

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

**Un Peuple - Un But - Une Foi**

UNIVERSITE DES SCIENCES DES  
TECHNIQUES ET DES TECHNOLOGIES  
DE BAMAKO



FACULTE DE MEDECINE ET  
D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE UNIVERSITAIRE 2019-2020

N°.....

**THESE**

**ASPECTS EPIDEMIOLOGUES CLINIQUES ET  
THERAPEUTIQUES DU PALUDISME GRAVE  
CHEZ LES ENFANTS DE 6 MOIS A 15 ANS  
DANS LE CSREF & MSF DE KOUTIALA**

Présentée et soutenue publiquement le 18/11/2020 devant la  
Faculté de Médecine et d'Odontologie.

**Par M. Salif DEMBELE**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**(Diplôme d'Etat).**

**Jury**

**Président du Jury : Pr SOUNKALO DAO**

**Membres : Dr Karamoko SACKO**

**Co-directeur : Dr Cheick WAIGALO**

**Directeur de Thèse : Pr BOUBACAR TOGO**

## **DEDICACES**

Permettez-moi chers parents, amis, encadreurs, en cette circonstance solennelle, de vous témoigner ma profonde reconnaissance par ce modeste travail.

*A l'Éternel Dieu, Allah le tout Puissant, le Miséricordieux, le très Miséricordieux notre Créateur. Merci pour ta grâce.*

### **A MON PERE Adama Sibiri DEMBELE**

Vous avez été pour nous un exemple de courage, de persévérance et d'honnêteté dans l'accomplissement du travail bien fait. Vous nous avez appris le sens de l'honneur, de la dignité et de la justice. Je suis fier d'avoir reçu de vous une éducation de qualité. Vous avez toujours été soucieux de l'avenir de toute la famille, ce travail est un modeste témoignage de tous les sacrifices que tu as consentis.

### **A la mémoire de ma mère, feu AGAICHA ISSA WT FAITANE**

J'aurais tant aimé que vous soyez avec nous pour cette occasion mais le destin en a décidé autrement. Vous n'êtes plus physiquement avec nous mais vous resterez à jamais dans nos cœurs. Dors en paix, que le tout puissant vous accueille dans son paradis. Amen

### **A ma femme bien aimée Kadia KONE**

Toi qui a fait preuve de temps de patience et de compréhension à mon endroit en tout lieu ; reçois cette dédicace comme l'expression de tout mon amour

### **A ma fille chérie Agaïcha DEMBELE dite Batoma**

Que Dieu t'accorde longue vie

## **REMERCIEMENTS**

Au bon **DIEU** le Tout Puissant, et le Miséricordieux, Merci de m'avoir donné la santé, le courage nécessaire, la patience pour la réalisation de ce modeste travail.

- **A mes Tantes, et Oncles:**

- **A mes Cousin(e)s Neveux et Nièces :** Je ne citerai pas de nom au risque d'en oublier certains. Je vous dis simplement merci pour vos encouragements, vos conseils et vos soutiens que DIEU le tout puissant renforce l'amour qui nous lie. . Ce travail est le fruit de votre solidarité

**A mes frères et sœurs :** Zoumana Tahirou Madou Aboubacar Yaya Aminata Sanata Selimata Maimouna Barakissa Adiaratou Tata Mamata Daouda Fatoumata Bintou Aboudrahamane Arouna Issa Fadi Youssouf Modibo

Votre amour et votre compréhension m'ont toujours aidé. Que les désirs de fraternité et de solidarité familiale qu'ont toujours souhaité nos parents à notre endroit, soit une force afin que nous soyons unis pour toujours. Je vous admire beaucoup.

Ce travail est aussi le vôtre, restons toujours solidaires.

**Mon tuteur Tonton Zanga KONE et Mme KONE Kadia FOFANA au point G :**

Vous n'avez cessé de me soutenir comme votre propre enfant, soyez-en remerciée. Votre soutien et votre hospitalité m'ont permis d'atteindre ce résultat. Recevez ici toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude. Que DIEU vous garde encore en bonne santé à nos côtés.

**Au professeur Boubacar TOGO :**

Les mots me manquent pour vous remercier. Nous avons été frappés par votre rigueur scientifique et votre disponibilité. Votre simplicité dans nous a beaucoup marqué. Puisse DIEU vous protéger et vous donner longue vie ;

**Docteur Cheick WAIGALO :**

Votre soutien, vos conseils et vos encouragements ont été d'un apport inestimable dans la réalisation de cette thèse. Soyez rassuré de ma profonde reconnaissance, de mon respect ;

**A la Famille Keita au point G :**

Merci pour votre hospitalité.

**A tous les majors (Pédiatrie Urgences Médecine Chirurgie) les sages-femmes et les autres infirmiers du CSREF**

Merci pour votre soutien et votre indulgence ;

**A mon homonyme General Salif KONE et sa famille**

Vous avez été d'un grand apport dans mes études en médecine. Merci infiniment et je vous en serai toujours reconnaissant ;

**A Mes Amis et Collègues : Dr Adama D COULIBALY, Dr Salif DIARRA, Dr Ismaïla BERTHE, Mr Mahamadou BALLO, Tidiane FANE Sidi KONE, Arouna KONE, Gaoussou KONE, Kalilou COULIBALY, Minèko BENGALY Mariam DEMBELE, à tous les personnels de l'ASACO de Koulouba, à tous mes camarades au 1<sup>er</sup> cycle de Tempela, second cycle de N'golonianasso et au lycée privé Ousmane Sidibé de Koutiala (LPOSK)**

J'en oublie volontiers, mais j'en suis sûr qu'ils sauront se reconnaître.

Vous avez toujours pris mes problèmes comme les vôtres, Ce travail est également le vôtre. Merci de votre sincère collaboration.

**Tous mes collègues internes au CSREF de Koutiala.**

Je profite de cette occasion solennelle pour vous adresser mes remerciements.

**A tous les personnels du CSREF&MSF de Koutiala, merci pour votre accueil.**

**Au médecin chef du CSRéf de Koutiala Dr Youssouf DIAM SIDIBE.** Mes très sincères remerciements et reconnaissances

**Docteur Issa COULIBALY et famille :**

Soyez rassuré de ma profonde reconnaissance, de mon respect

**Aux Docteurs : Dr Cheikhè SYLLA, Dr Brehima BALLO, Dr Mamadou COULIBALY, Dr Abdoulaye MAIGA, Dr Farota DADO, Dr Cheick Oumar DIAWARA, Dr Sirantou DENA, Dr Moussa DEMBELE, Dr Tian MAGASSA, Dr Jean BAPTISTE** Merci pour la qualité de la formation reçue.

**Aux aînés : Dr Kanté, Dr Boubacar Z KONE, Dr Souleymane KONE, Dr Papa Z KONE, Dr Jean Paul DEMBELE, Dr Amary DIARRA, Dr Fatoumata BARRY, Dr Laya NIAGALY**

Merci Pour votre conseil;

**A tous les étudiants (e)s de la FMOS.**

**A tous les étudiant(e)s de la neuvième promotion du numerus clausus.**

Je vous remercie pour votre aide et votre collaboration.

