

UNIVERSITE DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

Année : 2007-2008

THESE

N°

**ETUDE EPIDEMIO-CLINIQUE DU
PALUDISME GRAVE DANS LE
SERVICE DE REANIMATION
ADULTES DE L'HOPITAL GABRIEL
TOURE.**

*Présentée et soutenue publiquement le 10/05/2008
devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et
d'Odonto-Stomatologie*

Par Monsieur Mahamane Assey KALOGA

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat)



Président :

Pr. Mamadou Lamine TRAORE

Membre :

Dr. Souleymane DIALLO

Co-directeur :

Dr. Djibo DIANGO

Directeur de thèse :

Pr. Abdoulaye DIALLO

***HOMMAGE AUX MEMBRES
DU JURY***

A notre maître et président du jury

Professeur Mamadou Lamine Traoré

***Professeur titulaire en chirurgie générale**

***Ancien chef de service de chirurgie générale à l'H.N.P.G**

***Professeur honoraire de chirurgie générale à la F.M.P.O.S**

***Officier de l'ordre national du Mali.**

***Directeur général de l'Ecole de formation des agents en santé (EFAS).**

Cher maître

C'est pour nous un immense honneur de vous avoir comme président et juge de ce travail malgré vos multiples responsabilités.

Votre grande pédagogie, votre rigueur scientifique et vos qualités humaines font de vous un maître très distingué et respecté.

Recevez cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et toutes nos considérations de haute estime.

A notre maître et juge

Docteur Souleymane DIALLO

- **Maître-Assistant en Bacteriologie-virologie à la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d’Odonto- Stomatologie**
- **Chef de service du laboratoire du CHU-Gabriel Touré**
- **Colonel du Service de Santé des Armées**

Cher Maître

Nous sommes très honoré que vous ayez accepté de juger ce travail. Ceci témoigne de votre constante disponibilité et de votre désir ardent à parfaire la formation des générations futures. Nous sommes très fiers de pouvoir bénéficier de votre apport pour l’amélioration de la qualité de cette thèse. Votre présence nous reconforte.

Soyez rassuré cher maître, de notre profonde admiration.

A notre maître et co-directeur de thèse :

Docteur Djibo DIANGO

- **Maître assistant en Anesthésie-Réanimation à la FMPOS**
- **Spécialiste en anesthésie réanimation et de la médecine d'urgence en fonction au CHU Gabriel TOURE**
- **Chargé de cours d'anesthésie réanimation à l'Institut National de formation en Science de la santé**
- **Secrétaire Général de la SARMU-Mali**
- **Membre de la S F A R**

Cher Maître

Nous sommes très heureux de compter parmi vos élèves. Votre courtoisie, votre sympathie et votre grande disponibilité à transmettre votre savoir ne peuvent que nous rendre fiers d'avoir un maître comme vous. Recevez ici cher Maître, nos sincères remerciements et l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et directeur de thèse

Professeur Abdoulaye DIALLO

- **Maître de conférence**
- **Médecin colonel du Service de Santé des Armées**
- **Chef du service d'Anesthésie Réanimation et d'Urgence Chirurgicale du
CHU-Gabriel TOURE**
- **Membre de la SARMU-Mali**

Cher Maître

C'est un grand honneur que vous nous avez fait en nous acceptant comme élève.
Nous sommes très heureux d'avoir bénéficié de votre enseignement exemplaire.
Votre constante sollicitude, votre indulgence et votre complicité avec vos élèves ne
peuvent inspirer que respect et admiration. Cher maître, les mots me manquent
pour exprimer tout le bien que nous pensons de vous.
Recevez ici l'expression de nos meilleurs sentiments de reconnaissance.

DEDICACES

DEDICACES :

Je dédie ce travail :

♥ A ma grand-mère mme DOUCOURE Assitan KONE :

Chère mémé les mots me manquent pour t'exprimer toute ma gratitude. Toi qui m'a pris la main et m'a amené à l'école ma première fois puis m'a assisté pendant de longues années dans mes études ; tu es vraiment l'artisane de cette réussite aujourd'hui. Je remercie Allah le tout puissant de te permettre de voir aujourd'hui le médecin que tu as forgé et souhaite que tu sois là encore très longtemps et en bonne santé auprès de moi. Amin !

♥ A ma mère Kaloga Oumou Doucouré :

Chère mère, merci de m'avoir mis au monde. Tu es la maman que tout enfant aurait souhaité avoir. Ta gentillesse et ta bienveillance sont sans limite. Tu es cette "mère poule" qui es prête à affronter tous les dangers pour protéger ses poussins. Ce travail est aussi le tien. Qu'Allah te bénisse et te garde très longtemps auprès de nous. Amin !

♥ A mon père Amara Kaloga :

Papa tu es plein de sagesse et de bonté. Je suis fier d'être ton fils. Sous ton toit je n'ai jamais ressenti ni faim ni soif. Qu'Allah te protège et de garde très longtemps auprès de moi . Amin !

♥ A mes frères Hamady et Abou :

Je suis très fier d'avoir des petits frères aussi respectueux et obéissants que vous. Je vous aime et vous aimerai toujours. Soyez courageux et combatifs dans la vie. Je vous souhaite de réussir.

♥ A mon défunt homonyme Assey Touré :

Vieux j'aurais souhaité que tu sois encore là aujourd'hui. Tu as été un père pour mon père. Puisse Allah accorder le salut éternel à ton âme. Amin !

♥ A mes amis :

Seydou Touré(Dega), Diarikou K Diallo, Gaoussou Simpara (Castro), Amadou Berthé (Party), Firmin et Sory, Pinochet, Djo BAK, Mohamed Traoré, Alhousseyni Touré(Asserky), Salah Baby, et mes amis d'enfance : Drissa Coulibaly (Dri), Moussa Kaloga, Kaba Bomboté (Papou) et Odi sans oublier Samba Sangaré (paix à son âme) et tous les autres.

Vous n'êtes pas seulement mes amis, vous êtes aussi ma famille. Qu'Allah renforce davantage nos liens. Amin !

♥ A tous les membres de la C2 :

Ensemble nous déplacerons la montagne. Soyons unis davantage. Notre projet verra le jour inch'Allah !

♥ A mes collègues de la REA :

Mariam Diarra, Boubacar Wattara, Aminata Keita, Karamoko Dianka, Alpha Gaye, Bagouma Traoré, Yannick Tala, Fatoumata Dembelé, Sekou B Samaké, Souleymane Samaké, Fatogoma Sanou, Abdoul K Samaké et Essai Diarra.

Vous m'avez aimé et respecté dans le service, travailler avec vous ne m'a apporté que satisfaction. Merci à tous !

♥ A tous mes cadets de la REA :

Je vous souhaite tous bon courage car travailler en réanimation n'est pas chose aisée.

♥ A toute la famille Kaloga :

Je suis très fier d'être des vôtres car nous sommes une puissante famille. Qu'Allah nous bénisse tous.

♥ **A mes cousins et cousines :**

Sory Diakité, Fifi Sissoko, Bintou Dembelé, Fatoumata Aya

Dembelé « coucou », Mohamed Dembelé, Tenin Dembelé, Ousmane Dembelé,

Samba Doucouré « Samy », Mariam Sangaré « Mama », Nouri, Washi, Fanta

Sangaré « Agna », Gnaï, Assey junior, Wouley « Adja », Karamoko et Baba, Oumar et Fifi Kaloga ainsi que tous les autres. Je vous aime tous !

♥ **A mes oncles et tantes :**

Fatoumata Doucouré, Papa Doucouré, Seydou Doucouré, Marie Doucouré, Bamou Touré, Sitan Diarra

♥ **A ma Famille de Dakar :**

Oncle Joseph KA, tante Marie, mes cousins : Alex, Simone, François, Faustin, Annie, Anne marie et Caroline « Ola ».

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS :

Je remercie d'abord Allah le tout puissant, le miséricordieux, maître des cieux et de la terre qui m'a permis d'en arriver jusque là.

Je remercie aussi :

-Le docteur Yacouba H KONE : Cher aîné ta bonté et ta disponibilité me touchent beaucoup. ALLAH te rendra tous tes bienfaits.

-Mes parents qui m'ont beaucoup aidé aussi dans l'élaboration de ce document.

- " Majo imprim " : Qu'Allah bénisse votre entreprise.

-Grand-mère Fanta Koné : Merci d'avoir aidé ton petit mari. Tu n'auras plus de coépouse, promis !

-Bourama Diarra du FGHM : Merci pour tes nombreuses photocopies !

- Oumar des impôts : Merci pour ta patience et ta gentillesse.

Merci à tous ceux qui ont contribué ne serait-ce qu'une seconde à la mise au point de ce document.

INTRODUCTION

I-INTRODUCTION :

Le paludisme, aussi connu sous le nom de malaria, est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante due à la présence et à la multiplication dans l'organisme humain d'un hématozoaire du genre Plasmodium[74] transmis par la piqûre infestante d'un moustique anthropophile et endophile : L'anophèle femelle.

Le paludisme est la plus importante et la plus répandue des maladies parasitaires [9]. Il touche à peu près une centaine de pays dans le monde dont 43 en Afrique[58]. Son incidence est estimée par l'organisation mondiale de la santé (OMS) entre 300-500 millions de cas cliniques par an, avec un nombre de décès de 1,5 à 2,7 millions [43] . Les pertes économiques occasionnées chaque année par la maladie en Afrique sont estimées à 12 milliards de Dollar US \$ (WHO/UNICEF,2003) [58]. Toutes les 30 secondes un enfant meurt de paludisme en Afrique [70]. Environ 90% des victimes vivent en Afrique subsaharienne [70]. Au Mali les statistiques estiment que le paludisme est responsable de 34 à 39% des motifs de consultation dans les services de santé [58]. Il est la première cause de mortalité (13%) et de morbidité (15,6%) dans la population générale et l'incidence des formes graves et compliquées est de 40 à 52 pour 1000 par an [61]. Le nombre de cas recensés dans les formations sanitaires publiques et communautaires était estimé à 676688 en 2004 et les décès à 1012. Ces chiffres sont en deçà de la réalité parce que l'accessibilité aux structures de santé n'est que de 44% dans un rayon de 5 km ; et de 68% dans un rayon de 15 km. Cependant ils permettent d'analyser les tendances de la maladie sur une longue période [58]. Pour lutter contre le paludisme, le Mali a créé le programme national de lutte contre le paludisme (PNLP) en 1993 pour formuler la politique nationale, définir les stratégies de lutte et mobiliser les ressources nécessaires pour la mise en œuvre, élaborer et veiller à l'application correcte des directives techniques. Diverses actions menées au cours

des deux dernières décennies ont marqué l'intensification de la lutte contre le paludisme au Mali. On peut citer :

- La mise en œuvre d'un plan d'action quinquennale entre 1993 et 1997,
- Le plan accéléré en 1998,
- L'adhésion du Mali à l'initiative « faire reculer le paludisme » en 1998,
- L'élaboration des stratégies de lutte antipaludique en 1998,
- La révision de la politique nationale de lutte contre le paludisme en 2000,
- L'élaboration du plan stratégique de lutte contre le paludisme en 2001-2005, dans le cadre de la lutte contre la pauvreté.

Plus fréquemment en zone d'endémie, l'évolution du paludisme peut se faire chez les sujets à risque vers la survenue de la forme grave aigüe faite de diverses complications dont la plus grave est l'atteinte cérébrale [41].

Le paludisme grave se définit par la présence d'un ou plusieurs dysfonctionnement(s) d'organe et/ou d'un ou plusieurs dysfonctionnement(s) métaboliques secondaires à la présence de *Plasmodium falciparum* dans le sang, retrouvé soit au moment du diagnostic soit antérieurement [45]. En pratique on étiquette comme paludisme grave l'association d'une goutte épaisse positive à un ou plusieurs signes de gravité définis par l'OMS. Le paludisme grave et compliqué touche plus fréquemment les jeunes enfants mais son incidence au sein de la population adulte aussi ne doit pas être négligée. Des études déjà faites au niveau des soins intensifs du CHU du Point G par TSOBGNY [74] et K.DIABATE [45] ont trouvé de forts pourcentages de patients adultes. Aussi nous constatons surtout au niveau du service d'anesthésie réanimation du CHU Gabriel Touré de plus en plus d'admission d'adultes atteints par la maladie. En 2005, 52 cas ont été recensés dans le service. Ce chiffre est monté à 53 en 2006. Ceci nous amène à dire que le paludisme grave et compliqué chez l'adulte devient un problème et que l'accent doit y être mis. Qu'est-ce qui explique cette incidence élevée ? Est-ce dû à un

problème d'hygiène et/ou de promiscuité ? De plus les conséquences sont souvent dramatiques de part le tableau clinique et la mortalité élevée. Ceci est-il dû à un retard de diagnostic ou à une inadéquation de la prise en charge ? Pour mieux appréhender le problème, notre étude se propose donc d'étudier les aspects épidémiologiques et cliniques de la maladie chez les adultes admis en réanimation et d'évaluer les dispositions diagnostiques et les moyens thérapeutiques que nous avons.

OBJECTIFS

II-OBJECTIFS :

1. Objectif général :

Etudier les aspects épidémiologiques et cliniques du paludisme grave dans le service de réanimation adultes du CHU Gabriel Touré.

2. Objectifs spécifiques :

- Déterminer la fréquence du paludisme grave chez l'adulte en milieu de réanimation.

-Déterminer les couches sociales les plus touchées.

-Décrire les manifestations cliniques prédominantes chez les adultes.

-Evaluer le pronostic de la maladie après prise en charge en réanimation.

GENERALITES

III -GENERALITES :

III.1. Cycle biologique du plasmodium :

- Epidémiologie et étiologie :
 - ❖ Agents pathogènes

Quatre plasmodies peuvent être agents de paludisme humain :

- *Plasmodium falciparum* le plus dangereux et le plus répandu dans les régions chaudes du globe terrestre, responsable des cas mortels.
- *Plasmodium vivax* qui est présent dans les zones tropicales d'Afrique, d'Amérique latine et l'Asie, et en zone tempérée.
- *Plasmodium malariae* est présent partout dans le monde, il ne tue pas mais peut être responsable de la rechute de la maladie une vingtaine d'années après la première infection.
- *Plasmodium ovale* est surtout présent en Afrique de l'Ouest. Il n'est pas mortel mais peut resurgir 4 à 5 ans après la première infection.

