvé 70,5% de cas de paludisme et la deuxième cause d'infection a été la diarrhée aigue soit 5,86 à l'hôpital Nianankoro Fomba de Ségou en 2006.

Dans notre étude, pour réaliser la PCR nous avons utilisé trois gènes (*m*sp1, *m*sp2, *ca*1) en vue de déterminer le polymorphisme de l'infection à *P. falciparum*.

Sur l'ensemble de notre échantillon, nous avons observé une monoclonalité de 56,7% et une polyclonalité de 43,3%. Les souches observées dans le phénotype neurologiques et anémiques ont été majoritairement monoclonales par rapport à l'accès simple ou elles ont été le plus souvent polyclonales. Cette observation pourrait s'expliquer par l'interaction entre le polymorphisme parasitaire et la capacité du patient à contrôler l'infection palustre [Gupta et al.1994]. La monoclonalité a prédominé chez les patients ayant une température $\geq 39^{\circ}\text{C}$ alors que la polyclonalité a été fréquente chez les cas ayant une température entre 38° - 38.9°C , la différence était statistiquement significative $p=0.000007$ $X^2 =23.76$. La plus part des épisodes de fièvre semble être associée à une éventuelle parasitémie qui pourrait résulter de l'expansion d'un seul génotype ou même de quelques génotypes de parasites ; la fièvre elle-même peut susciter un effet antiparasitaire (Kwiatkowski, 1991).

La polyclonalité a été prédominante pour les parasitémies ≥ 10000 tf/mm³ et la monoclonalité pour les parasitémies < 10000 tf/mm³. Nos résultats sont contraire à celui de : **AMED W.** ; KOITA [20] ; **CONWAY DJ [54]** qui ont observé un faible polymorphisme chez les patients ayant de fortes parasitémies. Cette discordance peut s'expliquer par l'effet de taille d'échantillon.

Le nombre moyen de clone par tranche d'âge a varié entre 1 et 2 nos résultats sont comparable à ceux de **CHRISTELLE N. N. [46]**, dont le nombre moyen de clone a varié entre 1,08 et 1,48 pour l'étude de Bancoumana et entre 1 et 1,80 pour l'étude de Libreville.

Les marqueurs ont présenté un polymorphisme à 65,5% pour **msp1** ; 29% pour **msp2** ; 12,5% pour **ca1**. Nous avons remarqué un large polymorphisme pour **msp1** ; **CRISTELLE N. N.** en 2007 trouva une large distribution de msp2 soit 41,5%, 19,4% pour **msp1**, 12,4% pour **Ca1** dans l'étude faite à Bancoumana (au Mali) et 22, 7% pour msp1 ; 48% pour **msp2** ; 4,5% pour **Ca1** dans l'étude fait à Libreville. Cette discordance peut s'expliquer par l'effet de taille d'échantillon. Ces taux sont nettement inférieurs aux taux observés par Snounou G, Zhu X en Tanzanie qui observait une proportion de **msp2** à 76%, Issouf S et Djikou S. à Cotonou trouvèrent 57% à 70%. Cette différence peut s'expliquer par le niveau d'endémicité (Hypo endémique dans notre étude) qui selon certaines études est corrélée au degré de polymorphisme [Lisa C et al en 2006].

La littérature souligne que les relations hôte-parasite sont le résultat d'une longue co-évolution, chacun des deux partenaires exerçant une pression sur l'autre.

Les bases moléculaires d'une telle course à l'adaptation sont multiples mais requièrent une dynamique du génome de la part des deux concurrents. Il apparaît clairement qu'une connaissance plus fine de la génétique des populations parasitaires en particulier la complexité des infections plasmodiales constituent une donnée épidémiologique qui devrait permettre de mieux mesurer l'impact des moyens de contrôle sur des populations parasitaires infectant l'homme ou le vecteur sur un site donné.

On ne peut qu'espérer que les moyens mis en œuvre actuellement au niveau mondial permettront de déjouer tous les mécanismes de survie sélectionnés chez le plasmodium au cours de leur longue co-évolution avec l'homme et l'anophèle **[46]**

CONCLUSION

VII-CONCLUSION

La fréquence du paludisme a été de 12,6%. Le phénotype clinique le plus fréquemment retrouvé a été le neuropaludisme soit 55,3%.