**A tous ceux qu'on a omis** Merci à vous tous.

## **A notre maître et président du jury**

### **Professeur Soukalo Dao,**

- **Professeur titulaire des Maladies Infectieuses et Tropicales.**
- **Responsable de l'enseignement des pathologies infectieuses à la FMOS.**
- **Coordinateur du DES de maladies infectieuses et tropicales.**
- **Coordinateur du DIU du VIH/Sida.**
- **Investigateur senior au centre de recherche et de formation sur la tuberculose et le VIH (SEREFO).**
- **Président de la Société Malienne des Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT).**
- **Membre de la Société Africaine de Pathologies Infectieuses (SAPI).**
- **Membre du Collège Ouest Africain des Médecins (WACP).**
- **Chef de service des Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU Point G.**

### **Cher Maître,**

En acceptant de présider ce jury, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance. Nous sommes heureux et fiers de nous compter parmi vos multiples élèves. Nous avons été touchés par votre accueil, votre modestie et votre rigueur scientifique qui font de vous une personne remarquable. Vous avez cultivé en nous le sens du travail bien fait. Trouvez ici cher maître, l'expression de notre grand respect et de nos vifs remerciements.

## **A notre maitre et Membre du jury**

### **Docteur Karamoko SACKO**

- **Maître assistant à la FMOS ;**
- **Diplômé en pathologie fonctionnelle digestive de l'enfant ;**
- **Praticien hospitalier.**

### **Cher maitre**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger à ce jury. Votre modestie fait de vous un être d'abord facile. Cher maître, nous avons été très impressionnés par votre simplicité, et votre humanisme. C'est le moment pour nous de vous rendre un hommage mérité. Trouvez ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

## **A notre maître et co-directeur**

### **Docteur Cheick WAIGALO**

- **Médecin Pédiatre.**
- **Diplômé interuniversitaire en Drépanocytose.**
- **Diplômé de post graduation Pédiatic (PGPN).**
- **Responsables d'unité Pédiatrie de CSRéf de Koutiala.**

### **Cher Maître**

Nous sommes reconnaissants pour l'attention et la patience que vous nous avez accordées tout au long de ce travail. Nous avons pu admirer au cours de la réalisation de ce travail, vos qualités d'homme de sciences, votre sens critique, votre amour du travail bien fait et surtout vos qualités humaines, qui font de vous un exemple à suivre. Veuillez trouver ici cher maître le témoignage de notre profonde gratitude. Puisse le tout Puissant vous aide à aller jusqu'au bout de vos ambitions professionnelles.



**A notre maître et directeur de thèse**

**Professeur Boubacar TOGO,**

- **Professeur Titulaire en Pédiatrie à la FMOS.**
- **Chef du département de pédiatrie du CHU Gabriel TOURE.**
- **Chef de l'unité d'Oncologie Pédiatrique.**
- **Membre de l'Union Internationale de lutte Contre le Cancer (UICC).**
- **Membre du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP).**
- **Chef de filière pédiatrie FMOS.**
- **Secrétaire Général du GFOP.**

**Cher Maître,**

Les mots nous manquent pour exprimer avec exactitude notre profonde admiration et notre profond respect. Malgré vos multiples sollicitations, vous avez accepté de diriger ce travail. Praticien infatigable, votre immense expérience, vos qualités humaines font de vous un Maître de science exemplaire. Votre simplicité, votre sens de l'humour, votre générosité et votre dévouement sans limite à l'égard des étudiants que nous sommes, sont des qualités que nous nous efforcerons d'approcher. Veuillez agréer, cher maître, l'assurance de notre profonde reconnaissance.

## **Sigles et abréviations**

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**ARN** : Acide ribonucléique

**ATCD** : antécédent

**CD31** : Cluster de différenciation 31

**CD36** : Cluster de différenciation 36

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

**CPS** : Chimio prévention du paludisme saisonnier

**CR1**: récepteur de complément

**CSA**: Chondroïtine Sulfate

**CSRéf** : Centre de Santé de Référence

**CTA** : Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine

**°C**: Degré Celsius

**DEAP** : Département d'Épidémiologie des Affections Parasitaires **dl** : décilitre

**FM**: Frottis Mince

**FMOS**: Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie

**GE**: Goutte Epaisse

**GPI** : Glycophosphoinositol

**G6PD**: Glucose-6-phosphate-dehydrogenase

**HB**: Hémoglobine

**Hte**: Hématocrite

**ICAM**: Intercellular Adhesion Molecule1

**Ig**: Immunoglobine

**IL**: Interleukine

**IM**: Intramusculaire

**IP** : Indice plasmodique

**IS** : Indice splénique

**IV** : Intraveineuse

**J**: Jour

**Kg:** Kilogramme

**L:** Litre

**ml:** millilitre    **mg:** milligramme    **mmol:** millimole    **mmHg:** millimètre de Mercure

**MRTC:** Malaria Recherche And Training Center

**Nacl :** Chlorure de Sodium

**OAP :** Œdème aigu du poumon

**OMS :** Organisation mondiale de la santé

**ONG :** Organisation non gouvernementale

**PCO<sub>2</sub>:** Pression de gaz carbonique

**PECAM:** Platelet endothéliale cell Adhesion molecule 1

**PfEMP1 :** Plasmodium falciparum érythrocyte membrane protein 1

**PH:** Pression hydrostatique

**%:** Pourcent

**PNLP:** Programme National de lutte contre le Paludisme

**S.l :** Sens large

**S.s :** Sens strict

**SIS :** Système d'information sanitaire

**TDR:** test de diagnostic rapide

**TNF:** Tumor Necrosis Fact

**TPS:** Thrombospondine

**USAC:** Unité de soins d'accompagnement et de conseils

**VCAM:** Vascular Cell Adhesion Molecule

**MSF :** médecin sans frontière

**LCR:** Liquide Céphalo- Rachidien

**DRC :** dépôt répartiteur communautaire

# TABLE DES MATIERES

## Table des matières

INTRODUCTION.....	1
II-OBJECTIFS .....	3
1) Objectif général :.....	3
2) Objectifs spécifiques. ....	3
III GENERALITES.....	4
A- RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE.....	4
B – Physiopathologie : .....	16
C - Manifestations cliniques : .....	20
D - Diagnostic biologique.....	29
E. Les Antipaludiques :.....	29
G- Les stratégies de lutte contre le paludisme au Mali .....	46
IV. METHODOLOGIE : .....	56
1. Cadre de l'étude : .....	56
2. PERIODE D'ETUDE ET TYPE D'ETUDE.....	60
3. POPULATION CIBLE.....	60
4. DEFINITION DES CAS : .....	60
5. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION. ....	60
6. Taille de l'échantillon : .....	60
7. Les paramètres évalués. ....	60
8. Données de l'analyse des dossiers : .....	61
9. LES CRITERES DE GUERISON :.....	61
10. ANAYSE DES DONNEES. ....	61
11. Aspects éthiques :.....	61
12. Diagramme de GANTT .....	61
13. Définition opérationnelles des termes [76].....	62
14. La technique du diagnostic [128] : .....	63
V-RESULTATS :.....	67
VI COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	83

VII) CONCLUSION :	89
VIII) RECOMMANDATIONS	90
REFERENCE SELON VANCOUVER :	91
X ANNEX E.....	105
FICHE D'ENQUETE :	105
FICHE SIGNALÉTIQUE .....	109
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	111

## INTRODUCTION

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

Le paludisme demeure un problème de santé publique majeur dans le monde comme en témoignent les statistiques de l'OMS pour l'année 2018.