Transmission :

La transmission de l'hématozoaire du sujet infesté au sujet réceptif se fait par la piqûre d'un vecteur, *l'anophèle* femelle. La transmission peut aussi se faire par voie placentaire (paludisme congénital) ou par voie transfusionnelle.

- Sujet réceptif

L'homme ne dispose d'aucune immunité naturelle vis-à-vis du paludisme, il développe une immunité active suite à des infestations répétées en zone endémique.

Les sujets les plus vulnérables sont les nourrissons, les jeunes enfants et les femmes enceintes dans les zones d'endémie mais aussi les adultes vivants dans les zones où

l'affection sévit de façon intermittente et les transplantés. Certaines hémoglobinopathies (S, C, E, Thalassémies) et enzymopathies (déficit en G6PD) sont protectrices contre la maladie.

Les plasmodiums subissent un cycle biologique complexe :

III.1.a. Cycle chez l'homme [51] :

Lorsqu'un moustique infecté pique un homme, il injecte le parasite avec sa salive sous la forme de sporozoïtes, éléments infectants, vermiformes de 4 à 5 µm de long, qui sont entraînés dans la circulation générale. Quelques minutes après la piqûre infectante, les sporozoïtes pénètrent dans les cellules hépatiques grâce à leur **complexe apical**. Le complexe apical consiste en une projection conique de la membrane cellulaire conçue pour se faufiler dans les tissus et entrer en contact avec la cellule-hôte, par l'intermédiaire d'un groupe d'organelles uniques (2 rhoptries, un anneau polaire et un nombre de micronèmes et de granules denses). Rhoptries, micronèmes et granules denses (qui sont tous électron-opaque en microscopie électronique) contiennent différentes substances qui sont 'injectées' dans la cellule-hôte au cours de l'invasion au moyen d'un système de conduits qui lient ces organelles entre elles, ensuite, s'ouvrent au pôle apicale de la cellule. Les substances relarguées jouent un rôle crucial en déstabilisant la membrane cellulaire, ce qui aboutit à la formation d'une poche d'invasion, qui va éventuellement envelopper le mérozoïte à l'intérieur d'une cavité membranaire, la **vacuole parasitophore**. Lorsque le mérozoïte a envahi le globule rouge, les 'granules denses' sont amenés à la surface du parasite où ils déversent leur contenu dans la vacuole parasitophore, contribuant à l'augmentation de la surface de cette membrane. Dans le foie, les sporozoïtes se divisent de très nombreuses fois (schizogonie). Cette phase, cliniquement muette, peut durer entre 7 jours et quelques semaines, suivant les espèces plasmodiales.

Cette multiplication aboutit à un éclatement des hépatocytes et à la mise en circulation de plusieurs milliers de mérozoïtes capables d'envahir par endocytose les globules rouges. Dans ces derniers, chaque mérozoïte se divise pour donner naissance à 8 à 34 nouveaux parasites (mérozoïtes), capables à leur tour d'envahir d'autres globules rouges.

III.1.b.Cycle chez le moustique :

Le 20 août 1897, Ronald Ross (1857-1932), médecin chirurgien du service de santé britannique en Inde démontrait la transmission du *Plasmodium* par le moustique chez les oiseaux. Giovanni Battista Grassi et collaborateurs confirmaient cette découverte chez l'homme par la découverte des moustiques du genre *Anopheles* comme vecteur pour *P. vivax* et *P. falciparum*. Lorsque le moustique pique une personne infectée, le parasite pénètre dans le moustique avec le sang et subit toutes sortes de transformations complexes pendant une période de 14 à 21 jours avant d'être prêt à réinfecter une autre personne.

Après piqûre, le moustique absorbe des globules rouges dont certains portent le *Plasmodium* sous la forme de gamétocytes. Les formes asexuées des parasites ainsi que les hématies sont digérées, à l'exception des gamétocytes mâles et femelles, qui subsistent et poursuivent le cycle sexué. **Le gamétocyte est haploïde, comme tous les autres stades chez l'homme.** Il est présent dans le sang périphérique à la fois sous forme de gamétocyte mâle et femelle, généralement dans la proportion d'un mâle pour trois femelles. Gamètes mâles et femelles s'unissent pour donner un zygote, ookinète (ou oeuf mobile) qui traverse la paroi de l'estomac et s'installe à la périphérie de cet organe en devenant un oocyte. L'oocyte se divise et donne naissance à plusieurs milliers de sporozoïtes. Ceux-ci gagnent les glandes salivaires du moustique. On estime que les glandes salivaires d'un moustique contiennent jusqu'à 6 000 sporozoïtes et que le nombre de sporozoïtes inoculés au cours d'un

repas sanguin est le plus souvent compris entre 20 et 30, pouvant quelques fois approcher le millier.

Plusieurs facteurs influencent le développement du parasite chez le moustique. La température vient en première position : en dessous de 18°C et au dessus de 35°C, le cycle sporogonique de *P. falciparum* est arrêté. A la température de 20°C, 24°C et 30°C, il est respectivement de 20, 11 et 9 jours. La densité des gamétocytes et leur pouvoir infectant, l'âge des gamétocytes (3 à 5 jours après les premières exflagellations semblent être l'optimum) et leur sexe ratio (une proportion relativement élevée de mâles est favorable à l'infection des moustiques), de même que le statut immunitaire et le type d'hémoglobine du porteur de gamétocytes, ont aussi une influence positive sur l'infection des vecteurs.

Les **vecteurs en causes** sont des moustiques du genre *Anopheles* dont les femelles sont hématophages et responsables de la transmission. Les **anophèles** appartiennent à l'embranchement des *Arthropoda*, à la classe des *Insecta*, à la sous-classe des *Neoptera* ; à l'ordre des *Diptera*, au sous-ordre des *Nematocera*, à la famille des *Culicidae*, à la sous-famille des *Anophelinae* qui compte 3 genres : *Chagasia*, *Bironella* et le genre *Anopheles*. Ce dernier genre comprend environ 500 espèces dont certaines sont regroupées en complexes d'espèces. Parmi la soixantaine d'espèces de vecteurs potentiels, une vingtaine est couramment impliquée. Ces espèces sont regroupées en complexes et sont chacune inféodée à des conditions climatiques et étho-écologiques qui focalisent la maladie. En Afrique tropicale, six espèces du complexe *Anopheles gambiae* (*arabiensis*, *bwambae*, *gambiae*, *melas*, *merus* et *quadriannulatus*) ont été décrites comme ayant un rôle majeur dans la transmission du paludisme. A côté de ces six espèces, *A. funestus* est retrouvé à travers toute l'Afrique au sud du Sahara. Il est abondant dans la savane. Il atteint 2 000 mètres dans les régions montagneuses, où sa densité est très souvent supérieure à celle d'*A. gambiae sensu lato* (*sl*). L'élevage de ses larves a eu lieu dans les

cours d'eau claire profonds, permanents ou semi-permanents, recouverts de végétations (herbes et végétations flottantes). La densité de cette espèce varie avec les pluies, mais avec un certain retard comparé à *A. gambiae sl.* Ce retard s'explique par deux facteurs : la présence de cours d'eau profonde et son relatif lent développement. Dans la savane, la densité des adultes augmente bien après le début de la saison des pluies et atteint leur maximum au début de la saison sèche, au moment où les populations d'*A. gambiae sl* ont considérablement diminuées. Dans les régions forestières bien humides, leur densité est beaucoup plus stable et généralement faible.

Au Mali, le complexe d'*Anopheles gambiae* est le vecteur prédominant. Ce complexe se compose d'*Anopheles gambiae sensu stricto (s.s.)* et d'*Anopheles arabiensis*. Trois formes chromosomiques d'*Anopheles gambiae s.s.* ont été décrites au Mali: *Mopti, Bamako et Savane*. A côté du complexe *A. gambiae*; *Anopheles funestus* intervient aussi dans la transmission du paludisme au Mali. Le genre *Anopheles* colonise préférentiellement les eaux douces des zones humides (*A. gambiae s.s*) ou sèches (*A. arabiensis*). Ces deux espèces vivent en sympatrie dans les zones de savane.

L'étude de la biologie et de l'écologie des vecteurs est un préalable indispensable à toute lutte anti-anophélienne. Le nombre et le type de moustique déterminent l'ampleur de la transmission dans une zone donnée. La transmission du paludisme est influencée par les conditions climatiques et géographiques, et les poussées coïncidentes souvent avec la saison des pluies (période favorable à l'éclosion des anophèles). Dans les régions tropicales, la croissance des anophèles continue toute l'année, avec une variation saisonnière de la densité, liée aux conditions climatiques. Durant la saison sèche, spécialement dans le Sahel et le Sahara, ces conditions deviennent peu appropriées, conduisant à une disparition apparente des populations de moustiques. L'estivation, un état physiologique de dormance, qui

donne aux adultes une longue durée de vie en saison sèche alors qu'ils attendent le retour de l'hivernage, à été observé uniquement avec *A. arabiensis* dans certaines régions.

Anopheles gambiae et *A. arabiensis* sont actuellement les membres du complexe le plus étroitement lié au milieu anthropisé, mais il y a des différences importantes entre ces deux unités taxonomiques. C'est ainsi qu'on peut avancer l'hypothèse d'une spéciation d'*A. arabiensis* en zone de savane, en association étroite avec des groupes d'éleveurs ou d'agriculteurs et toujours en présence de bovidés domestiques ou sauvages, ce qui expliquerait la zoophilie et l'exophilie du taxon encore bien caractéristiques, aujourd'hui, dans quelques populations de l'espèce, comme celles de Madagascar. Pour *A. arabiensis*, l'accentuation vers l'anthropophilie semble en cours et est particulièrement avancée en Afrique de l'Ouest. Au contraire, dans le cas d'*A. gambiae*, il s'agirait d'une anthropophilie originelle liée au processus de spéciation en forêt dont les conditions sont à analyser à la lumière de la biologie héliophile des larves, des résultats de l'analyse comparative des chromosomes polythènes et de l'interprétation des relations cytogénétiques entre les différents taxons du complexe.

A. gambiae utilise les petites poches d'eau visibles aux bords et créées par les empreintes des animaux. *A. gambiae* n'exploite pas l'environnement aquatique permanent générant une zone marécageuse à biocénose complexe, étant donné son adaptation à des poches d'eau de petite taille, de nature temporaire, dont les bords en terre battue doivent être exposés au soleil. Mais par contre un tel environnement, qui fut la marque du paludisme méditerranéen, est favorable à des anophèles zoophiles et exophiles qui n'interviennent plus en Afrique dans la transmission de *P. falciparum*.

La sédentarisation des populations d'agriculteurs en forêt et l'augmentation considérable de la transmissibilité liée à la densité élevée d'un vecteur

anthropophile et endophile auraient radicalement changé le type de pressions de sélection sur la population parasitaire (dans un contexte évolutif, la relation entre transmissibilité et pathogénicité du parasite a été discutée par Anderson et May, et plus récemment par Combes qui a introduit le concept de filtres de rencontre et de compatibilité). Si l'on suppose l'existence d'une prévalence élevée d'infections multiples et l'accroissement de la compétition intra spécifique entre les souches, cela aurait pu, à travers des épidémies répétées, favoriser l'émergence d'un clone à croissance rapide, de caractère « agressif », responsable d'infections aiguës/de courte durée chez l'hôte humain (il s'agirait de l' « Eve » du paludisme selon Rich et collaborateurs. Ce *P. falciparum* « moderne » aurait remplacé la souche ou l'espèce primitive/ancestrale et se serait ensuite disséminé rapidement sur tout le globe, tirant avantage de la diffusion rayonnante d'*Anopheles* et de l'expansion de la population humaine qui s'est produite à partir de la révolution agraire.

Selon le modèle décrit par Coluzzi, de nombreux isolats d'*A. gambiae* femelles porteuses de l'arrangement standard du chromosome 2 auraient émergé de la forêt et auraient été soumis à des conditions d'expansion et de réduction de taille (*flush and crash*) pendant les saisons pluvieuses et sèches, respectivement. En saison sèche correspondant au *crash*, une sélection directionnelle puissante entraîne la ségrégation de séquences alléliques adaptatives dont la stabilité sera temporaire sauf si une inversion se manifeste dans l'isolat au niveau de cette séquence adaptative. Pendant la saison pluvieuse, le contact avec la population centrale (forêt) sera ré-établi et le flux génique détruira toute séquence adaptative sectionnée dans l'isolat sauf celle associée à l'arrangement inversé. Au cours de la saison sèche suivante, les anophèles femelles porteurs de l'arrangement inverse auront un avantage sélectif et la fréquence de l'inversion augmentera jusqu'à la fixation éventuelle.

Les oeufs des anophèles sont résistants à la dessiccation, à la chaleur et au froid. Les gîtes larvaires sont presque toujours des collections d'eau calme (les larves sans siphon se noient facilement dans les eaux agitées) : mares permanentes ou temporaires, anses calmes des rivières, bords des lacs, empreintes de pas, souvent avec une abondante végétation. Les réseaux d'irrigation constituent souvent des gîtes favorables, surtout en cas d'entretien défectueux (lacs de retenue, canaux d'irrigation, rizières). Rares sont les espèces se développant dans les petits gîtes de stockage (*An. stephensi* en Inde). Certaines espèces se développent préférentiellement dans les eaux saumâtres ou salées (*An. melas*, *An. merus*), alors que d'autres au contraire sont très sensibles aux eaux douces avec une végétation dressée (*An. funestus*).

Se tenant la plus part du temps horizontalement juste sous la surface grâce à leurs soies palmées, les larves se nourrissent de micro-organismes de surface qu'elles attirent vers la cavité buccale en provoquant un courant à l'aide de vibrations de brosses buccales, la tête effectuant alors une rotation de 180°. L'agressivité des femelles est presque toujours nocturne, et les hôtes sont toujours des vertébrés homéothermes. Beaucoup d'espèces vectrices de paludisme sont en outre, endophiles. La plupart hibernent sous forme de femelles en repos.

Sur le plan médical, les *Anopheles* sont responsables de la transmission du paludisme humain et simien, des filarioses lymphatiques et de façon accessoire, d'arboviroses. Ce cycle dure de 48 à 72 heures selon les espèces. Après un certain nombre de cycles, spontanément (programmation génétique ?) ou sous l'effet d'une pression médicamenteuse, quelques parasites se différencient en gamétocytes mâles et femelles dont le potentiel sexué est bloqué jusqu'à leur absorption par l'anophèle.