Le paludisme a été la première cause d'infection sévère soit 49,6% après confirmation biologique suivi de la méningite soit 29,2%.

Quant au polymorphisme, nous avons trouvé une polyclonalité à 43,3% et une monoclonalité à 56,7%. Les phénotypes neurologiques et anémiques ont été monoclonaux alors que l'accès simple a été polyclonal. L'âge n'affecte pas le nombre moyen de clone.

Le marqueur msp1 a été plus polymorphe avec 65,5%.

RECOMMANDATIONS

VIII- RECOMMANDATIONS

Au regard des résultats obtenus, nous formulons les recommandations suivantes :

Aux autorités du Ministère de la santé:

- Améliorer le plateau technique du service de pédiatrie en l'équipant d'un laboratoire de biologie moléculaire pour la réalisation de la PCR.

Aux Médecins des CSRef ; des CSCOM:

-Référer le plus tôt que possible les cas de paludisme grave à l'hôpital dans les véhicules médicalisés.

Aux populations :

- Utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides.

Aux Chercheurs du DEAP/MRTC :

Envisager une étude sur échantillon de grande taille en vue d'étayer le polymorphisme de plasmodium falciparum.

REFERENCES

IX-REFERENCE :

1. Gentilini M., Dufflo B. Paludisme. In médecin tropical ed, **Flammarion, 1993 81-108.**

2. Anonyme : OMS : Répartition géographique du paludisme.

3- B.E.H, 2001 No 28/2001.

4. Imbert P., Banerje A. Paludisme de l'enfant.

Encyclopedie med-chirurgicale. Maladies infectieuses, 8.507-A-30.

5. 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.**

6. Assimadi J K. et al. Paludisme sévère chez l'enfant au Togo.

Archives de Pédiatrie, 1998 ;5(12) :1310-1315.

7. Anonyme: OMS : série de rapports techniques 1986

8. 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 Méd, Bamako, 2001.

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

Thèse de Pharm, Bamako, 1985, No 19.

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

Thèse de Méd, Bamako, 1991.95p

11. Anonyme: statistiques de la pédiatrie 2003.

12. 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.

13- SANOU I, PARE J, TRAORE S, MODIANO D, KAM K L, KABORE J, LAMIZANA L, SAWADOGO S A, GUIGUEMDE T R –Formes cliniques du paludisme grave en milieu hospitalier pédiatrique de Ouagadougou.

Cahier de santé 1997; 7:13-17.

14- CERTAU., ROTMANN., MATILE H., REBER-LISKE R.

A naturally gene encoding the major surface antigen precursor p190 of *P.falciparum*.

Lacks tripeptides repeats. EMBO J 1987; 6:1556-1563.

15-TANABE K., MACKEYM, GOMAN M., SCAIFE JOHN.

Allelic dimorphic in a surface antigen gene of *P.falciparum*. J. Mol. 1987; 195:273-287.

16- STUNNENBERGH., BUJARDH.

Polymorphism of the precursor for the surface antigens of *P. falciparum* merozoites. Study at the genetic level. EMBO J.1985; 4:3823-3829.

17-OUATTARA A.

Diversité allotypique et morbidité palustre à *P.falciparum* à Bancoumana

Thèse de pharm, Bamako, 1998.

18- Qu'est ce que le paludisme : Internet

19 –CNRS URA 1960 (info@pasteur.fr.)

20- Koita.O Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long de la route trans-saharienne au Mali Août/sept1988.

Thèse de Pharm, Bamako, 1988.

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

Thèse de Méd, Bamako, 2002 No 02-M-7.

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

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

23-Anonyme: Série 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 Méd, 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 un complicated 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. Chonsuphajaisiddhi et al. In vivo and in vitro sensibility of falciparum malaria to quinine thaï children.

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

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

Malaria 1- Résumé 3, 2000.