En 2018, on estime à 228 million le nombre de cas de paludisme dans le monde

Le nombre estimé de décès imputable au paludisme s'est élevé à 405000 en 2018.

Les enfants âgés de moins de cinq ans constituent le groupe le plus vulnérable touché par le paludisme ; en 2018 ils ont représenté 67% des décès imputables au paludisme dans le monde (soit 272000).

En 2018, 93% des cas de paludisme et 94% des décès imputable à cette maladie se sont produit dans la région sub saharienne [2].

En plus des pertes en vies humaines, le paludisme coûte cher en dépenses de santé publique.

Enfin, le paludisme constitue un facteur d'aggravation de la pauvreté, une cause d'inégalité et un frein au développement [3].

Au Mali le paludisme se caractérise par son endémicité dans les régions du centre et du sud et son potentiel épidémique dans les régions du nord [4].

Les statistiques sanitaires (SLIS) de 2018 font état de 2 614 104 cas de paludisme dont 750 973 cas graves; 790 613 cas ont été enregistrés chez les enfants de moins de 5 ans et 112 062 cas chez les femmes enceintes. Le nombre de décès enregistré était de 1001 cas [5].

Depuis 2007 les enfants de 0 à 5 ans bénéficient gratuitement d'un certain nombre d'interventions dans le cadre de la lutte contre le paludisme. Il s'agit notamment

des moustiquaires imprégnées d'insecticide, des tests de diagnostic rapides, et des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).

Cela a été récemment renforcé à partir de 2016 par la mise à échelle de la Chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS). Ces stratégies ont eu un impact sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme [6].

En effet, dans les zones de transmission intense, l'anémie grave est l'expression clinique la plus fréquente du paludisme grave alors que dans les zones à transmission modérée ou faible le neuropaludisme prédomine.

Avec la mise à échelle des stratégies de lutte, une baisse de la morbidité liée au paludisme est attendue dans les aires couvertes d'où l'intérêt de ce travail dont le but est d'étudier les aspects du paludisme dans le service de pédiatrie du CSRéf de Koutiala.

#### QUESTION DE RECHERCHE :

L'expression clinique du paludisme grave chez les enfants de 6 mois à 15 ans au CSRéf & MSF de Koutiala est-elle modifiée?

#### HYPOTHESE DE RECHERCHE :

Quelle serait la fréquence du paludisme grave chez les enfants de 6 mois à 15 ans au CSRéf & MSF de Koutiala ?

Quels seraient les aspects cliniques du paludisme grave chez les enfants de 6 mois à 15 ans au CSRéf & MSF de Koutiala ?



## **II-OBJECTIFS**

### **1) Objectif général :**

Etudier les aspects épidémiologiques et cliniques du paludisme grave chez les enfants de 6 mois à 15 ans dans le CSREF & MSF de Koutiala.

### **2) Objectifs spécifiques.**

2.1 Déterminer la fréquence du paludisme grave dans le CSRéf & MSF de Koutiala.

2.2 Décrire les aspects cliniques du paludisme grave.

2.3 Décrire les aspects thérapeutiques du paludisme grave.

2.4 Déterminer le devenir des malades.

### III GENERALITES.

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

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

#### A- RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE.

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

Le parasite et ses deux hôtes principaux sont :

##### ➤ **Le protozoaire.**

Le paludisme est déterminé par un protozoaire du genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales, dont cinq espèces sont habituellement retrouvées en pathologie humaine: *Plasmodium. falciparum*, *Plasmodium. ovale*, *Plasmodium. vivax*, *Plasmodium. malariae* , *Plasmodium. knowlesi* (parasite habituel des singes d'Asie du Sud Est qui s'est avéré être responsable d'une zoo-anthroponose). Ces

cinq espèces diffèrent par des critères biologiques et cliniques, par leur répartition géographique et par leur capacité à développer des résistances aux antipaludiques [7].

➤ *Plasmodium falciparum* :

D'emblée, il faut différencier *Plasmodium falciparum* des quatre autres espèces. En effet, *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus fréquente et la plus dangereuse dans le monde, développe des résistances aux antipaludiques et est responsable de la majorité des formes cliniques mortelles. Dans les régions équatoriales, il est transmis toute l'année avec cependant des recrudescences saisonnières.

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

➤ *Plasmodium ovale* :

Il sévit en Afrique intertropicale du Centre et de l'Ouest (et dans certaines régions du Pacifique). Comme *Plasmodium vivax* dont il est très proche, il provoque des accès de fièvre bénigne et il peut être à l'origine d'une fièvre rythmée tierce. Son incubation est de 15 jours au minimum mais peut être beaucoup plus longue. L'évolution est bénigne mais on peut observer, comme avec *Plasmodium vivax*,

des rechutes tardives (5 ans). L'espèce a été divisée récemment en deux : *Plasmodium ovale curtisi* et *Plasmodium ovale wallikeri*.

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

➤ ***Plasmodium vivax* :**

Espèce la plus répandue dans le monde, particulièrement en Amérique du Sud et en Asie, elle est beaucoup plus rarement observée en Afrique, essentiellement en Afrique de l'Est et dans les îles de l'océan indien (Comores, Madagascar). Toutefois des études récentes ont mis en évidence une transmission autochtone de *Plasmodium vivax* au Mali au niveau du pays Dogon [8]. Sa transmission s'arrête en dessous de 15°C. Sa période d'incubation minimale est de 11 à 15 jours. On peut observer des rechutes (accès de reviviscence) dues au réveil d'hypnozoïtes pendant 3 à 4 ans. L'affection par *Plasmodium vivax* est classiquement considérée comme bénigne. On observe, principalement lors des accès de reviviscence, une fièvre bénigne rythmée dite tierce (Du fait d'un cycle érythrocytaire de 48 heures). Toutefois, en zone d'endémie, il peut avoir des répercussions sur l'état de santé des populations, notamment par l'intermédiaire des anémies chez la femme enceinte et l'enfant. On commence à observer quelques résistances médicamenteuses de *Plasmodium vivax* à la chloroquine [7].