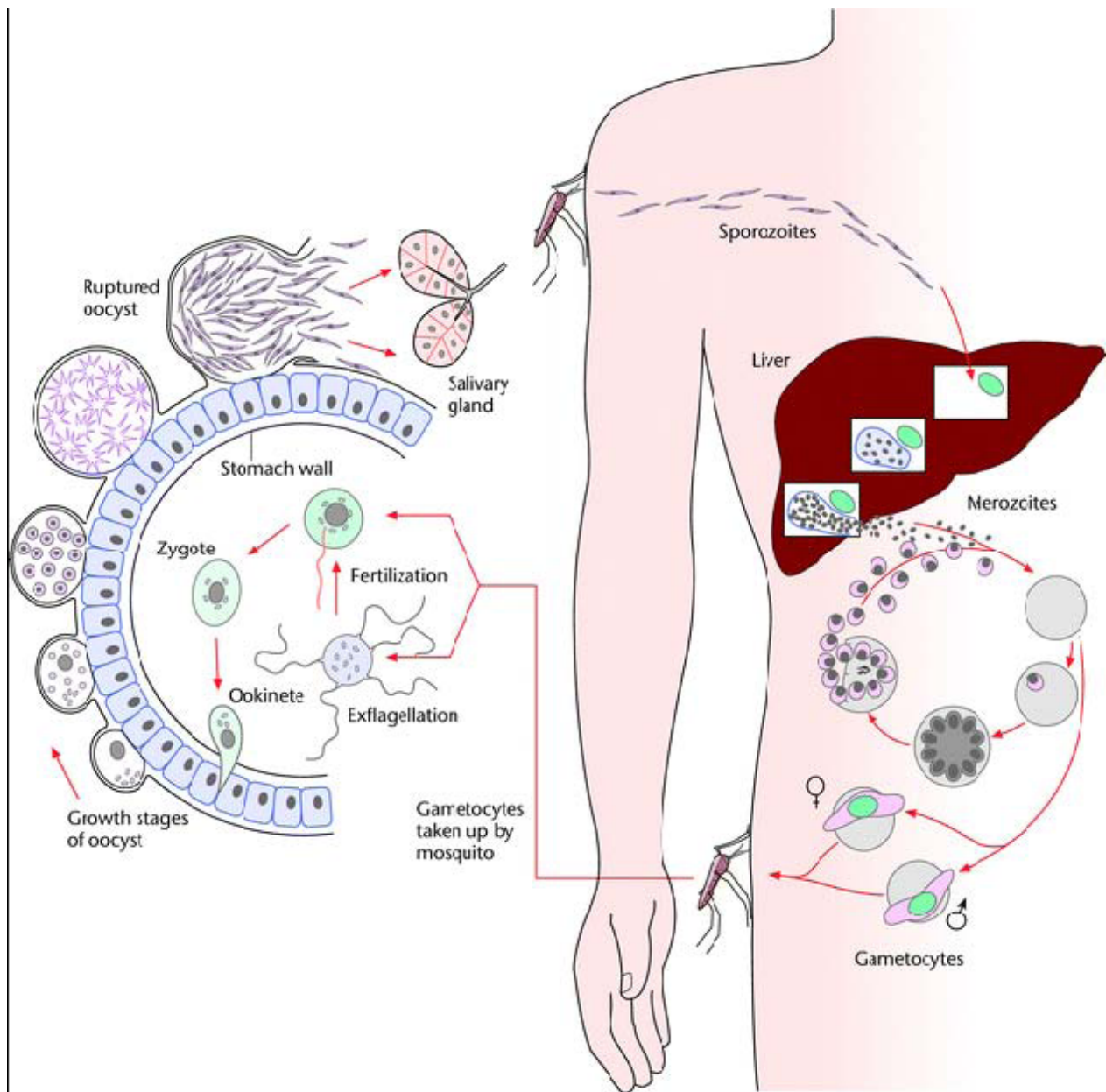


FIGURE 1 : Cycle de développement de *Plasmodium falciparum* a) cycle chez le moustique ; b) cycle chez l'homme

Glossaire

Stomach wall, muqueuse intestinale

Salivary gland, glande salivaire

Liver, foie

Gametocytes taken up by mosquito, gamétocytes absorbés par le moustique

Fertilization, fertilisation

Growth stages of oocyst, stades de croissance des oocystes

Ruptured oocyst, rupture des oocystes

III.1.c. Cycle dans la population :

Dans le cycle de la transmission, la population joue le rôle de réservoir de gamétocytes. La situation palustre dans une communauté peut être décrite en termes d'*endémicité*, qui donne des indications sur l'importance de la transmission, sur la circulation du parasite dans la communauté et sur "*l'intensité*" de la maladie. Elle permet aussi de délimiter le problème palustre dans l'espace (zones à risques) et dans le temps (saisons de transmission). C'est dire que le **climat** et l'**altitude** sont les deux éléments environnementaux clés jouant un rôle majeur dans la transmission du paludisme.

L'indice de *stabilité*, déterminé par MacDonald, caractérise l'enracinement du paludisme et permet de distinguer :

- **les zones de paludisme stable**, où la forte transmission entraîne une prémunition. Celle-ci n'empêche pas les habitants d'être parasités mais limite les manifestations pathologiques aux classes d'âge les plus jeunes alors que les adultes sont peu touchés.
- **les zones de paludisme instable**, où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement de la prémunition; la maladie sévit alors sous forme d'épidémie touchant toutes les classes d'âges.

Entre ces deux extrêmes existe toute une palette de situations intermédiaires, modulée par différents facteurs comprenant le type de transmission, le type de vecteur, l'espèce plasmodiale en cause et le niveau d'immunité dans la population ainsi que les caractéristiques environnementales.

L'épidémiologie du paludisme apparaît relativement simple dans la mesure où les quatre espèces de *Plasmodium* impliquées sont pratiquement spécifiques de l'homme, et sont uniquement transmises par les *culicidae* du genre *Anopheles*. Il n'en demeure pas moins qu'en raison de la multiplicité aux niveaux spécifique et

intra spécifique des vecteurs et des plasmodies d'une part, des particularités et biologiques des populations humaines concernées d'autre part, de grandes différences sont constatées dans les niveaux d'endémicité d'une région à une autre et que l'on se trouve par conséquent face à des situations épidémiologiques très diverses. Il en résulte que l'étude des relations existant entre les trois éléments du système (*Plasmodium*, *Anopheles* et *Homo sapiens* ; figure 1) s'avère souvent extrêmement complexe. Les variations de ces facteurs expliquent aussi pourquoi l'impact du paludisme en termes de santé publique, c'est-à-dire de mortalité et de morbidité, varie considérablement d'un pays ou d'une région à l'autre.

III.2. Le paludisme grave et compliqué :

Causé exclusivement par *P.falciparum*, le paludisme grave et compliqué survient surtout chez les sujets non immuns (enfants, adultes arrivés peu de temps en zone d'endémie femmes enceintes) [2]. Il se caractérise par une parasitémie positive à *P.falciparum* (formes asexuées) associée à un signe de gravité majeur ou plusieurs signes de gravité mineurs (OMS 1990).

◆ Signes majeurs :

- Le neuropaludisme avec coma : Adultes et enfants > 5 ans

Score de Glasgow < 10

Petits enfants : Score de Blantyre < 3

Éliminer une autre cause (méningite, méningoencéphalite).

- Anémie sévère : Anémie macrocytaire avec hématicrite < 15% ou hémoglobine < 5 g/dl en présence d'une parasitémie de plus de 1000/ μ l.
- Insuffisance rénale : Débit urinaire de moins de 0,5ml / kg / heure ne s'améliorant pas après une réhydratation et une créatininémie \geq 265 μ mol (> 3,0 mg/dl).
- L'œdème pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA).
- Hypoglycémie : Glycémie < 2,2 mmol/l (40 mg/dl).

- Insuffisance circulatoire : Pression artérielle systolique < 50 mmHg chez l'enfant ou < 70 mmHg chez l'adulte, avec téguments et extrémités froides.
- Saignement spontané et/ou coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD).
- Convulsions généralisés répétées : Plus de 2 épisodes en 24 heures malgré les mesures de refroidissement.
- Acidose métabolique avec pH <7,25 ou bicarbonates plasmatiques < 15 mmol/l.
- Hémoglobinurie si elle est associée à un accès palustre et non en rapport avec une hémolyse déclenchée par une drogue oxydante chez in sujet porteur d'un déficit en G6PD.

◆ **Signes mineurs :**

- Troubles modérés de la conscience avec score de Glasgow > 9.
- Prostration, asthénie intense : Le petit enfant ne peut s'asseoir, l'adulte ne peut marcher.
- L'hyperparasitémie à interpréter selon l'âge et l'immunité (> 5% chez le non immun).
- L'ictère clinique ou bilirubinémie totale > 50µmol/l.
- L'hyperthermie avec température rectale > 40°C.

III.3. Le Paludisme Cérébral [51] :

Le paludisme sévère causé par *P. falciparum* est un syndrome qui tue plus de deux millions de personnes annuellement. La présentation de la maladie dépend de divers facteurs, incluant la génétique de l'hôte et du parasite, le taux d'infection, la coinfection avec d'autres pathogènes ou autres espèces de *Plasmodium*, le statut nutritionnel, l'âge et le sexe. Le paludisme cérébral généralement présente un état

de mauvaise conscience et/ou convulsions, et peut découler en coma ou mort. Le degré de dysfonction du système nerveux central probablement implique la combinaison de facteurs incluant la virulence parasitaire, la réponse immune de l'hôte, et le délai entre le début de la maladie et l'initiation du traitement.

Les facteurs du risque incluent l'âge (les grands enfants et les patients âgés), la grossesse, un mauvais statu nutritionnel, l'infection HIV, la susceptibilité génétique de l'hôte, l'intensité de la transmission, et antécédent de splénectomie. Les adultes non-immuns sont plus susceptibles de développer le paludisme cérébral que ceux vivants en zone endémique.

Le paludisme cérébral est universellement fatal s'il n'est pas traité, et même si le traitement est initié, 20% des adultes et 15% des enfants meurent. Jusqu'à 10 à 12% des patients qui survivent du paludisme cérébral ont des troubles neurologiques persistantes quand ils quittent l'hôpital.

La nature exacte du mécanisme pathologique qui conduit au paludisme cérébral y compris le rôle de l'oxyde nitrique, n'est pas totalement élucidée. Les deux facteurs qui apparaissent être importants sont l'induction de knobs collants (protubérances) sur la surface des hématies parasitées qui favorisent la cytoadhérence aux cellules endothéliales et veineuses, et les polymorphismes dans la région du promoteur du TNF- α . Globalement, trois hypothèses sont avancées pour expliquer la pathogenèse du paludisme cérébral.

III.3.a. L'hypothèse mécanique ou l'hypothèse de la séquestration :

L'hypothèse mécanique (ou séquestration), proposée pour la première fois en 1894 postule que les érythrocytes infectés par *P. falciparum* adhèrent à des veinules post-capillaires, causant une obstruction considérable du flow sanguin, décroissant l'irrigation des tissus et décroissant également l'élimination des déchets (acide lactique). Le développement de l'acidose lactique est considéré comme une preuve

évidente supportant l'hypothèse mécanique parce que les conséquences suggèrent que les tissus respirent en anaérobie. Cependant, la cause précise de l'acidose lactique au cours du paludisme est complexe, variable et pas nécessairement liée à la glycolyse anaérobie. Des taux élevés d'acide lactique sanguin, lesquels corrélaient positivement avec le développement du paludisme cérébral, peuvent être attribués à une diminution d'oxygène secondaire à l'anémie, le dysfonctionnement mitochondriale, l'altération de l'état redox, les convulsions et la faible clairance hépatique, parmi d'autres facteurs.

Une extension de l'hypothèse mécanique est la possibilité que les érythrocytes parasités et non-parasités deviennent moins déformables durant l'infection par *P. falciparum* et, conséquemment, bouchent le diamètre de 3-7 μm des capillaires avec les débris des hématies, lesquelles ont un diamètre moyen de 7.5 μm . Le bouchonnage des capillaires est indépendant des cellules d'adhésion endothéliales, et est indicateur d'un mauvais pronostic dans le modèle animal du choc hémorragique. Le raide des membranes est augmenté chez les hématies infectées suites à l'insertion des protéines parasitaires dans la membrane, et la viscosité interne est augmentée par la rigidité parasitaire. La diminution de la déformabilité des hématies non-parasitées est supposée consécutive au stress oxydatif des hématies non-infectées. La preuve supportant l'importance de l'obstruction des capillaires dans la pathogenèse du paludisme cérébral est fournie par les observations que l'étendue de la déformabilité des hématies est un indicateur du mauvais pronostic (un meilleur indicateur que le taux plasmatique de lactate ou du statu acide-base), et que la densité capillaire fonctionnelle diminue remarquablement durant le paludisme cérébral expérimental.

Le nombre diminué de capillaires fonctionnels durant le paludisme cérébral peut-être d'un très grand intérêt clinique. Il y a un paradigme de changement survenant dans la compréhension de la pathogenèse de la réponse inflammatoire systémique

évidente dans les infections bactériennes. Dans le sepsis, les hématies rigides et les leucocytes engendrent le dysfonctionnement de la microcirculation (la densité fonctionnelle des capillaires diminuée et la faible pression veineuse d'oxygène) beaucoup plus précocement que le dysfonctionnement de la microcirculation (hypotension, faible pression artérielle d'oxygène et tachycardie. Le choc septique (définie comme l'échec à restaurer la pression sanguine adéquate malgré la thérapie vasoconstructive) est un indicateur d'un mauvais pronostic à la fois du sepsis et du paludisme. La pathogenèse du sepsis a été considérée pendant longtemps d'être causée par la surproduction du NOSi dérivé du NO qui résulte de la vasodilatation et de la pression artérielle diminuée. Paradoxalement, du fait que le sepsis est supposé être une maladie caractérisée par une surproduction de NO, l'administration de la nitroglycérine, d'acétylcholine et de prostacycline I₂ améliore l'irrigation de la microcirculation des patients septiques, alors que la thérapie vasopresseurs à la norépinephrine diminue l'irrigation.