43. Meunier B. La synthèse des trioxaquines.

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. Cristelle N. N : Place de la SP dans la politique de lutte contre le paludisme au Gabon et au Mali.

Thèse de Méd, Bamako, 2007.

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 Méd, Bamako, 2004.

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

Thèse de Méd, 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. Niambélé M B. Caractéristiques épidémiologiques et distribution temporo-spatiale des formes graves et compliquées du paludisme.

Thèse de Méd, Bamako, 1999.

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

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

Thèse de Méd, Bamako, 1991.95p

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

Méd d'Afrique noire 1991 :38(2) :127.

56. 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.

57. Sall A. incidence et modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué dans le Service de Pédiatrie de l'HGT.

Thèse de Méd, Bamako, 2006.

58 COULIBALY B. urgences médicales pédiatriques dans le service de pédiatrie du CHU-GT.

Thèse de Méd, Bamako, 2006.

59 DAFEE H. urgences pédiatriques à l'hôpital Nianankoro fomba de Segou

Thèse de Méd, Bamako, 2006.

X- FICHE D'ENQUETE :

1-N°d'ordre:-----

2-Initial : -----

3-Date d'entrée : -----

4-L'age : -----en mois

5-Sexe : ----- 1=masculin 2=féminin

6-Temperature : -----

7-Quartier : -----

8-Commune : ----- (1à 6), hors Bamako=0

9-Gametocyte : ----- 1=positive 2=négative

10-Gametocytemie : -----

11-Goutte Epaisse : ----- 1=positive 2=négative

12-Parasitemie : -----

13-Espece Plasmodiale : 1=pf 2=pm 3=po 4=pv

14-Si Goutte Epaisse Positive phénotype : ----- 1=Neurologique 2=Anémique 3=Mixte
4=Simple

17-classe de parasitémie =1 si $p \leq 2500 \text{tf/mm}^3$;=2 si $p \leq 10000 \text{tf/mm}^3$;=3 si $p > 10000 \text{tf/mm}^3$.

18- PCR [] 1=fait 2=non fait

19- msp1 [] 1= une bande 2= 2 bandes 3= 3bandes

20- msp2 [] 1= une bande 2= 2 bandes 3= 3bandes

21- Ca1 [] 1= une bande 2= 2 bandes 3= 3bandes

22- monoclonale =1 s'il y a une bande pour chaque marqueur

23- polyclonale =2 s'il y a au moins deux bandes pour un, deux ou trois marqueurs.

24 - Autres pathologies-----

FICHE SIGNALITIQUE

Nom: BAMBA

Prénom: Karidiatou

Titre de la thèse: place du paludisme dans les hospitalisations fébriles dans le service de pédiatrie du CHU- de l'Hôpital Gabriel TOURE de Janvier à Décembre 2006

Année de soutenance: 2007-2008.

Lieu de soutenance: Bamako.

Pays d'origine: Mali.

Secteur d'intérêt: Parasitologie, Santé publique.

Lieu de dépôt: Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie du Mali.

RESUME :

De janvier 2006 à Décembre 2006, nous avons réalisé une étude portant sur la place du paludisme dans les hospitalisations fébriles dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré.

L'objectif général de cette étude était d'évaluer la place du paludisme dans les hospitalisations fébriles et de déterminer le polymorphisme de *Plasmodium falciparum*.

L'étude concernait les enfants de 0-15 ans ayant consulté pour fièvre ou chez qui une infection sévère a été suspectée.

Nous avons enregistré 4337 malades dont 546 cas de paludisme confirmé.

Le paludisme a occupé 12,6% des hospitalisations fébriles.

Les enfants de 13-36 mois ont été les plus touchés par le paludisme soit 44,3%.

Le phénotype neurologique a été la plus fréquent avec 55,3%.

La polyclonalité a prédominé dans les formes non compliquées et mixtes alors que la monoclonalité a été largement observée dans la forme neurologique et l'anémie sévère.

Le polymorphisme du gène *msp1* a été la plus largement observé soit 65,5%

Mots clés : Enfants, paludisme, polymorphisme, 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 donnerais 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 nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de 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 confrères si j'y manque.

Je le jure