➤ ***Plasmodium malariae* :**

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

responsable d'une fièvre quarte. L'infection est bénigne mais *Plasmodium malariae* peut parfois entraîner des complications rénales [7].

➤ ***Plasmodium knowlesi* :**

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

La sixième espèce *Plasmodium cynomolgi*, espèce simienne a été décrite chez l'homme récemment [9].

➤ **Le vecteur.**

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

Les moustiques femelles pondent leurs œufs dans de petites collections d'eau calme et non polluées particulièrement pendant la saison des pluies. Le vecteur secondaire est *Anophèles funestus*, aussi anthropophile et endophile. Ce vecteur qui a pour gîte larvaire les eaux profondes avec végétations aquatiques (mares temporaire), et assure le relais de la transmission pendant la saison sèche. Le vecteur est le siège du cycle sexué de la division du parasite ou sporogonie.

## ➤ **L'homme**

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

### **1) Le cycle biologique.**

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

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

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

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

### ❖ **Schizogonie pré-érythrocytaire.**

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

Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale* certains sporozoïtes intra-hépatiques restent quiescent (hypnozoïtes) et sont responsables d'une schizogonie hépatique retardée, qui entraîne la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la pique du moustique, expliquant ainsi les reviviscences tardives observées avec ces deux espèces [10]. Les hypnozoïtes n'existent pas dans l'infection à *P.*

*falciparum* (pas de rechute) et ils n'ont pas été mis en évidence non plus dans l'infection à *Plasmodium malariae*, malgré l'existence de rechutes tardives, ni semble-t-il pour *Plasmodium knowlesi* [7].

#### ❖ Schizogonie érythrocytaire.

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

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

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

#### ❖ Chez l'anophèle femelle.

L'anophèle femelle est l'hôte définitif et le vecteur. Les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en **gamètes mâles et femelles** dans l'estomac du moustique. Le gamétocyte femelle se transforme en macrogamète femelle par maturation. Les microgamètes mâles sont libérés par exflagellation du gamétocyte mâle. Les microgamètes entre en



compétition autour d'un macrogamète et un seul arrive à pénétrer pour fusionner et former un œuf appelé zygote. Le zygote se transforme en une forme mobile appelé **ookinète**. L'ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en **oocyste**. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de l'oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Les sporozoïtes sont les formes infectantes prêtes à être inoculées avec la salive du moustique, lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique des plasmodies varie en fonction des conditions climatiques : entre 9 et 20 jours pour *Plasmodium falciparum* (entre, respectivement, 30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *Plasmodium vivax* à températures équivalentes, plus long pour *Plasmodium malariae* [7].

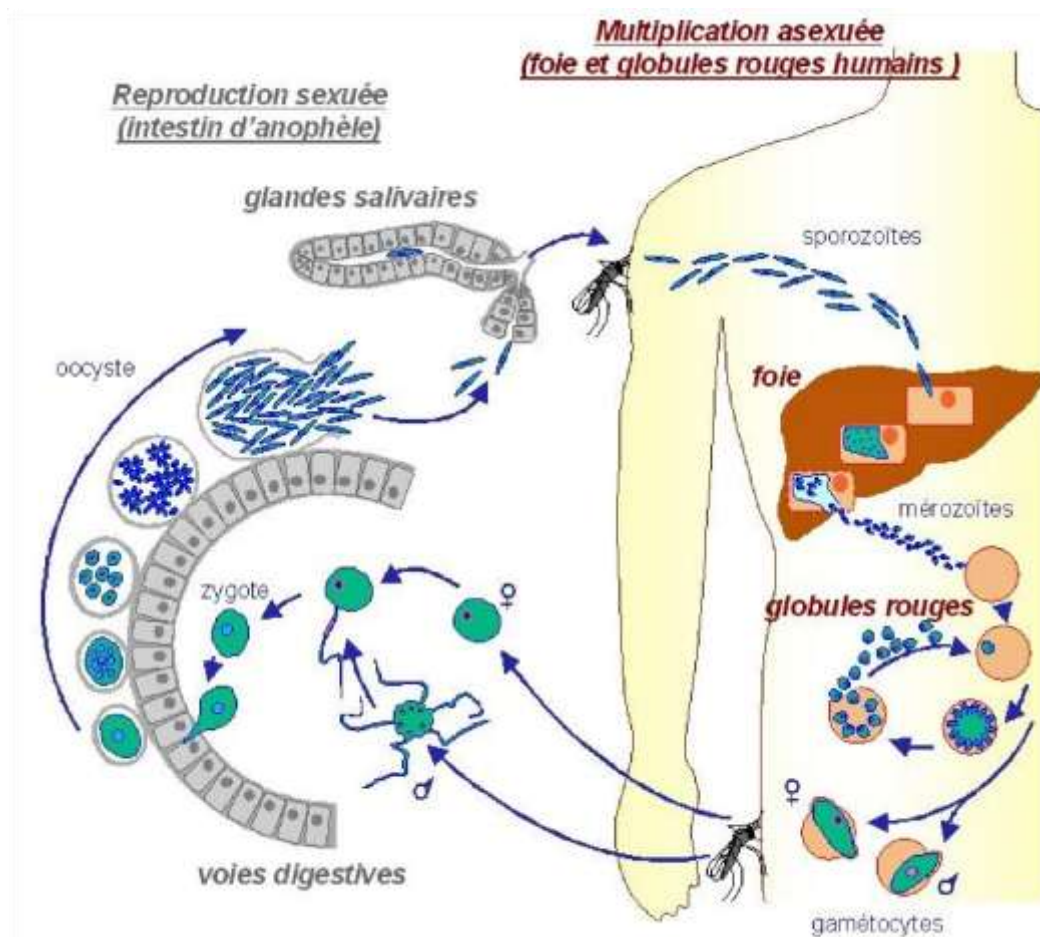


Figure 1 : Cycle biologique de *Plasmodium falciparum*.



Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Cycle-de-Plasmodium-falciparum-Latransmission-du-parasite-de-lanophele-seffectue-au\\_fig1\\_30515298](https://www.researchgate.net/figure/Cycle-de-Plasmodium-falciparum-Latransmission-du-parasite-de-lanophele-seffectue-au_fig1_30515298) [accessed 23 Feb, 2019].

## 2) Les vecteurs.

Les vecteurs du paludisme humain appartiennent tous au genre *Anophèles*. Les anophèles appartiennent au phylum des Arthropodes, à la classe des Insectes, à l'ordre des Diptère sous-ordre des Nématocères, à la famille des *Culicidé* à la sous famille des *Anophelinae* et au genre *Anophèles* [7].

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

En Afrique tropicale les vecteurs majeurs sont :

- *Anophèles gambiae s.l.* qui est un complexe d'espèces comprenant : *Anophèles arabiensis*, *Anophèles melas*, *Anopheles bwambae*, *Anopheles quadriannulatus A*, *Anophèles quadriannulatus B*, *Anopheles amharicus*, *Anopheles merus* et *Anophèles gambiae s.s.* dont les deux formes moléculaires *M* et *S* [11] ont été élevées au rang des espèces [12]: la forme *S* est devenue *Anophèles gambiae* Giles et la forme *M* est devenue *Anopheles coluzzii*.
- *Anophèles funestus*
- *Anophèles moucheti*
- *Anophèles nili*.