Il y a des limites concernant l'hypothèse mécanique du paludisme cérébral. Brièvement, cette hypothèse prédit que plus grande est la parasitémie, plus grande est la possibilité d'une obstruction veineuse par les érythrocytes infectés. Cependant, les études cliniques indiquent une faible corrélation entre parasitémie et mortalité : les individus ayant une forte densité parasitaire sont souvent asymptomatiques en zone endémique, et les patients symptomatiques ont parfois de faible parasitémie.

L'hypothèse mécanique basée sur une obstruction des veinules sanguines laquelle peut survenir aussi lors de l'attaque cardiaque. Au contraire de l'attaque cardiaque, ou 81% des survivants exhibent un déficit moteur neurologique, seulement ~10% des cas de paludisme cérébral sont affectés. En plus, le recouvrement semble plus rapide, suggérant que le dommage ischémique et la nécrose sont improbables à initier la pathogenèse. Les conséquences du paludisme cérébral semblent être plus

subtiles ou quelques enfants survivants présentent un déficit cognitif et quelques adultes survivants exhibent une psychose.

En outre, la séquestration n'est pas toujours observée après décès des patients ayant succombés au paludisme à *P. falciparum*, et il n'y a pas d'indications claires sur l'affaiblissement du courant sanguin global dans le cerveau durant le paludisme cérébral. Cependant, le courant sanguin dans les microveinules est difficilement accessible, et pourrait être affaiblit par la séquestration des érythrocytes infectés, et un accroissement du flow sanguin dans les vaisseaux collatéraux compensant l'affaiblissement du flow sanguin dans les vaisseaux bloqués ; ceci pourrait expliquer pourquoi le flow sanguin global n'est pas significativement diminué malgré la séquestration des érythrocytes infectés et l'adhérence des leucocytes. En effet, il a été observé que le flow sanguin augmente dans les vaisseaux collatéraux de la microvasculaire de la peau des animaux dans le modèle expérimental du paludisme cérébral. Néanmoins, la séquestration survient dans le paludisme à *P. falciparum*, et l'adhérence des érythrocytes infectés probablement est un signal à l'intérieur des cellules endothéliales après l'adhésion des molécules d'adhésion ; éclairant la perturbation des petites jonctions endothéliales et, vraisemblablement, augmente l'expression des molécules d'adhésion.

Résumé des données disponibles en faveur ou contre les trois hypothèses actuelles sur la pathogenèse du paludisme

(Le fond noir dénote les études chez l'homme tandis que le fond clair concerne les études au cours du paludisme cérébral expérimental)

Données support les hypothèses	Données contredisant les hypothèses
Séquestration	
Les stades ring sont seuls détectés dans le sang	La parasitémie élevée n'engendre pas nécessairement la mort du patient
L'histologie, la microscopie électronique montrent des hématies adhérentes	La séquestration survient chez tous les individus infectés par <i>P. falciparum</i> mais chez ~1% seulement des cas de paludisme cérébral
Le niveau élevé du taux de lactate sanguin suggère une hypoxie	L'amélioration rapide après traitement ne supporte pas l'hypoxie ou le mécanisme semblable à l'attaque cardiaque
Des veinules postcapillaires obstruées sont détectées après autopsie	L'acidose lactique est complexe et ne reflète pas nécessairement la glycolyse anaérobie dans les tissus
La déformabilité des hématies infectées et non-infectées est un indicateur d'un mauvais pronostic, suggérant une obstruction des capillaires	
La séquestration survient au cours du paludisme cérébral expérimental	La séquestration des hématies parasitées dans le cerveau est controversable

Inflammation	
Des taux élevés de cytokines proinflammatoires et de chémokines sont détectés durant le paludisme cérébral	L'anticorps monoclonal anti-TNF ne protège pas ; séquelles neurologiques élevées
L'adhésion des leucocytes et des plaquettes est détectée après autopsie des cas de paludisme cérébral	La pentoxyfyline n'a pas protégé lors de petites études cliniques
Les molécules d'adhésion endothéliale sont élevées dans les tissus y compris le cerveau	La dexaméthasone ne protège pas mais aggrave la maladie
Les cytokines proinflammatoires (TNF, IFN- γ , IL-12, etc.) sont nécessaires pour le paludisme cérébral expérimental, et l'administration prophylactique de l'anti-inflammatoire IL-10 protège.	Les cytokines proinflammatoires et les molécules d'adhésion endothéliale sont élevées chez les souris résistantes au paludisme cérébral expérimental
Les molécules d'adhésion endothéliale (ICAM-1, P-selectine, E-selectine) sont nécessaires pour le paludisme cérébral expérimental	Le rôle du TNF dans le paludisme cérébral expérimental est controversé ; seuls les anticorps monoclonaux anti-TNF prophylactique protègent contre le paludisme cérébral expérimental
Les chémokines (CCR5) sont nécessaires pour le paludisme cérébral expérimental	Seule la dexaméthasone à but prophylactique protège contre le paludisme cérébral expérimental

Hémostase	
L'hémorragie est observée lors d'autopsie du cerveau et d'autres tissus	La fuite vasculaire cérébrale survient chez des patients non atteints de paludisme cérébral
L'hémorragie rétinienne est un indicateur d'un mauvais pronostic pour le paludisme cérébral	L'angiographie fluorescente n'a détecté aucune augmentation de la fuite au niveau des capillaires
La thrombocytopénie profonde corrobore avec le développement du paludisme cérébral	La thrombocytopénie survient dans le paludisme non-létal à <i>P. vivax</i>
L'adhésion des plaquettes au niveau du cerveau corrobore avec le paludisme cérébral	L'oedème est observé dans quelques cas mais pas dans tous les cas de paludisme cérébral
La consommation des facteurs de coagulation engendre un état de procoagulation et une tendance au saignement qui corrobore avec le développement du paludisme cérébral	L'hypovolumie secondaire à la fuite vasculaire est controversée
La fuite vasculaire survient dans le cerveau au cours du paludisme cérébral	-
La thrombocytopénie profonde survient au cours du paludisme cérébral expérimental	La fuite vasculaire survient chez les souches de souris résistantes au paludisme cérébral expérimental
Les plaquettes sont nécessaires au stade précoce du paludisme cérébral expérimental	La thrombocytopénie survient chez les souches de souris résistantes au paludisme cérébral expérimental
Les plaquettes adhèrent via ICAM-1 et P-selectine à la microvasculature du cerveau	
La fuite vasculaire et l'hémorragie surviennent au cours du paludisme cérébral expérimental	

III.3.b. L'hypothèse de l'inflammation :

L'hypothèse inflammatoire proposée par Maegraith en 1948, stipule que les parasites du paludisme et d'autres agents infectieux entraînent une réponse inflammatoire systémique, qui est responsable de perturbation de multiples organes et de la mort. Les toxines paludiques (probablement le glycophosphoinositol) adhèrent aux motifs des récepteurs de reconnaissance du système immunitaire inné et activent les monocytes à sécréter les cytokines proinflammatoires y comprises l'interleukine (IL)-1, IL-6, *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), le TNF et les lymphotoxines, et produisent également les superoxydes et le NO. La cytokine proinflammatoire, le TNF est supposée réguler la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) et d'autres molécules d'adhésion endothéliales durant le paludisme cérébral. Dans le paludisme cérébral expérimental, l'IFN- γ au lieu du TNF est nécessaire à augmenter le niveau d'ICAM-1 dans le cerveau, et les cytokines régulant l'augmentation des molécules d'adhésion endothéliale sont des molécules d'adhésion spécifique et tissu spécifique. La preuve palpable en utilisant les souris *knockout* et l'inhibition par les anticorps monoclonaux indique que la réponse inflammatoire est nécessaire pour le développement de la maladie, mais la pertinence des molécules d'adhésion endothéliales dans le paludisme cérébral est discutable. Les avantages et les désavantages des modèles animaux ont été discutés par Combes et collaborateurs.

L'hypothèse immunopathologique comme l'hypothèse de la séquestration n'expliquent pas complètement la pathogenèse du paludisme cérébral. Des niveaux élevés de cytokines proinflammatoires sont détectés lors de l'accès palustre simple à *P. vivax*, suggérant que ces cytokines sont nécessaires mais non suffisantes pour le développement du paludisme cérébral. Trois agents anti-inflammatoires (anticorps monoclonal anti-TNF, pentoxyfylline et la dexaméthasone) testés lors

d'essais cliniques n'ont pas entraîné d'amélioration, et l'anticorps monoclonal anti-TNF et la dexaméthasone ont souvent exacerbé la maladie. Il pourrait exister d'autres explications à l'échec de ces agents anti-inflammatoires, telles la maintenance du TNF dans la circulation, le transport du TNF par l'anticorps monoclonal à l'endothélium et/ou l'administration différée des anticorps anti-TNF. Il semble que l'inflammation seule n'est pas à la base du processus pathologique.

Dans l'hypothèse inflammatoire, la surproduction du NO est supposée avoir un rôle central dans la pathogenèse du paludisme cérébral. Le NO est une importante molécule qui par sa fonction pléiotropique affecte la séquestration des hématies infectées, l'inflammation et l'hémostase. Cependant, la biodisponibilité du NO est probablement faible au lieu d'être forte dans les vaisseaux sanguins à cause de l'hypoargininémie causée par l'arginase I libérée à partir des hématies, les taux élevés de NO trouvé dans l'hémoglobine libre libérée des hématies, et le superoxyde oppresse le NO durant l'infection par *P. falciparum*.

III.3.c. L'hémostase dans la pathogenèse du paludisme cérébral :

Ni l'hypothèse de la séquestration, ni l'hypothèse de l'inflammation n'indique un rôle joué par la perturbation des fonctions de l'hémostase dans la pathogenèse du paludisme cérébral. Pour le moment, une hémorragie est observée après autopsie de patients décédés de paludisme cérébral, et l'observation de l'hémorragie rétinienne après examen du fond d'oeil est indicatrice d'un mauvais pronostic. Presque toutes les études cliniques analysant l'hémostase durant l'infection palustre rapportent un état de procoagulation qui corrobore avec le développement de la maladie. Les patients atteints de paludisme à *P. falciparum* exhibent un temps de saignement long, de prothrombine prolongée et de temps de prothrombine partiel, et une perturbation de la réponse d'agrégation pour définir le stimulus. Ces résultats confirment la coagulopathie pendant l'infection palustre à *P. falciparum*, et indiquent que le déficit des facteurs de coagulation V, VII, et IX sont les déficits

clés dans l'hémostase. La coagulation disséminée intravasculaire est un événement rare mais a été observée lors de certaines études. Les facteurs tissulaires exprimés par les monocytes activés est un initiateur pour la cascade de coagulation, laquelle alors résulte par une consommation accrue de facteurs de coagulation, de la présence de la fibrine dimère dans le plasma et des niveaux bas de la protéine C anticoagulante et de la protéine S chez les patients infectés par *P. falciparum*. Cet état local de procoagulation pourrait contribuer à l'hémorragie qui survient durant l'infection palustre.

Les plaquettes sont les cellules effectrices du système hémostatique et peuvent contribuer au paludisme cérébral. Après activation, les plaquettes génèrent une charge négative à la surface requise *in-vivo* pour la formation du complexe visqueux de la prothrombine et la libération des agents prothrombiques, incluant l'adénosine diphosphate (ADP). Ainsi la thrombocytopénie, laquelle est marquée durant *P. falciparum* et le paludisme cérébral expérimental, réduit la surface disponible pour la formation de ce complexe enzymatique pour la coagulation durant le paludisme. Les rosettes, qui peuvent être analogues à de minithrompies, sont des amas d'érythrocytes parasités et non-parasités, souvent avec les plaquettes suggérant un lien entre l'hémostase et l'obstruction mécanique.

Les rosettes sont liées à la genèse du paludisme cérébral dans certaines études mais pas d'autres. Les plaquettes sont aussi des cellules immunes effectrices, exprimant les récepteurs aux chémokines et libérant les cytokines (y comprise l'IL-1), les chémokines et autres molécules immunomodulatrices à partir des granules libérées après l'activation. Ainsi, les plaquettes pourront fonctionner comme un pont entre l'hémostase et l'inflammation. La thrombocytopénie (l'absence de plaquettes circulantes) est observée dans toutes les études sur le paludisme cérébral, et donc la thrombocytopénie corrobore avec le développement de la maladie. Cependant, la thrombocytopénie peut aussi survenir dans le paludisme à *P. vivax* non-létal et chez

les souris résistantes au paludisme cérébral expérimental, suggérant que la thrombocytopénie est nécessaire mais pas suffisante à déclencher la maladie. Ainsi, la thrombocytopénie augmente la probabilité d'hémorragie mais de lésions additionnelles sont nécessaires pour causer le saignement létal. L'adhésion des plaquettes à la microcirculation durant le paludisme, comme la séquestration des hématies parasitées, pourrait aussi contribuer au développement de la maladie. Ainsi, les plaquettes adhèrent à un stade tardif durant le paludisme cérébral expérimental à travers les P-selectines et l'ICAM-1. La surface des plaquettes colorées et la proportion des veinules contenant les plaquettes colorées sont remarquablement élevées chez les enfants qui sont décédés de paludisme cérébral que dans les cas de coma non-infectieux contrôlés. Cependant, il est possible que l'adhésion des plaquettes reflètent une tentative pour le système hémostatique à améliorer la disruption de la microcirculation, impliquant que l'adhésion des plaquettes est bénéfique que pathologique.

Les microparticules sont libérées à partir de la plupart des types de cellules et représentent un mécanisme pour la signalisation intercellulaire. Celle-ci est particulièrement importante dans l'hémostase, ou l'expression des facteurs tissulaires sur les cellules endothéliales ou les macrophages engendrent la cascade protéolytique, mais la phase d'amplification survient sur la membrane des plaquettes activées. Les microparticules supposées promouvoir la coagulation en transportant les cellules endothéliales et les molécules à la surface de la membrane des monocytes aux plaquettes, et vice-versa, ainsi transportant ensemble différents composants de la cascade de coagulation. Les microparticules de plaquettes ont été aussi supposées fonctionnées comme un pont en promouvant l'adhésion des leucocytes à l'endothélium. L'un des mécanismes pourrait potentiellement résulter dans l'activation pathologique des systèmes hémostatique et immune observée dans le paludisme. Les microparticules des cellules endothéliales sont formées *in-vitro*

en réponse au TNF, et expriment les marqueurs des cellules endothéliales activées qui sont facilement détectables chez l'homme infecté par *P. falciparum* et corrobore avec le développement de la maladie.

L'*ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) module la distribution des couches de phosphatidylserine sur toute la surface externe de la membrane plasmique. Les souris ABCA1^{-/-} exhibent une vesiculation et une microparticule incohérentes, et sont complètement résistantes au paludisme cérébral expérimental. Cependant, bien que les microparticules pourront avoir un rôle machinal dans la pathologie palustre et représentent un important potentiel de biomarqueurs, elles sont difficiles à mesurer quantitativement avec les technologies conventionnelles, lesquelles ont conduit à des résultats inconsistants lors de diverses études. La cytométrie de flux est la technologie utilisée dans l'étude de la surface des protéines sur les microparticules individuelles. Cependant, les résultats préliminaires indiquent que les instruments conventionnels peuvent seulement détecter les agrégats de microparticules et manquent de sensibilité nécessaire à mesurer les protéines sur ces petites surfaces de microparticules de 100 nm de diamètre. Ainsi, l'analyse quantitative des microparticules doit être interprétée avec caution. Le rôle potentiel des microparticules dans la pathogenèse du paludisme cérébral est dans une phase d'essai et a besoin d'être testée.

III.3.d. Unification des processus pathogéniques :

Nous pensons qu'une intégration des processus pathologiques décrits ci-dessus probablement reflète le meilleur complexe pathologique qui aboutit à la mort dans le paludisme cérébral plutôt que chaque hypothèse prise isolément. Bien que les immunologistes aient longtemps divisé le système immunitaire en immunité innée et acquise, en réalité, c'est une continuité avec une réponse intégrée pour contrôler les agents infectieux. De même, il y a une intégration entre l'hémostase et

immunité. Il y a des milliers de molécules de plaquettes (par exemple, les *Toll Like Receptors* (TLR2, TLR4 et TLR9) qui ont été rapportés d'adhérer aux molécules dérivées du parasite. La déplétion précoce des plaquettes et non tardive durant le paludisme cérébral en partie protège contre le développement de la maladie en modulant la production des cytokines proinflammatoires. Collectivement, ces observations suggèrent que les plaquettes pourront fonctionner précocement dans le paludisme à activer l'inflammation pathologique. L'accroissement grandissant de leur nombre (2×10^8 /ml) comparée aux monocytes ($\sim 1 \times 10^5$ /ml) circulantes dans le sang fait qu'il est plus probable que les plaquettes au lieu des cellules du système inné adhèrent aux antigènes parasitaires dans le sang et, en retour, contribuent à l'activation de la réponse immune.

L'activation de la réponse immune engendre la production des cytokines proinflammatoires qui, en retour, augmentent l'expression des molécules de cellules d'adhésion, augmentent la séquestration parasitaire, et l'adhésion des plaquettes et des leucocytes à l'endothélium. Les leucocytes, les hématies parasitées et les plaquettes adhérentes à l'endothélium à travers une superposition de molécules d'adhésion. Ainsi, tout signal transmis à travers les cellules d'adhésion est probablement similaire au signal transmis par l'adhésion des hématies parasitées seules. La collection des signaux inflammatoires (TNF, IFN- γ , le facteur de croissance vasculaire, les facteurs d'activation des plaquettes, etc.) durant le paludisme est connue à clarifier la fuite vasculaire et, en combinaison avec la signalisation à travers les cellules d'adhésion, pourrait contribuer à la disruption microvasculaire au niveau de plusieurs organes dont le cerveau.

Une étude récente a démontré que l'inhalation de petite quantité de monoxyde de carbone aide à prévenir les parasites du paludisme à franchir la barrière du cerveau. Le monoxyde de carbone agit comme une enzyme naturelle libérée par l'organisme en réponse à l'infection par le *Plasmodium*. En plus, il semble réduire

l'inflammation et l'hémorragie, et empêche les petits vaisseaux du cerveau à s'encombrer, un symptôme fréquemment associé au développement du paludisme cérébral.

III.3.e. Conclusion sur le paludisme cérébral :

Le syndrome du paludisme cérébral est complexe. Il est peu probable qu'une seule hypothèse soit responsable de la pathogenèse. Les données actuelles indiquent que toutes les trois hypothèses décrites ci-dessus (hémostase, séquestration des hématies parasitées et l'inflammation) sont impliquées dans le paludisme cérébral. Ces hypothèses sont interdépendantes, suggérant que le paludisme cérébral est une « tempête parfaite » impliquant chacune de ces hypothèses. Une compréhension de base sur comment ces processus interagissent à causer le dysfonctionnement de la microcirculation durant le paludisme cérébral est nécessaire à résoudre les contradictions actuelles au regard du traitement inefficace du paludisme cérébral et à définir les biomarqueurs cliniques qui indiquent quand une telle thérapie est appropriée.

III.4. Rappel des différents aspects épidémiologiques du paludisme :

III.4.a. Dans le monde :

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

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

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

III.4.b. En Afrique :

L'Afrique est un continent qui présente sur le plan géographique plusieurs faciès épidémiologiques hétérogènes et dynamiques.

De nombreux facteurs tels que : les facteurs écologiques, anthropologiques, climatiques interviennent dans la définition du faciès épidémiologique.

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

Le parasite avec la prédominance de *P.falciparum* sur *P. malariae* et *P.ovale* [61]

Les anophèles vectrices avec leurs polymorphismes écophénotypiques et leurs comportements.

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

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

Tous ces facteurs sont sous l'influence du phénomène d'urbanisation qui s'effectue le plus souvent dans les pays en développement de façon anarchique. Les faciès épidémiologiques décrits sont [75].

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

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

III.4.c. Au Mali :

Cinq faciès épidémiologiques de transmission du paludisme ont été décrits par Doumbo et al [25] :

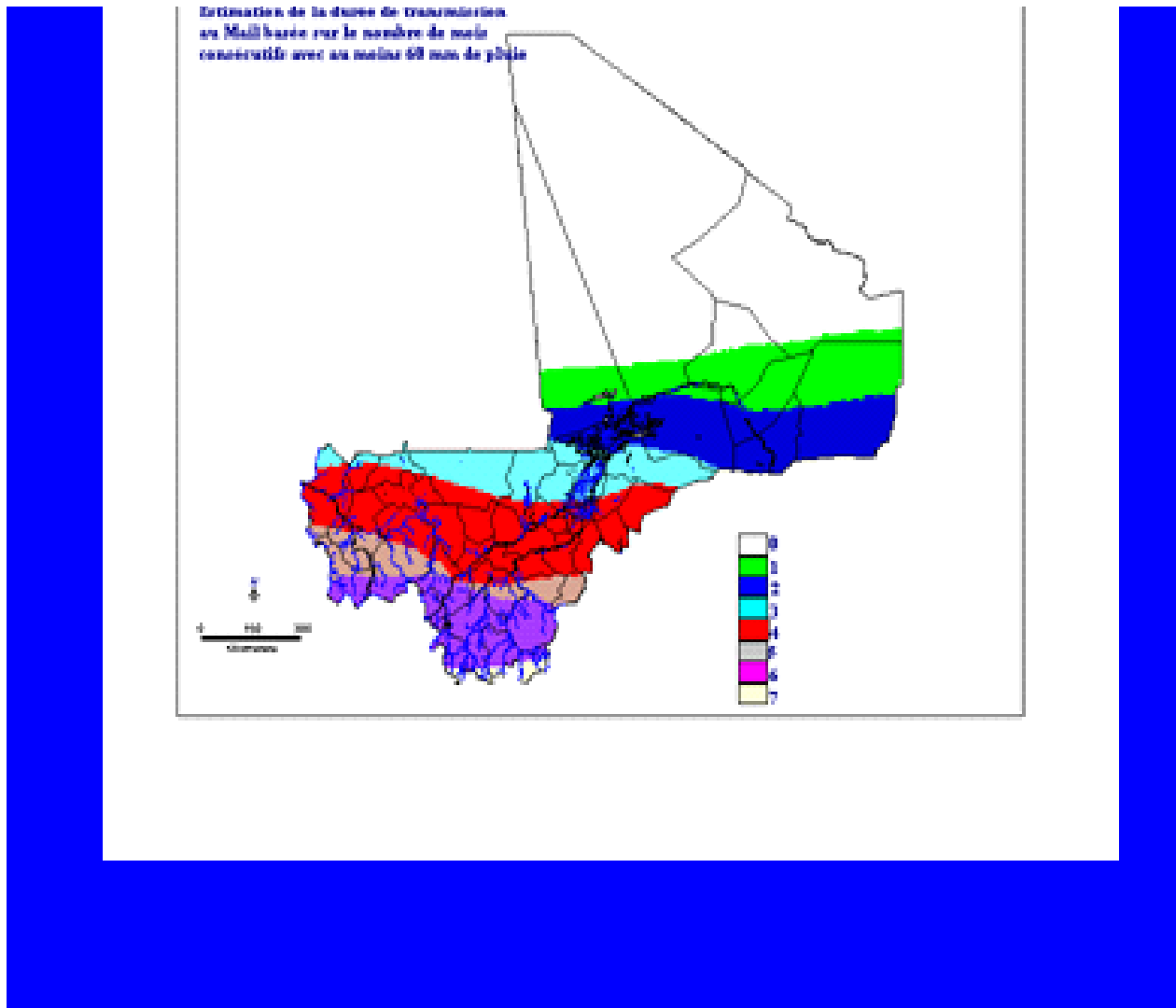
- ❖ La zone de transmission saisonnière longue de quatre à six mois au sud. Elle correspond à la région soudano – guinéenne. Le paludisme y est holo-endémique avec un indice plasmodique supérieur à 75% de juin à novembre.
- ❖ La zone de transmission saisonnière courte à quatre mois dans les régions de la savane nord soudanienne et sahel. Le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.
- ❖ La zone subsaharienne au Nord, où la transmission est sporadique voire épidémique, l'indice plasmodique est inférieur à 5%.
- ❖ La zone du delta intérieur du fleuve Niger et les zones de retenue d'eau et de riziculture (barrage) où la transmission est bimodale voire plurimodale. En début de saison de pluie, la période de décrue et de mise en eau des casiers rizicoles. Le paludisme est de type méso endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.
- ❖ Le milieu urbain en particulier celui de Bamako est impropre à l'impaludation (pollution des gîtes, médicalisation etc ...) Le paludisme y est de type hypo endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10%. Cette hypo endémicité du milieu urbain expose les enfants des citadins aux formes graves et compliquées du paludisme, souvent à un âge avancé par rapport aux enfants des zones rurales [29]. Ce milieu peut être divisé en deux : le centre ville, le milieu péri urbain (constitué par les villages situés en périphérie de la ville de Bamako).

◆ **L'écosystème climatique du Mali :**


On distingue 3 zones climatiques au Mali :

- **la zone soudanienne**, à l'extrême sud du pays avec une pluviométrie de 1500 mm d'eau environ par an.
- **la zone sahélienne**, au centre recevant 200 à 800 mm d'eau par an.
- **et la zone subsaharienne** qui occupe la moitié nord du pays. Les précipitations y sont irrégulières, voire accidentelles et très souvent inférieures à 200 mm d'eau par an.

FIGURE 2 : ESTIMATION de la durée de la transmission du paludisme au Mali basée sur le nombre de mois consécutif avec au moins 60 mm de pluie.



LEGENDE :

- | | | | |
|---|------------------------|---|------------------------|
|  | PAS DE TRANSMISSION |  | 6 MOIS DE TRANSMISSION |
|  | 1 MOIS DE TRANSMISSION |  | 7 MOIS DE TRANSMISSION |
|  | 2 MOIS DE TRANSMISSION | | |
|  | 3 MOIS DE TRANSMISSION | | |
|  | 4 MOIS DE TRANSMISSION | | |
|  | 5 MOIS DE TRANSMISSION | | |

Le paludisme est endémique au Mali avec une intense transmission au cours de la saison pluvieuse dont la durée est variable en fonction des zones éco-climatiques.

METHODOLOGIE

IV-METHODOLOGIE :

IV.1-Cadre d'étude :

Ce travail a été réalisé dans le service de réanimation adulte du centre hospitalier universitaire (CHU) GABRIEL TOURE de Bamako.

IV.2-Type d'étude :

Notre étude a été prospective car a consisté au recrutement exhaustif de tous les cas de paludisme grave qui ont été hospitalisés pendant la période d'étude.

IV.3-Durée d'étude : Notre étude s'est étendue sur une période de 12 mois (Juin 2006 à Mai 2007).

IV.4-Population d'étude :

La population d'étude a porté sur tous les malades admis dans le service de réanimation avec forte suspicion de paludisme aigu grave.

IV.5-Critères d'inclusion et de non inclusion :

Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients hospitalisés en réanimation adultes, répondant aux critères de définition du paludisme grave c'est-à-dire les patients ayant un ou plusieurs dysfonctionnements (s) d'organe et/ou un ou plusieurs dysfonctionnement(s) métaboliques secondaires à la présence de Plasmodium falciparum dans le sang, retrouvé soit au moment du diagnostic soit antérieurement.

Ont été inclus également les patients ayant une goutte épaisse négative mais dont le tableau et l'évolution cliniques sont en faveur d'un paludisme grave et ayant bien répondu au traitement antipalustre d'épreuve.

Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus dans notre étude :

-Les patients présentant un tableau et une évolution cliniques en faveur d'un paludisme grave mais dont la goutte épaisse est revenue négative et n'ayant eu aucune amélioration clinique sous traitement antipalustre d'épreuve.

- les patients infectés par le Plasmodium falciparum au cours de leur hospitalisation.

IV.6-Mode de recrutement :

Notre étude a consisté au recrutement exhaustif des adultes paludéens graves hospitalisés dans le service d'anesthésie-réanimation du CHU Gabriel Touré. Les patients étaient recrutés parmi les malades hospitalisés et par saison de transmission. Après un examen clinique minutieux, devant une forte présomption de paludisme aigu grave, nous procédions immédiatement à un prélèvement sanguin pour la goutte épaisse et le frottis mince. Dès réception des résultats, si la goutte épaisse et le frottis mince sont positifs, nous incluons le malade dans notre étude.