Les principaux vecteurs du paludisme au Mali sont :

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

Il existe une correspondance entre les formes moléculaires et chromosomiques.

La forme *M* correspond à *Mopti* et la forme *S* aux formes *Bamako/Savana* [12]

### 3) Les niveaux d'endémicité du paludisme.

L'endémicité du paludisme traduit sa présence durable dans une aire géographique donnée.

C'est très difficile de connaître l'étendue réelle de l'endémicité de l'infection. L'étude de l'indice splénique et indice plasmodique permettent de classer le paludisme selon les niveaux de transmission: Classification de Kampala (indice splénique) (Novembre 1950) et de Yaoundé (juillet 1962) (Indice plasmodique).

Une zone est dite :

✓ **Hypo endémique** si IS : 0-10 %, IP  $\leq$  25 %.

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

✓ **Méso endémique** si IS : 11-50 %, IP : 26-50 %.

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

✓ **Hyper endémique** si IS : 51-75 %, IP : 51-75 %.

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

✓ **Holoendémique** si IS :  $>75$  %, IP  $> 75$ %.

Dans les zones des barrages, surtout si la population n'intègre pas la lutte contre le vecteur. L'état de prémunition est correct. Une forte mortalité infantile liée au paludisme ; existence de splénomégalie palustre de l'adulte ; une morbidité importante [13].

### 4) Distribution géographique.

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

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

**a) Dans le monde :**

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

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

**b) En Afrique.**

La plupart des cas (92%) ont été enregistrés dans la région Afrique de l’OMS, loin devant la région Asie du sud-est (5%) et la région méditerranée orientale (2%) [2]. 93% de ces décès sont survenus en Afrique, loin devant la région Asie du Sud-est (6%) [2]. L’Afrique présente géographiquement plusieurs faciès épidémiologiques hétérogènes et dynamiques.

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

L'environnement et ses modifications naturelles et ou artificielles, les facteurs climatiques et le relief. Le parasite avec la prédominance de *Plasmodium falciparum* sur *Plasmodium malariae* et *Plasmodium ovale*.

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

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

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

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

Les faciès épidémiologiques décrits sont :

- Un paludisme endémique stable à transmission permanente où l'état de prémunition des enfants survivants à l'infection palustre est acquis précocement avant 5 ans. On le rencontre surtout en zone équatoriale de forêt.
- Un paludisme endémique à recrudescence saisonnière où l'état de prémunition des enfants survivants à l'infection est long à apparaître. Il est observé en zone de savane tropicale.
- Un paludisme instable à transmission saisonnière courte qui ne permet pas d'acquérir un degré de prémunition suffisante avant 9-10 ans et s'observe surtout en zone sahélienne.

D'autres auteurs ajoutent un quatrième type : un paludisme sporadique épidémique en zone saharienne. A côté de ces différents faciès épidémiologiques, il existe également le paludisme des régions côtières, le paludisme lagunaire, le paludisme des oasis et celui du milieu urbain [13].

**c) Au Mali :**

Le paludisme existe sur tout le territoire du Mali avec un gradient d'endémicité variant du Sud au Nord. On y distingue 4 espèces plasmodiales (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* et *Plasmodium vivax*). L'espèce *Plasmodium falciparum* est la plus répandue soit 85-95% de la formule parasitaire [14].

*Plasmodium vivax* n'a été décrit qu'au Nord du Mali dans la population leucoderme [15]. Des cas de portage de *Plasmodium vivax* dans les populations noires ont été rapportés à Bandiagara [15], une étude est en cours pour comprendre le mécanisme l'infection de ces populations Duffy négatifs.

Cinq faciès épidémiologiques de transmission du paludisme ont été décrits par Doumbo et al. 1989 [16].

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

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

Le paludisme y est de type hyper endémique.

La prémunition est acquise autour de 9 ans.

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

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

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

## **B – Physiopathologie :**

### **1) Notion de base.**

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

Une propriété importante de la virulence de *Plasmodium. falciparum* est l'expression d'antigènes dérivés du parasite à la surface des EI, généralement appelés antigènes de surface variant (VSAs) et sa forte propension à adhérer au système vasculaire.

Les VSAs sont constitués de protéines dérivées du parasite et comprennent la protéine membranaire 1 (PfEMP1) [20], la famille des protéines intercalées répétitives (RIFIN) [21-22], les protéines variables du cadre ouvert subtélomérique de lecture (STEVOR) [23], la famille des protéines de surface intercalées (SURFIN) [24] et éventuellement d'autres protéines, telles que les protéines transmembranaires des fentes de Maurer [PfMC-2TM] [25,26]. La bande 3 d'érythrocytes modifiés par des parasites a également été proposée comme antigène de surface ou ligand pour la séquestration de l'EI [27,28]. Ces protéines de surface présentent une diversité antigénique et subissent une variation antigénique clonale en raison de la pression sélective exercée par l'immunité humaine.

## 2) Neuropaludisme.

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

### □ Le phénomène de séquestration.

La virulence du paludisme à *Plasmodium falciparum* est attribuée à l'adhérence d'érythrocyte infecté à l'endothélium vasculaire ou à des érythrocytes non infectés pour former des rosettes [29,30]. *Plasmodium falciparum* mature disparaît de la circulation périphérique et est séquestré dans divers organes.

De nombreuses études ont démontré l'importance de l'élimination par la rate des érythrocytes infectés pour le contrôle de la gravité de la maladie. Par exemple, une étude menée sur des singes *Aotus* a montré que les animaux splénectomisés développaient des infections virulentes, probablement en raison d'une accumulation accrue d'érythrocytes infectés dans le système micro vasculaire [31,32]. La séquestration de l'érythrocyte infecté contribue à la pathogénèse des syndromes de maladies graves tels que les complications cérébrales [21, 33, 34] et placentaires [35, 36]. Une caractéristique importante des érythrocytes infectés qui permet à *Plasmodium falciparum* de séquestrer est l'apparition de knobs (protubérances) sur la membrane de l'érythrocyte infecté [37-38]. Le composant structural principal des protubérances est la protéine knob-associated histidine-rich (KAHRP) [39, 40-41]. D'autres protéines codées par des parasites, telles que la protéine 3 de la membrane érythrocytaire de *Plasmodium falciparum* (PfEMP3) [42] et l'antigène de surface l'érythrocyte infecté mature (MESA; également connu sous le nom de PfEMP2) [43,44] contribuent également au regroupement des protubérances. Le KAHRP interagit avec les composants du cytosquelette de l'érythrocyte tels que la spectrine et l'actine [45,46], entraînant une réduction de la déformabilité de la membrane [47]. Les protubérances constituent le principal facteur de virulence, PfEMP1 [20], sur la surface externe de la membrane IE, où il intervient dans la cytoadhésion de l'IE à l'endothélium