Chaque patient inclus dans l'étude faisait l'objet d'une fiche individuelle présentant les mentions suivantes :

- Les données sociodémographiques,
- Les données cliniques,
- Les données biologiques,
- Les données thérapeutiques à J0, J1, J2 et plus
- L'évolution à J1, J2 et plus
- La durée de séjour en réanimation

Les investigations para cliniques effectuées sont :

- La goutte épaisse,
- Le frottis mince,
- La numération et formule sanguine,
- La glycémie,
- La créatininémie.

Quant à la NFS, la glycémie et la créatininémie, nous avons défini les taux en nous référant aux normes du laboratoire de l'hôpital :

Analyses	Valeurs de référence
Hémoglobine (Hb)	6,1 à 17,7 gr/dl
Hématocrite (Ht)	16,7 à 50%
Glycémie	4,1 à 6,1 mmol/l
Créatininémie	Homme : 62 à 120 μ mol/l Femme : 53 à 100 μ mol/l

IV.7-Diagnostiques cliniques et protocole de prise en charge des cas :

Chaque patient faisait l'objet d'un examen clinique complet avec prise systématique de la pression artérielle, du pouls, la température axillaire, et l'évaluation du score de Glasgow.

La goutte épaisse et le frottis mince étaient effectués lorsque le patient présentait au moins un des signes suivants : Coma, convulsions et détresse respiratoire qui sont considérés comme étant des signes de gravité.

La conduite thérapeutique fut la suivante :

- Le traitement étiologique selon les recommandations de l'OMS :

La quinine injectable (nous avons utilisé les sels de quinine qui sont plus disponibles à notre niveau) à la dose de charge de 20mg/kg de poids en perfusion intra veineuse (IV) pendant 4 heures dans du sérum glucosé à 5% (souvent à 10%) chez les patients n'ayant reçu aucun antipaludique les 24 heures précédant leur admission. Cette dose était suivie d'une dose d'entretien de 10 mg/kg de poids en perfusion IV pendant 4 heures également. Les patients ayant reçu un traitement antipalustre soit par automédication soit par un agent de santé les 24 heures précédentes, recevaient directement la dose d'entretien de 10 mg/kg de poids. Les perfusions étaient répétées toutes les 8 heures jusqu'à la reprise de l'alimentation entérale. Le relais était

généralement pris par une combinaison thérapeutique à base d'Artémisinine par voie orale.

- Le traitement symptomatique :

Antipyrétiques : De façon systématique, nous avons utilisé le **Paracétamol** en perfusion IV à la dose de 60 mg/kg de poids/ 24 heures fractionnée en 4 temps soit toutes les 6 heures.

Anticonvulsivants : **Diazépam** en intra veineuse à la dose de 0,08 à 0,2 mg/kg de poids en bolus répété au besoin soit **Midazolam** injectable à la seringue électrique en cas de crise persistante.

Antibiothérapie : **Amoxicilline** ou **Ceftriaxone** à la dose de 50 à 100 mg/ kg de poids/24 heures contre les co-infections bactériennes.

RESULTATS

V-RESULTATS :

Notre étude nous a permis de colliger 54 patients durant la période allant de Juin 2006 à Mai 2007.

Tableau I : Répartition des patients selon la tranche d'age

Tranche d'age en années	Effectif	Fréquence
> 65	18	33%
15-25	11	20%
56-65	9	17%
46-55	6	11%
26-35	5	9%
36-45	5	9%
Total	54	100%

33% des patients de notre étude ont un âge supérieur à 65 ans.

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectif	Fréquence
Feminin	33	61%
Masculin	21	39%
Total	54	100%

Dans notre étude les femmes sont les plus représentées avec 61% des cas pour un sexe ratio à 1,57.

Tableau III : Répartition des patients selon l'ethnie

Ethnie	Effectif	Fréquence
Bambara	19	35%
Malinké	12	22%
Peulh	9	17%
Soninké	6	11%
Sonrhai	5	9%
Dafin	2	4%
Touareg	1	2%
Total	54	100%

Dans notre étude les Bambara ont été les plus représentés avec 35% des cas.

Tableau IV : Répartition des patients selon la profession

Profession	Effectif	Fréquence
Ménage	20	37%
Cultivateur	11	20%
Commerçant	9	17%
Ouvrier	6	11%
Fonctionnaire	5	9%
Elève	3	6%
Total	54	100%

37% des patients de l'étude étaient des ménagères.

Tableau V : Répartition des patients selon le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	Effectif	Fréquence
Primaire	21	39%
Non instruit	20	37%
Secondaire	8	15%
Supérieur	5	9%
Total	54	100%

Dans notre étude, 39% des patients n'avaient pas dépassé l'école primaire.

Tableau VI : Répartition des patients selon le niveau socio-économique estimé

Niveau socio-économique	Effectif	Fréquence
Bas	32	59%
Moyen	19	35 %
Elevé	3	6%
Total	54	100%

La plupart des patients de l'étude seraient d'une classe socio-économique basse soit 59% des cas.

Tableau VII : Répartition des patients selon la saison de transmission

Période	Effectif	Fréquence
Juillet-Octobre	30	56%
Novembre-Février	14	26%
Mars- Mai	10	19%
Total	54	100%

La majorité de nos patients (56%) a été admise pendant la saison de forte transmission (Juillet-Octobre).

Tableau VIII : Répartition des patients selon la résidence

Résidence	Effectif	Fréquence
Bamako	43	80%
Koulikoro	4	7%
Etranger	3	6%
Ségou	2	4%
Gao	1	2%
Kidal	1	2%
Total	54	100%

La grande majorité de nos patients était de Bamako en zone urbaine (80%).

Tableau IX : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Motif	Effectif	Fréquence
Altération de la conscience	47	87%
Détresse respiratoire	4	7%
Autres	3	6%
Total	54	100%

L'altération de la conscience a été le motif de consultation le plus fréquent avec 87% des cas.

Tableau X : Répartition des patients selon l'automédication déclarée

Medicaments	Effectif	Fréquence
Produit non identifié	23	43%
Medicament traditionnel	16	30%
Aucune automédication	11	20%
Chloroquine	2	4%
Sulfadoxine-Pyriméthamine	1	2%
Artésunate	1	2%
Total	54	100%

43% de des patients de l'étude auraient fait une automédication mais les produits n'ont pas pu être identifiés.

Tableau XI : Répartition des patients selon le traitement médical reçu antérieurement

Produits	Effectif	Fréquence
Aucun traitement reçu	45	83%
Sels de quinine	5	9%
Combinaison à base d'Artémisinine	3	6%
Artésunate	1	2%
Total	54	100%

La majorité de nos patients soit 83% des cas n'ont reçu aucun traitement en milieu médical avant leur admission.

Tableau XII : Répartition des patients selon le tableau clinique

Signes	Effectif	Fréquence
Coma+ fièvre	25	46%
fièvre+collapsus	10	18%
Coma+fièvre+ anémie	6	11%
Coma+fièvre+convulsions	6	11%
fièvre+ictère	3	6%
Anémie severe	2	4%
Coma+convulsions	1	2%
Coma isolé	1	2%
Total	54	100%

Un coma associé à une fièvre à été le tableau clinique le plus observé chez nos patients soit 46% des cas.

Tableau XIII: Evaluation du score de Glasgow

Score de Glasgow	Effectif	Fréquence
≤ 8	39	72%
9 – 12	8	15%
13 – 15	7	13%
Total	54	100%

A l'admission la majorité des patients de l'étude avait un score de Glasgow inférieur ou égal à 8 soit 72% des cas

Tableau XIV : La goutte épaisse et le frottis mince

Resultats	Goutte épaisse		Frottis mince	
	Effectif	Fréquence	Effectif	Fréquence
Positif	41	76%	41	76%
Négatif	13	24%	13	24%
Total	54	100%	54	100%

La goutte épaisse et le frottis mince sont revenus positifs chez 76% des patients.

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

Température	Effectif	Fréquence
Hyperthermie ($\geq 39^{\circ}\text{c}$)	50	93%
Normale ($36,5^{\circ}$ - $37,5^{\circ}\text{c}$)	4	7%
Total	54	100%

Une hyperthermie était présente dans 93% des cas.

Tableau XVI : Répartition des patients selon le taux d'Hémoglobine

Taux (en gr/dl)	Effectif	Fréquence
6,1 – 17,7	46	85%
< 6,1	8	15%
Total	54	100%

Il ressort de ce tableau que 85% de nos cas avaient un taux d'hémoglobine dans les normes.

Tableau XVII: Répartition des patients selon la glycémie

Glycémie (en mmol/l)	Effectif	Fréquence
4,1 – 6,1	31	57%
< 4,1	23	43%
Total	54	100%

La majorité des patients de l'étude avait une glycémie normale (57%).

Tableau XVIII: Répartition des patients selon la créatinine sérique

Taux (en $\mu\text{mol/l}$)	Effectif	Fréquence
53 – 120	43	80%
> 120	11	20%
Total	54	100%

La créatinine plasmatique était à un taux normal chez 80% des patients au cours de l'hospitalisation.

Tableau XIX: Le Traitement à la quinine

Quinine	Effectif	Fréquence
Dose de charge	41	76%
Dose d'entretien	13	24%
Total	54	100%

La majorité des patients de notre travail a reçu une dose de charge de quinine injectable soit 76% des cas.

Tableau XX: Le traitement oral (traitement de relais)

Médicaments	Effectif	Fréquence
Combinaison thérapeutique à base d'artémésinine	32	59%
Autres	22	41%
Total	54	100%

Autres=Artésunate, Sulfadoxine-Pyriméthamine et quinine per os.

Les combinaisons thérapeutiques à base d'artémésinine ont été les plus sollicitées comme traitement de relais à la quinine (59%).

Tableau XXI: Le conditionnement des patients

Type de conditionnement	OUI		NON		TOTAL	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Aspiration	48	89	6	11	54	100
Libération des VAS	47	87	7	13	54	100
Intubation endotrachéale	39	72	15	28	54	100

La majorité des patients a fait l'objet d'une libération des voies aériennes (87%) et d'une aspiration (89%).

Tableau XXII: Le Traitement adjuvant

Type de traitement	Oui		Non		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
Antipyrétique	50	93	4	7	54	100
Anticonvulsivant	10	19	44	82	54	100
Transfusion sanguine	5	9	49	91	54	100

Les antipyrétiques ont été les plus utilisés comme traitement symptomatique (93%) contrairement à la transfusion sanguine qui a été très peu effectuée (9%).

Tableau XXIII : Répartition selon la durée de séjour en réanimation

Durée de séjour	Effectif	Fréquence
Inférieur à 7 jours	40	74%
Supérieur à 7 jours	14	26%
Total	54	100%

La plupart de nos patients ont eu une durée de séjour inférieure à une semaine soit 74 % des cas.

Tableau XXIV: Répartition des patients selon l'évolution clinique

Evolution clinique	Favorable		Défavorable		Total	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif	%
	36	67	18	33	54	100

La grande majorité de nos patients a eu une évolution clinique favorable sous traitement (67%). Le décès a été observé dans 33% des cas.

COMMENTAIRES

&

DISCUSSIONS

VI-COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :

Notre étude s'étendait sur une année et 54 patients paludéens graves ont été admis durant cette période.

Les limites de notre étude ont concerné la non disponibilité de certains examens complémentaires pour d'autres explorations biologiques (pH sanguin, parasitemie, bilirubinémie, sérologie parasitaire entre autre). Le traitement étiologique portait essentiellement sur l'utilisation des sels de quinine. La chimioprophylaxie n'a été documentée chez aucun des patients.

VI.1-Fréquence globale :

Durant la période d'étude, 658 patients ont été admis en réanimation dont 54 cas de paludisme grave. Nous avons eu une fréquence globale de 8,2% de cas de paludisme grave.

VI.2-Relation avec l'âge :

La classe d'âge 20-50 ans a été la plus représentée soit 64% des cas. Le taux de cette classe d'âge est proche des résultats de K.DIABATE [45] et TSOBGNY [74] qui eurent respectivement 45% et 51% à l'hôpital du Point G. Ce résultat traduit que la couche sociale la plus active reste la plus touchée.

A côté, la classe d'âge des plus de 65 ans a représenté 33%des cas. Ce groupe constitue l'un des groupes les plus vulnérables à la maladie selon la littérature.

VI.3-Relation avec le sexe :

Le sexe féminin a prédominé dans notre série avec un sexe ratio à 1,57. Ce résultat est différent de celui des travaux de TSOBGNY [74] et K.DIABATE [45] où le sexe masculin était majoritaire. Cependant il n'existe pas une quelconque relation de la maladie avec le sexe dans la littérature.

VI.4-Relation avec le niveau d'instruction :

38,9% de nos patients n'avaient pas dépassé l'école primaire. Cette scolarisation insuffisante a pu avoir joué un rôle dans la détérioration de l'état de santé de ces personnes. L'explication en est que ces personnes sont moins aptes à connaître

les notions d'hygiène de vie, les méthodes de prévention du paludisme, ni à avoir le réflexe de fréquentation régulière du milieu sanitaire.

VI.5-Relation avec le niveau socio-économique :

La plupart de nos cas étaient d'un niveau socio-économique bas (59%). Ceci a pu poser un problème de prise en charge précoce et adéquate de ces patients, leur solvabilité étant très limitée. Les difficultés à honorer les frais de consultation, les prescriptions médicales, les examens complémentaires et un mauvais statut nutritionnel sont des facteurs qui exposent considérablement ces personnes aux complications du paludisme.

VI.6-Paludisme grave et périodes :

Notre étude nous a permis de constater un pic de transmission de la maladie durant la période allant de Juillet à Octobre. Ceci coïncide avec l'hivernage et le post hivernage au Mali.

Au Kenya : BEIER J C [5] a trouvé que la forte incidence du paludisme grave coïncide avec la saison des pluies. Au Mali : BELCO et coll [61] ont observé un pic au mois d'Octobre à Bamako.

D'autres auteurs tels que MBOGO et coll [52] ont trouvé que la forte incidence du paludisme grave est due à une forte anthrophilie en fin de saison de transmission.

VI.7-Relation avec le lieu de résidence :

La grande majorité de nos patients était de Bamako en zone urbaine soit 80% des cas. Ceux provenant des autres zones étaient très peu représentés. Ce résultat est proche de celui de TSOBGNY [74] à l'hôpital du Point G en 2001 et de DEMBELE G à l'hôpital GABRIEL TOURE en 1990 avec respectivement 68% et 57% des cas venant du milieu urbain. Cela pourrait s'expliquer par le fait que l'hypo endémicité du milieu urbain avec un indice plasmodique inférieur à 10% [29] expose certains citadins au paludisme grave.

VI.8- Evaluation neurologique des patients à l'admission :

Dans notre étude, l'altération de la conscience a été le motif d'admission le plus fréquent soit 87% des cas. Parmi ces patients 72% avait un score de Glasgow inférieur ou égal à 8 et 15% avait un score compris entre 9 et 12.

L'intubation endotrachéale a été faite chez 39 patients soit 72% avec 87% de libération des voies aériennes supérieures et 89% d'aspiration. Dans l'étude de TSOBGNY [74], l'altération de la conscience représentait 91% des admissions en réanimation mais le score de Glasgow inférieur à 8 se chiffrait à 22% et celui compris entre 9 et 10 à 78% des cas. Une intubation fut réalisée chez seulement 22% des cas.

VI.9-Relation avec l'automédication :

Dans notre étude nous avons constaté que 43% de nos cas avaient fait une automédication déclarée par la famille mais les produits n'ont pas pu être identifiés. TSOBGNY et K.DIABATE ont eu respectivement 90% et 77% dans leurs études. L'on pourrait comprendre cela quand on sait que ces personnes sont limitées financièrement et intellectuellement donc non conscientes du danger de cette automédication. Aussi nous constatons que les médicaments traditionnels sont très sollicités (30% de nos cas) et sont encore utilisés en première intention par beaucoup de nos populations démunies.

VI.10-Relation avec la chimioprophylaxie :

Notre travail nous a permis de constater une absence de chimioprophylaxie chez l'ensemble des patients y compris les femmes enceintes et les sujets neufs. Par ailleurs d'autres études [4], [54] ont trouvé un fort pourcentage de chimioprophylaxie (59% et 88%). Ces études ont démontré que cette chimioprophylaxie ne protège pas efficacement contre le paludisme grave.

De façon incontrôlée elle devient néfaste car favorise l'émergence de souches résistantes [13 ; 20].

VI.11-Les signes cliniques :

Dans notre étude le tableau clinique a été assez polymorphe mais le coma et la fièvre ont largement dominé avec respectivement 72% et 93% des cas. Dans la plupart des cas ces deux signes étaient associés (68%). Le coma isolé a été observé chez un seul patient. TSOBGNY [74] et K.DIABATE [45] ont eu des résultats similaires dans leurs études cliniques soit respectivement 92% et 76% des cas de coma puis 88% et 91% des cas de fièvre. Ces résultats démontrent la fréquence très élevée de l'atteinte cérébrale en cas de paludisme grave chez les adultes. La fièvre bien que non spécifique du paludisme grave est aussi très fréquente. L'hypoglycémie a été aussi beaucoup constatée dans notre travail soit 43% des cas. Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'un nombre assez important de nos patients était des personnes âgées qui s'alimentaient insuffisamment donc à risque d'hypoglycémie majorée par le paludisme grave.

Les convulsions bien que très peu représentées dans notre étude (13% des cas), constituent toujours une source d'inquiétude sérieuse pour l'entourage des patients. Elles s'expliquent par le fait que les érythrocytes infectés se regroupent entre eux et forment des micro agrégats susceptibles d'obstruer les capillaires d'organes profonds (cerveau). La rupture des schizontes est susceptible de libérer de grandes quantités de toxines à l'origine de lésions cellulaires responsables de crises convulsives.

Nous avons observé très peu de cas d'anémie sévère dans notre série soit 15%. Ce groupe était constitué essentiellement de femmes enceintes et de parturientes. L'ictère a été retrouvé dans 6% des cas.

Finalement une comparaison de nos signes avec beaucoup d'autres études montre très peu de différence dans leur tableau clinique à savoir principalement le coma sur un fond d'hyperthermie : AYIVI B [4], MOYEN G [54], SCHNIDER D [67], TSOBGNY [74].

Certains de nos patients ont fait une automédication ou ont reçu un traitement inadéquat avant leur admission. Ainsi pour nos cas de goutte épaisse négative

(24%) nous nous sommes référés surtout aux signes cliniques et à la réponse thérapeutique des patients à l'administration des sels de quinine.

Nous n'avons pas eu la possibilité d'avoir la parasitemie chez nos patients car difficilement réalisable au niveau du laboratoire de l'hôpital. Toutefois, plusieurs études [45 ; 74 ; 72 ; 69] ont trouvé que la gravité du paludisme n'est pas fonction de la parasitémie mais surtout du statut immunitaire.

VI.12-Le traitement :

L'oxygénothérapie a été systématique. Afin de dégager les voies aériennes supérieures et d'éviter une morsure de la langue lors des crises convulsives, nous avons eu à placer une canule de Guedel chez la majorité de nos patients (87%) et effectuer une aspiration des sécrétions trachéobronchiques. Certains cas de détresse respiratoire ont nécessité une assistance respiratoire à l'ambu manuel. Une intubation endotrachéale avec ventilation a été effectuée chez 19 patients (35%) comateux avec encombrement bronchique.

Tous les patients ont bénéficié d'un apport hydro électrolytique jusqu'à la reprise de la nutrition entérale. Tous ont reçu les sels de quinine en perfusion dans du sérum glucosé à 5% (souvent à 10%). La majorité des patients soit 76% a reçu une dose d'attaque (de charge) de 20mg par kilogramme de poids corporel de sels de quinine suivi d'une dose d'entretien toutes les 8 heures pendant 2 à 3 jours. Ces malades avaient une goutte épaisse positive et n'avaient reçu aucun antipaludique les 24 heures précédant leur admission.

Au réveil et à la reprise de l'alimentation orale, le relais était pris généralement par une combinaison thérapeutique à base d'artémisinine par voie orale (59% des cas).

Par rapport au traitement symptomatique, les antipyrétiques ont été les plus utilisés (93% des cas) principalement le Paracétamol en perfusion toutes les 6 heures. L'apyrexie était généralement obtenue à J1 d'hospitalisation. Comme anticonvulsivants nous avons eu recours au Diazepam en intraveineuse (dans la

plupart des cas) et au Midazolam à la seringue électrique en traitement de courte durée.

Une antibiothérapie a été nécessaire chez 32 patients (59%) contre les co-infections bactériennes fréquemment rencontrées au cours du paludisme grave, favorisée par le séjour en réanimation. Elles sont provoquées par une immunodépression induite par l'infection plasmodiale. Cette immunodépression intéresse à la fois les fonctions macrophagiques et les lymphocytes B et T avec activation des lymphocytes T suppresseurs. Elles peuvent être facteur de surmortalité [45].

VI.13-Durée de séjour en réanimation et évolution :

Dans notre étude, 40 patients ont eu une durée de séjour inférieure à une semaine (74%) tandis que 14 ont fait plus d'une semaine d'hospitalisation soit environ 26 %.

L'évolution a été bonne dans l'ensemble. L'apyrexie était obtenue en général au deuxième jour. Le score de Glasgow était généralement amélioré à partir du deuxième jour. Nous avons observé 18 décès parmi nos malades (33%). L'évolution favorable dans l'ensemble témoigne donc de l'efficacité du schéma thérapeutique utilisé et aussi la bonne sensibilité des souches plasmodiales observées aux médicaments utilisés. Nous n'avons pas observé de complications neurologiques. Les malades ayant une bonne évolution étaient transférés dans le service de médecine pour la suite du traitement.

Ainsi notre taux de létalité de 33% est en conformité avec la littérature : 10 à 40% selon Richard D [64] et 50% selon Philippe R [59].

CONCLUSION

&

RECOMMENDATIONS

VII-CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS :

Il ressort de notre étude une fréquence globale de 8,2% de cas de paludisme grave avec un pic de transmission à la période de Juillet à Octobre. La tranche d'âge de 20-50ans a été la plus représentée avec 64% des cas. Le sexe ratio était de 1,57 en faveur des femmes. La majorité des patients vivait en zone urbaine. Les couches sociales les plus touchées étaient celles les plus démunies et les moins instruites.

L'état de coma accompagné d'une hyperthermie a été le tableau le plus fréquent chez les adultes suivi d'une hypoglycémie associée.

Tous les patients ont bénéficié de la quinine injectable dans du sérum glucosé à 5% (souvent à 10%) et le relais était pris généralement par une combinaison thérapeutique à base d'Artémisinine par voie orale dès la reprise de l'alimentation entérale. La majorité de nos patients a bien répondu à ce traitement. La quinine reste donc efficace.

La létalité était surtout liée à l'âge (supérieur à 60 ans) et les antécédents du patient.

En définitive nous retenons que le paludisme grave chez l'adulte mérite une attention particulière du fait de son incidence élevée. Des efforts doivent être fournis pour freiner cette progression et réduire considérablement le taux de mortalité due à la maladie.

Au terme de notre étude nous formulons les recommandations suivantes :

Au personnel de santé :

- Appliquer correctement les conduites thérapeutiques face à un accès palustre simple.
- Assurer le transfert rapide médicalisé des cas graves du paludisme dans un service approprié, permettant la précocité dans la prise en charge.
- Sensibiliser la population par rapport à la prévention de la maladie.

Au PNLP :

- Mettre l'accent sur le paludisme grave chez l'adulte.
- Continuer les efforts d'information, éducation et communication (IEC) dans la population afin d'éviter l'automédication et recommander la fréquentation régulière des structures de santé.

Aux autorités sanitaires :

- Amoindrir le coût de la prise en charge du paludisme pour les adultes.
- Accentuer la disponibilité des moyens de prévention de la maladie.
- Mieux équiper les services de réanimation pour faire face aux difficultés liées à la prise en charge du coma en général et du paludisme grave en particulier.
- Développer les capacités des laboratoires hospitaliers en introduisant d'autres examens biologiques qui entrent dans le bilan du paludisme grave tels que : La bilirubinémie, le pH sanguin, la sérologie parasitaire entre autres.

Références

VIII-REFERENCES :

1) ADOH J ; SANGARE A ; SIRA D; PLO J ; AMANGOUA E ; BEUGRE N ; AKA K ; ESSOH N ; BOUTRASNI. Et COQUEREL. : Notre expérience sur le paludisme chez l'enfant

Pub. Med.Afr ; 1989 ; (100) : 44-48

2) ASSI-ADOU J ; HUOENOU-AGBO Y ; KOUAME K.J ; KANGA D et TIMOTE K.A.M. : Place du plasmodium en urgence pédiatrique (expérience de la ville d'Abidjan). Acte. Conf.Int. (OCCGE. Centre Muraz Bobo-Dioulasso du 11 au 14 avril 1988) : 230

3) ASSIMADI JK ; GBADOE.AD ; ATA KOUMA Y ;AGBENOWOSSI.K; IAWSON-EVI K ; GAYIBORA ;KASSANKOGNO. : Paludisme sévère chez l'enfant au Togo. Archives de Pédiatrie, 1998 ; 5 (12) : 1310 – 1315

4) AYIVI B ; KOUMAKPAI S ; DOSSOU-SOIGNON H ; DAN V ; et HAZOUME F.A. : Le neuropaludisme chez l'enfant à propos de 292 observations.

Pub Med. Afr 1992 ; 25 : 45-52

5) BIEIR J.C ; OSTER C.N ; ONYANGO F.K ; BALES J.D ;SHERWOOD J.A ; P PERKINS P.V and al. : Plasmodium falciparum incidence related to entomologic inoculation rates at a site proposed for testing malaria vaccines in Western Kenya.

Am j. Trop Med. Hyg. 1994 May; 50 (5) : 529-36

6) BONDIS F.S : Childhood Coma in Ibadan relation ship to socio-economic factor.

Trop.Georg.Med; 1991; 43 (3) : 288-292

7) BOUDIN C: ROBERT V; CARNAVALE P; et AMBROISE THOMAS P. Epidemiology of plasmodium falciparum in a rice field and a savane area in Burkina Faso. Comparative study on the acquired immunoprotection in native Populations.

Acta.Tropica; 1992; 51 (2) 103-111

- 8) BREWSTER D; GREENWOOD B. :** Seasonal variation of paediatric diseases in the Gambia, West Africa
- 9) BRUNETAUD J. :** Le paludisme – Notions de base sur la maladie. © 2005 WWW – Guyane – Guide.com/pages/paludisme.h t m. Pages : 1 – 5
- 10) CARME B; BOUQUETY J.C; TATI G; et PLASSARD H :** Neuropaludisme de l'enfant africain, facteurs de risques et pronostic à moyen terme. Symposium International sur le paludisme. IMTSSA, Marseille 1991.
- 11) CARME B ; PLASSARTH ; SENG P. and NZINGOVLAS.:** Cerebral malaria in Africa children.socio economic risk factor in BRAZZAVILLE, CONGO.
Am J Trop Med & HYG, 1994, 47,131 – 136.
- 12) CHAMAN M.T; PENA L.K et KONE M. :** Le paludisme en milieu urbain et rural : Etude comparative de la parasitémie chez les enfants fébriles.
Publ. Med. Afr ; 1989 ; (36) : 8-9
- 13) CHARMOT G ; MOCHET J ; et COULAUD J R. :** Prévention du paludisme.
Revue du praticien : Paludisme 18 juin 1988, 12-14
- 14) CHRISTIAN L ; MARTIN A ; MAGARAN B ; FRED B ; MAURINE D ; DON DES ; ETIENNE F ; ELEANOR G ; IMO K ; PIERRE L ; DEVELE S ; JUDI O ; BS ; FRANK T ; TOMAS T ; YENA T. 1998**
Towards and atlas of malaria risk in Africa.
First technical report of the MAA / AMA, collaboration. MARA/ARMA, Durban. P5.
- 15) CLARK IA; CHAUDHRI G. :** Tumor necrosis factor may contribute to anaemia of malaria by causing dyserythropoiesis and erythrophagocytosis. J Haematol 1988; 70 : 99-103
- 16) Conférence ministérielle sur le paludisme :** Grande ligne du plan d'action de l'OMS pour la lutte contre le paludisme 1993-2000; OMS Amsterdam 27 octobre 1992.