de l'hôte dans des conditions physiologiques de la circulation sanguine [48,49]. La perturbation du gène *kahrp* altère une formation appropriée des protubérances, conduisant à une diminution de l'exposition de la surface érythrocytaire au PfEMP1 et à une réduction de la cytoadhésion [50]. Cependant, la présence des protubérances ne donne pas nécessairement lieu à une séquestration [51]; *Plasmodium malariae* a des structures de protubérances mais ne séquestre pas, tandis que *Plasmodium chabaudi* donne des séquestrations sans protubérance [28,51]. Une gamme diversifiée de récepteurs de l'hôte impliquée dans la cytoadhérence de l'érythrocyte infecté a été identifiée [52-53]. PfEMP1 est le principal ligand parasite responsable de la cytoadhésion. Il se lie à une gamme de molécules endothéliales et érythrocytaires, notamment le CD36 [54], l'ICAM-1 [55], la chondroïtine sulfate A (CSA) [56,57], le récepteur 1 du complément (CR1) [58], l'héparine sulfate (HS) [59] et autres. Les EIs sont capables de se lier via plusieurs récepteurs [60], créant ainsi un effet synergique sur l'adhérence de l'EI [61]. La plupart des isolats de *Plasmodium falciparum* adhèrent à la fois à ICAM-1 et au CD36, qui sont largement répandus dans le système vasculaire [59,62,63], mais les parasites isolés à partir de placentas adhèrent principalement aux récepteurs spécifiques exprimés par les syncytiotrophoblastes du placenta infecté [64,65], en particulier les CSA [63,66,67], et éventuellement à des récepteurs secondaires tels que l'acide hyaluronique (HA) [68-69] et les IGM non immuns [70-71] et IgG [72]. La cytoadhésion à l'endothélium ainsi que le rosetting réduisent la lumière des capillaires entraînant une occlusion du flux sanguin tissulaire et une hypo perfusion d'organes. L'hypoxie tissulaire et la diminution de l'élimination des produits métaboliques qui en résulte provoquent une atteinte d'organe ainsi qu'une augmentation de la lactactémie à l'origine de l'état de choc et de l'acidose métabolique [73,74]. L'obstruction des capillaires et la production de toxines parasitaires (Glycophosphoinositol [GPI]) induisent également une réaction inflammatoire locale liée au recrutement et à l'activation de polynucléaires neutrophiles, monocytes et plaquettes. La production par ces



cellules immunitaires de médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 et l'IL-6 participe à la pathogenèse de l'accès grave via l'augmentation de l'expression de récepteurs endothéliaux impliqués dans la séquestration parasitaire et par l'altération du métabolisme du monoxyde d'azote qui joue un rôle dans l'homéostasie de la barrière hémato-encéphalique [73,74].

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

#### □ **Anémie sévère.**

L'anémie résulte de la lyse aiguë des hématies parasitées et non parasitées par le biais des rosettes et la séquestration des globules rouges dans les capillaires profonds associée à une dysérythropoïèse médullaire au cours des premiers jours et explique les réticulocytoses basses constatées dans le paludisme [75].

#### □ **La défaillance rénale.**

Les problèmes rénaux qui persistent sont dus à une nécrose aiguë des tubules suite à la séquestration des hématies parasitées, l'hémoglobinurie et l'hypotension consécutive au collapsus [75].

#### □ **L'œdème pulmonaire.**

L'œdème pulmonaire peut être accéléré par une surcharge provenant de l'administration excessive de liquide par voie parentérale qui provoque l'augmentation de la pression artérielle pulmonaire. Plus couramment, l'œdème pulmonaire se manifeste par la détresse respiratoire chez l'adulte et il survient alors que la pression artérielle pulmonaire est normale [75].

### □ L'hypoglycémie.

L'hypoglycémie est une complication du paludisme grave.

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

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

### **C - Manifestations cliniques :**

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

#### **1) Primo-infection.**

La symptomatologie correspond à une fièvre d'allure isolée. La fièvre débute brutalement, souvent élevée mais de degré variable, avec frissons, sueurs, céphalées et courbatures, associés souvent à de petits troubles digestifs à type « d'embarras gastrique » (nausée, vomissement et/ou de diarrhée). Les signes traduisant l'hémolyse apparaissent souvent de façon différée : pâleur, sub-ictère, hépato-splénomégalie [75].

#### **2) Accès de reviviscence.**

Il s'observe avec l'acquisition d'un certain degré d'immunité et correspond aux crises schizogoniques toutes les 48 heures (*Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*) 72 heures (*Plasmodium malariae*). Caractérisées par un grand frisson inaugural, une fièvre à 40°C durant quelques heures puis de sueurs profuses ; les crises se succèdent toutes les 48 heures (fièvre tierce) ou 72 heures (fièvre quarte) selon l'espèce en cause. La périodicité manque souvent en raison d'un poly-parasitisme. Seule la fièvre tierce à *Plasmodium falciparum* est susceptible d'évoluer vers un paludisme cérébral [75].

### **3) Paludisme viscéral évolutif.**

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

### **4) La fièvre bilieuse hémoglobinurique.**

Le début est brutal avec une hémolyse intravasculaire chez le patient précédemment soumis à une chimio prophylaxie aux sels de quinine. La symptomatologie est essentiellement rénale et algique. La douleur est très intense en barre autour de la ceinture pelvienne. Les rares urines émises sont particulièrement rouges et foncées. Cette forme nécessite une réanimation [75].

### **5) Le neuropaludisme et les autres formes graves et compliquées.**

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

#### **a. Définition.**

L'OMS a établi des critères qui, isolés ou associés, font poser le diagnostic du paludisme sévère et permettent une meilleure prise en charge [76].

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

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

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

#### **b. Les aspects cliniques du paludisme grave :**

##### ➤ **Le neuropaludisme.**

##### • **Mode de début.**

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

##### • **Terrain.**

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

##### • **Symptomatologie.**

C'est typiquement une encéphalopathie aigüe fébrile (la température variant entre  $36$  et  $40^\circ\text{C}$  ou plus), comportant typiquement un coma profond. Les signes d'accompagnement sont les convulsions qui peuvent être de type tonique,

clonique ou tonico-clonique; de topographie généralisée ou localisée ou avec un syndrome méningé à liquide clair (raideur modérée de la nuque).