- 17) COULIBALY D** : Epidémiologie clinique du paludisme dans la ville de Bandiagara et niveau de sensibilité de plasmodium falciparum à la chloroquine.
Thèse de Médecine ; Bamako, 1998 ; 81 p n57
- 18) COULIBALY M.** : Les urgences pédiatriques à l'HGT.
Thèse de Médecine Bamako 1988. N°: 42
- 19) DAVIS TME ; PUKRITTAYAKAMEE S ; WOODHEAD JS et coll** :
Calcium and phosphate metabolism in acute falciparum malaria.
Clin Sci 1991; 81 : 297 – 304
- 20) DELMONT J; TESTA; ET GEORGES A.J.** : Chimiorésistance du paludisme, difficultés d'aujourd'hui perspectives vaccinales espoir de demain
Med. Af. ; 1990 ; 37(7) ; 374-376
- 21) DEMBELE G.** : Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques de l'hôpital Gabriel Touré. Thèse de Médecine Bamako 1991. N° : 25
- 22) DIAKITE D.** : Prescription médicamenteuse en Pédiatrie (connaissance et savoir faire des prescriptions)
Thèse de Médecine, Bamako 1989. N° : 25
- 23) DIANI F.** : Evaluation de la situation sanitaire au Mali
Thèse de Pharmacie, Bamako 1985.145pp
- 24) DOLO A.** : Réponse immunitaire ANTI-TRAP et morbidité palustre dans une zone d'hyper endémie palustre au Mali (Afrique de l'Ouest)
Thèse de Doctorat, Université de Rome, 1998
- 25) DOUMBO O ; OUATTAR N.I ; KOITA O ; MAHARAUX A ; TOURE Y ; TRAORE S.F ET QUILICI M.** : Approche écogéographique du paludisme en milieu urbain : Ville de Bamako au Mali. Ecol.Hum ; 1989 ; 8(3) : 3-15
- 26) DOUMBO O.** : Epidémiologie du paludisme au Mali, étude de la chloroquino-résistance, utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associé au traitement systématique des accès fébriles. Thèse de Doctorat, Université de Montpellier 1992

- 27) DRUILHE P ; DAUBERSIES P ; PATARAPOTIKUL J et al. :** A primary malarial infection is composed of a very wide range of genetically diverse but related parasites. *J clin Invest* 1998; 101 : 2008-16
- 28) ECHOS DU CNHU – c :** Le paludisme Bulletin trimestriel d'information Janvier – Février – Mars 1999. N°008 P : 1 – 4
- 29) EDESHAW Y. AND ASSEFA D. :** Cerebral malaria. Factor affecting outcome of treatment in a suboptimal clinical setting
J. Trop.Med.Hyg ; 1990 ; 93(1) : 44-47
- 30) ENGLISH MC. WARUIRU C, LIGHTOWLER C et coll. :**
hyponatraemia and dehydration in severe malaria. *Rch Dis Child* 1996 ; 74 : 201-205
- 31) FERNANDEZ-REYES D; GRAIG AG et al. :** A high frequency african coding polymorphism in the N-terminal domain of ICAM-1 predisposing to cerebral malaria in Kenya. *Hum Mol Gene* 1997;6 : 1357-60
- 32) GENTILINI M et DUFLO B. :** Le paludisme dans Médecine Tropicale, 1986 ; Ed. Flammarion. Med SC. Paris 1986, 92-97
- 33) GORDEUK V ; THUMA P ; BLITTENHAM G M et al. :** Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria. *N Engl j Med* 1992; 327 : 1473-7
- 34) GORDEUK V ; THUMA P ; BLITTENHAM G M et al. :** Effect of iron chelation therapy on recovery from deep coma in children with cerebral malaria. *Adv EXP Med bio* 1994; 356 : 371-83
- 35) GRAUGE, TAYLOR TE; MOLYNEUX. ME et al. :** Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. *N Engl J Med* 1989; 320 : 1586-91
- 36) GREENWOLD BM; MARSH K; SNOW RW. :** Why do some African children develop severe malaria ? *Parasitol Today* 1991; 7 : 277-81

- 37) GUIRE W; HILL AV; AIISHOOP C; GREWOOD BM; KWIATOSKI D.** : Variation in the TNF- α promoter region associated with susceptibility to cerebral malaria. *Nature (London)* 1994; 37 : 508-11
- 38) HAIDARA B.A.** : Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne de l'HPT G
Thèse de médecine, Bamako 1989. N° : 19
- 39) HILL AVS ; AIISOOP CEM ; KWIATOWSKI et al.** : Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991; 352 : 595-606
- 40) HOLST FGE; HEMMER CJ; KERN P; DIETICH M** – Inappropriate secretion of antidiuretic hormone and hyponatremia in severe falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50 : 602-607
- 41) IMPACT MALARIA** : L'actualité du paludisme © copyright Sanofi aventis 2002 – 2004 WWW impact-malaria.com. Pages : 1 – 2
- 42) Impact-malaria@Sanofilabo.com J.M. Saïssi et collaborateurs.** : Les objectifs à court terme du programme Impact Malaria
Médecine Tropicale. 2003. 63. 3
- 43) J. –M.SAISSY ; F. BRUNEEL ; J.-CAVALLO ; T.DEBORD ; B.GACHOT ; P.IMBERT ; D.MENNECIER ; C.ROGIER ; B.SOUWEINE ; J. –E Touze. ARNETTE GROUPE LIAISONS S.A :**
Paludisme grave édition 2001
- 44) KAOLOW. D.C** 1997 feb, 27. : Transmission. Blocking vaccines / Uses and current status of development. *Int. J. Parasitol.* (2) : 183-189
- 45) K.DIABATE** : 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'hôpital national du Point G.
Thèse de médecine. Bamako, MALI. Année 2004. N°: 78

- 46) KITCHEN SF.** : Falciparum malaria. In : Boyd MF, ed. Malaiology. Philadelphia, Pa : WB Saunders, 1949 : 966-1045
- 47) KOITA O** : Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long de la route transsaharienne au Mali (août – septembre)
Thèse Pharmacie Bamako 1998. N° : 26
- 48) KONE M** : Morbidité et mortalité dans le service de pédiatrie de l'HGT
Thèse de Médecine Bamako 1989. N°: 17
- 49) KWIATOOWSKI D ; HILL AVS ; SAMBON I et al.** : INF concentration in fatal cerebral non fatal cerebral and uncomplicated plasmodium falciparum malaria.
Lancet 1990; 336 : 1201-4
- 50) LOOAREESUWAN S; Ho M; WATTANAGOON Y;** White et al. : Dynamic alteration in splenic function during acute falciparum malaria. N Engl J Med 1987; 317 : 675-9
- 51) MAMADOU DIAKITE.** : Paludisme uptodate. 1^{ère} édition.
ImmunoGenomics Unit, MRTC/FMPOS BP 1805, Bamako, Mali.
- 52) MBOGO C.N, SNOW R.W, KABIRU E.W, OUMA J.H, GITHURE J.L, MARSH K, AND BEINER J.C.** : Low-level Plasmodium falciparum transmission and the incidence of severe malaria infections on the Kenyan coast.
Am. J. Trop Med. Hyg, 1993; 49(2) :245-253.
- 53) MOLYNEUX ME ; TAYLOR TE ; WIIMA JJ ; BORSTEIN J. :**
Clinical features and prognostic indicators in paediatric malaria : study of 131 comatose Malawian children. Q J Med 1989; 71 : 441-59
- 54) MOYEN G; NZIGOULA S; MOWANGA-NDINGA J.C; NKOA J.L; MPEMBA A.B; et FOURCXADE V. :** Le paludisme de l'enfant dans un service de pédiatrie à Brazzaville : A propos de 1073 observations. Med Afr ; N ; 1993 ; 40(3)177-180 Pub. Med. Paas ; 1992 ; 87(121) : 45-53
- 55) M.T.LABRO; A.BRYSKIER** 1988 : Paludisme et médicament. Cahier Santé, 1988 Sep; 21(3) : 577-87,

- 56) NIAMBELE M.B. :** Caractéristiques épidémiologiques et distribution temporo spatiale des formes graves et compliquées du paludisme.
Thèse Med. Bamako ; 1999.89pp
- 57) OMS :** Série rapport technique 1985 No712
- 58) OMS, PNLP, MRTC/DEAP, PTF :** Manuel de formation pour la prise en charge des cas de paludisme au niveau des formations sanitaires.
Guide du formateur. Août 2005.
- 59) PHILLIPS R.E et SALOMON T. :** Cérébral malaria in children
Lancet, 1990 ; 336(8727) : 1355-1360
- 60) PIERRE C ; VINCENT T ; GLIBERT le G ; ETIENNE F ; MANGAL L ; AKOGBETO M ; CHIPPAUX J.P et MOUCHET J. :** Données entomologiques sur le paludisme urbain en Afrique tropicale.
Cahier Santé ; 1993 (3) : 239-245
- 61) POUDIOUGOU B. :** Epidémiologie du paludisme grave au Mali : Intérêt clinique des anticorps anti – trap (Thrombospondin related anonymous protein).
Thèse de Médecine 1995 N°95 – M 28 page 1 Bamako
- 62) POUVELLE B ; BUFFET PA ; LEPOLARD C ; SCHERF A ; GYSIN J. :** Citoadhesion of Plasmodium falciparum ring-stage-infected érythrocytes
Nat Med 2000; 6 : 1264-8
- 63) RAHARIMALALA L; RABARISON P; LEPERRS-RASON M.D; RAMAMBANIRINA L ; LAVENTURE S ; LEPERS J.P ET ROUX J. :** Epidémiological malaria surveillance in 3 villages of Madagascar highland.
Arch. Ins. Past. Madag; 1993; 60(1-2) : 43-49
- 64) RICHARD. L D et LANGARDE B. :** Paludisme
UREF/AUPELF, 1991 : 106-107.
- 65) ROBERT F; NTOUMI F; ANGEL G et al. :** Extensive genetic diversity of plasmodium falciparum isolates collected from patients with severe malaria in Dakar, Senegal
Trans R Soc Trop Med Hyg 1996; 90 : 704-11

66) ROUGEMONT A; BRESLOW N; MORT A.L; DOUMBO O ; DOLO A.; SOULA G. and PERRIN L. : Epidemiological basic for clinical diagnostic of childhood malaria in endemic Zone in West Africa.

Lancet, 1991; 338(23) 1292-1295.

67) SCHNEIDER D; BERGER J; APLOGAN A; DYCK J.L et CHIPPAUX J.P. : Paludisme et anémie chez les enfants de 6 à 36 mois : Importance de la densité Parasitaire.

Bull.Soc. Path.EX ; 1991 ; (84) : 480-481

68) Série de rapport technique OMS, 1995 No 857 page 2.

69) SOWUNNI A ; WALKER O ; and SALAKO L.A. : Hyperparasitemia : not a reliable indicator of severity or poor prognosis in falciparum malaria in children in endemic African Countries.

Annals Trop.Paed ; 1992 ; 12(2) : 155-158

70) STARTINE : Paludisme : C'est grave Docteur ? Novembre 2005 – Startine – blog – capedia.fr. Page 1 - 6

71) TEASDATLE G; JENNETT B. : Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. **Lancet** 1974 ; ii : 81-4

72) TRAORE 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 Med. Bamako 2001

73) TREUTIGER CJ ; HEDLUND I ; HELMBY H. : Rosette formation in plasmodium falciparum isolates and anti rosette activity of sera from Gambia with cerebral or uncomplicated malaria. **Am J Trop Med Hyg** 1992; 46 : 503-10

74) TSOBGNY E B. : Prise en charge du neuropaludisme en unité de soins intensifs de l'hôpital du Point G. Thèse de Médecine Bamako, Mali. Année 2001. N° 01-M-35 : 82 pages.

75) WARREL DA; LOOAREESUWAN S; WARREL MJ et al.

:Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in
100 comatose patients

N Engl J Med 1982; 306 : 313-9.

76) WHO. : Severe and complicated malaria. Trans R.Soc Med Hyg

2000 ; 94 (Suppl 1) : 1-94.

77) WORLD HEALTH ORGANIZATION. : Severe and complicated malaria.

Trans R Soc Trop Med Hyg 1990 ; 84 (suppl) : 1-65

.

ANNEXES

SCORE DE

GLASGOW

OUVERTURE DES YEUX (Réponse oculaire) :

- Spontanée.....4 points
- A l'appel.....3 points
- A la douleur.....2 points
- Nulle.....1 point

REPONSE VERBALE (à une question) :

- Claire (adaptée, orientée).....5 points
- Confuse.....4 points
- Inadaptée (inappropriée).....3 points
- Incompréhensible (grognements).....2 points
- Nulle (aucune).....1 point

REPONSE MOTRICE (à un ordre ou à une stimulation douloureuse) :

- Exécution correcte (obéit aux ordres).....6 points
- Localisation de la douleur.....5 points
- Retrait du membre stimulé (évitement, Ebauche dirigée).....4 points
- En flexion stéréotypée (enroulement).....3 points
- En extension stéréotypée.....2 points
- Nulle (aucune).....1 point

FICHE SIGNALETIQUE

Nom : KALOGA

Prénom : Mahamane Assey

Titre : Etude épidémio-clinique du paludisme grave dans le service de réanimation adulte du CHU Gabriel TOURE.

Année : 2006-2007

Ville de soutenance : Bamako

Pays d'origine : Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de la FMPOS.

Secteur d'intérêt : Réanimation, Parasitologie.

Résumé :

La présente étude s'est déroulée dans le service de réanimation adulte ou service d'anesthésie réanimation du CHU Gabriel Touré durant la période allant de Juin 2006 à Mai 2007 et a permis de colliger 54 patients. Nous avons noté une fréquence de 8,2% de cas de paludisme grave durant la période d'étude. Le sexe ratio était de 1,57 en faveur des femmes. La tranche d'âge des 20-50 ans a été la plus représentée avec une durée de séjour en réanimation de moins de 7 jours dans la plupart des cas. Les couches sociales les plus démunies et les moins instruites étaient majoritaires. La plupart de nos cas vivaient en zone urbaine. Un coma associé à une hyperthermie a été le tableau clinique le plus observé soit 46% des cas.

Le protocole thérapeutique consistait à l'administration des sels de quinine par voie intra veineuse, avec relais par une CTA. L'évolution a été favorable dans la plupart des cas. Cependant 33% de décès furent constatés.

Mots clés : Paludisme – grave – Réanimation – Adultes – épidémiologie – Clinique.

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect de la vie humaine dès la conception.

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

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

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

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

JE LE JURE