L'examen du malade peut révéler :

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

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

- une hépato-splénomégalie est habituelle dès le début ou au cours de l'évolution.
- du point de vue neurologique, on retrouve une hypotonie généralisée avec aréflexie, l'absence de signe déficitaire focalisé.
- dans certains cas de troubles posturaux à type de décortication, décérébration ou d'opisthotonos.
- une forte contracture des mâchoires et des grincements des dents (trismus) peuvent être observés [73].
- les réflexes pupillaires à la lumière sont habituellement maintenus ; il n'y a pas d'œdème papillaire.
- l'examen ophtalmologique peut trouver une hémorragie rétinienne, des troubles de la convergence, une déviation conjuguée des yeux vers un côté ou une divergence oculaire.
- les hémorragies spontanées cutanées ou du tractus gastroduodénal sont rares [76].
- les formes non comateuses sont essentiellement psychiques: confusionnelles ou ébrieuses mais toujours fébriles.
- la forme algique avec hypothermie modérée avec état de choc est rare.

## 6. Les complications.

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

### ❖ Anémie sévère.

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

- pâleur cutanée et conjonctivale très marquée, souvent associée à un ictère qui peut être franc ou modéré.
- cérébraux : confusion, agitation, coma.
- cardiologiques: rythme de galop, souffle systolique, tachycardie, insuffisance cardiaque.
- pulmonaires : polypnée, tirage sous et intercostal, geignement, œdème pulmonaire.
- ophtalmique à type d'hémorragie rétinienne.
- hépatomégalie et/ou splénomégalie [76].

### ❖ Hypoglycémie.

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

- les patients gravement atteints fréquemment sont les moins de 3ans.
- les patients traités par la quinine ou la quinidine, à la suite de l'hyperinsulinémie quininique. Chez le patient conscient, le tableau clinique comporte les symptômes classiques d'anxiété, de sueurs profuses, de dilatation des pupilles, dyspnée, d'oligurie, sensation de froid, de tachycardie et de sensation ébrieuse.

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

Cliniquement, l'hypoglycémie peut passer inaperçue dans la mesure où ses manifestations sont semblables à celles du paludisme cérébral [76].

### ❖ **La déshydratation et les troubles acido-basiques.**

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

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

### ❖ **L'hyper pyrexie.**

La fièvre élevée est un signe habituel des accès graves de paludisme à *Plasmodium falciparum*. Les fièvres au-dessus de  $39,5^{\circ}\text{C}$  sont associées à une augmentation de fréquence des convulsions (Etat de mal convulsif); les fièvres entre  $39,5^{\circ}\text{C}$  et  $42^{\circ}\text{C}$  à un délire et au-delà à un coma [76].

### ❖ **L'œdème pulmonaire.**

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

Le premier signe de l'imminence de l'œdème pulmonaire est une augmentation du rythme ventilatoire qui précède l'apparition des autres signes. Il s'agit notamment de la détresse respiratoire avec à l'auscultation de râles crépitant diffus en marée montante associés à une expectoration mousseuse souvent teintée de sang. En plus de ces signes, l'hypoxie peut entraîner des convulsions, la détérioration de l'état de conscience et le patient peut mourir en quelques heures [77].

❖ **L'hyperparasitémie.**

En règle générale, plus particulièrement chez le sujet sans immunité, les densités parasitaires élevées et la présence de schizontes dans le sang périphérique sont associées à une gravité majeure. Toutefois, en zone d'endémie palustre sévère, l'enfant particulièrement immunisé peut tolérer des parasitémies étonnamment élevées (20 à 30%), souvent cliniquement muettes [77].

❖ **L'insuffisance rénale.**

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

L'insuffisance rénale est en général de type oligurique mais peut prendre une forme polyurique [77].

❖ **Le collapsus cardio-vasculaire.**

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

Cliniquement la peau devient froide, moite et cyanosée. Les veines périphériques sont collabées, le pouls est rapide et dans certains cas non perceptibles [77].

❖ **Les hémorragies spontanées et la coagulation intra vasculaire disséminée.**

Cliniquement on observe des hémorragies gingivales, des épistaxis, des pétéchies et des hémorragies sous conjonctivales. La C.I.V.D. avec hémorragie est cliniquement importante à l'image de l'hématémèse ou du méléna. Elle survient dans moins de 10% des cas et paraît plus fréquente chez le patient dépourvu d'immunité. La thrombopénie est fréquente. Elle n'a ni lien avec les autres paramètres de la coagulation ni avec la concentration plasmatique en fibrinogène. Généralement, elle ne s'accompagne pas d'hémorragie. Une fois le paludisme maîtrisé, la numération plaquettaire redevient en général normale [77].

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

Il s'agit d'une forme subaigüe ou chronique du paludisme à *Plasmodium vivax* ou *Plasmodium falciparum* lors d'infestation parasitaire répétée ou en cas de chimio



prophylaxie inefficace. Tout se passe comme si l'expression aiguë du paludisme se substituait à une infection subintrante. Les principaux signes sont, entre autres:

- Une fébricule inconstante,
- Une altération de l'état général évidente conduisant à terme à la cachexie,
- Une splénomégalie importante et constante,
- Une anémie avec sub-ictère parfois intense; l'atteinte des autres lignées cellulaires est due à l'hypersplénisme,
- On retrouve aussi une hyper gamma globulinémie. Sous traitement, l'évolution est favorable [77].

#### ❖ **La fièvre bilieuse hémoglobinurique.**

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

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

L'oligurie et la coloration rouge-porto ou noirâtre de l'urine s'ensuivent.

Les signes physiques associés sont l'hépatosplénomégalie, l'anémie et l'ictère.

Des études réalisées en Thaïlande, chez les sujets présentant une hémoglobinurie dans le cadre du paludisme aigu, ont permis d'identifier deux groupes de malades. Le premier groupe est porteur d'un déficit en G6PD et surtout sous un traitement antipaludique, plus particulièrement la Primaquine et le second groupe comprend des cas de paludisme grave avec lyse globulaire massive et hyper parasitémie [77].

#### ❖ **Le syndrome de splénomégalie tropicale idiopathique.**

Ce terme, beaucoup trop vague, a été largement utilisé avec excès pour désigner en zone tropicale toute splénomégalie qui ne faisait pas sa preuve étiologique. Les Anglo-saxons préfèrent le terme de splénomégalie palustre hyper réactive. Pour retenir ce diagnostic, il est indispensable d'être soumis à une longue période

d'exposition palustre. Ce sont essentiellement les enfants âgés et les adultes qui seront concernés. Trois critères diagnostiques majeurs sont requis :

- la présence d'une splénomégalie, souvent type III ou IV,
- selon la classification de Hackett.
- une élévation des IGM.
- une réponse favorable aux antipaludiques [77]

#### ❖ **Les ruptures spléniques au cours du paludisme.**

Elles s'observent plus particulièrement chez les sujets porteurs d'une volumineuse splénomégalie tropicale palustre, telle qu'on observe dans le paludisme viscéral évolutif et dans le syndrome de splénomégalie tropicale idiopathique. Ces ruptures spléniques sont, soit spontanées, soit provoquées par un traumatisme minime. Le mécanisme de la rupture est, soit une torsion du pédicule, soit un infarctus splénique avec hématome sous capsulaire. *Plasmodium vivax est* habituellement responsable, *Plasmodium malariae* et *Plasmodium falciparum* sont rarement en cause. Plus récemment, des ruptures spontanées ont été observées dans le cadre de l'accès palustre à *Plasmodium falciparum* chimio résistant. Elles s'expliqueraient par une congestion aigue splénique sur une rate préalablement fragilisée par une infection palustre prolongée [77].

#### **7. L'évolution.**

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

D'autres atteintes neurologiques focalisées ont également été rapportées. Un certain nombre d'enfant (5-10% environ) qui survit au paludisme cérébral garde des séquelles neurologiques à long terme [77].

## 8. Les facteurs de mauvais pronostic.

- splénectomie,
- fièvre très élevée, signes neurologiques,
- hépatomégalie,
- parasitémie > 10%,
- les perturbations métaboliques ou en rapport avec l'hémolyse,
- hyperleucocytose > 12000/mm cube,
- hypoglycorachie et élévation des lactates,
- hémocrite < 15%, hémoglobine < 5g/dl,
- bilirubine totale > 50microM,
- oligo- anurie avec créatinémie > 260microM,
- une détresse respiratoire, • âge inférieur à trois ans [78].

### D - Diagnostic biologique.

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

#### ✓ Méthode de mise en évidence du parasite (techniques classiques).

- La Goutte épaisse (GE); C'est une technique de  $\mu$ concentration sur lame
- Le Frottis mince (FM); utilisé pour le diagnostic d'espèce
- Quantitative Buffy Coat (QBC); d'immunofluorescence directe

#### ✓ Méthodes indirectes de mise en évidence des constituants parasitaires (méthode immunologique).

- Tests de Diagnostic Rapide : (Para check-Pf, SD-Bioline, l'Optimal-IT etc.)
- Diagnostic Moléculaire : la *Polymérase Chain Réaction* (PCR)
- *Sérologie* : Recherche d'Anticorps.

### E. Les Antipaludiques :

#### a. Définition :

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse pouvant être administré par voie orale, parentérale ou rectale, à dose unique ou répétée, et qui permet de

détruire le *Plasmodium* ou de bloquer sa croissance afin de prévenir ou de guérir le paludisme.

### **b. Classification :**

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

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

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

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

#### **1) Les amino-4-quinoléines.**

Les molécules principales sont la chloroquine et l'Amodiaquine.

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

#### **□ Chloroquine.**

La chloroquine est une base faible lysosomotrope, elle est capable de traverser la membrane de l'érythrocyte parasité; s'accumule dans la vacuole digestive du parasite suivant le gradient de pH

A l'intérieur de cette vacuole, l'hémoglobine est dégradée par les protéases et fournit les acides aminés nécessaires au parasite ; mais aussi produit des groupements d'hème toxiques comme dérivés (hématine). Le parasite normalement détoxifie l'hématine en polymérisant le dérivé en hémazoïne [78].

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

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

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

➤ **Amodiaquine.**

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

Elle est absorbée dans le tractus gastro-intestinal, transformée en un métabolite actif la deséthylamodiaquine. Des effets secondaires hépatiques et une grande incidence d'agranulocytose ont été rapportés [79,80].

**2) Les amino-alcools.**

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

➤ **Quinine.**

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

Elle agit essentiellement sur les formes asexuées de toutes les espèces de *Plasmodium*. La quinine se fixe sur l'ADN parasite et inhibe la formation de l'hémozoïne par fixation sur la protoporphyrine IX [81].

**3) Les antimétabolites.**

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

#### 4) Les antifolates.

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

- **Les antifoliques :**

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

- **Les antifoliniques:**

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

#### 5) Les antibiotiques.

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

#### 6) Les dérivés de l'artémisinine.

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

L'artémisinine a été originellement isolé en 1972 en Chine à partir de la plante *Artemisia annua* ou « armoise de Chine ». L'artémisinine est une lactone sesquiterpénique comportant un groupement peroxyde et, à la différence de la plupart des autres antipaludiques, il manque à cette molécule un hétérocycle contenant un groupement nitrogène (formule empirique C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>).

Les chimistes chinois ont isolé la substance responsable de son action antipaludique à partir des feuilles de la plante *Artemisia annua* en 1972 [82].

Ils ont nommé ce composé « Qinghaosu ». En occident, ce composé a été appelé « artémisinine » [83].

La plante existe à l'état sauvage en Chine, mais a aussi été rencontrée

Dans d'autres parties du monde, bien que les espèces puissent différer.

Les dérivés de l'artémisinine sont : la dihydroartémisinine, l'Artéméter, l'Artésunate et l'arténilate, dérivés obtenus par modification chimique du carbone situé en dixième position de la molécule d'artémisinine. Leur élimination très rapide impose cependant des traitements répétés [84,85] ou des associations sous peine d'observer un taux de rechute important [85].

Le mécanisme d'action de l'artémisinine et de ses dérivés n'est pas bien connu actuellement [86].

Le pont endopéroxyde paraît essentiel pour l'activité de l'artémisinine et de ses dérivés, les analogues n'en possédant pas étant inactifs [87,88].

Les endopéroxydes peuvent se décomposer en radicaux libres en présence de fer augmentant ainsi l'activité antipaludique alors que les piègeurs des radicaux l'inhibent [89].

## **7) Combinaisons thérapeutiques antipaludiques.**

### **➤ Définition.**

Selon l'OMS une combinaison thérapeutique d'antipaludiques est l'usage simultané de deux ou plusieurs schizontocides sanguins ayant des modes d'actions et des cibles biochimiques différents au niveau du parasite [90].

Il y a deux sortes de combinaisons:

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

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

### **➤ Combinaisons à base d'artémisinine.**

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

Les CTA suivantes sont recommandés :

- Artéméter + Luméfantrine, Artésunate + Amodiaquine, Artésunate + méfloquine et Artésunate + sulfadoxine-Pyriméthamine, Dihydroartémisinine+piperaquine.

- Le choix de la CTA dans tel ou tel pays ou région va dépendre du degré de résistance vis-à-vis du médicament associé.

L'artémisinine et ses dérivés ne doivent pas être utilisés en monothérapie [91].

❖ **Chez les femmes enceintes :**

✓ **Premier Trimestre.**

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

✓ **Deuxième et troisième trimestres.**

Une CTA dont l'efficacité est avérée dans la région ou le pays ou artésunate + clindamycine pendant 7 jours ou bien quinine + clindamycine pendant 7 jours [91].

✓ **Femmes allaitantes.**

Les femmes allaitantes doivent recevoir le traitement antipaludéen usuel (y compris des CTA) mais sans dapsonne, Primaquine ni tétracyclines [91].

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

➤ **Combinaisons sans artémisinine.**

✓ **Chloroquine+ Sulfadoxine-Pyriméthamine.**

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

✓ **Amodiaquine + sulfadoxine-pyriméthamine.**

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



✓ **Sulfadoxine-Pyriméthamine + Méfloquine.**

Suite aux risques de réactions indésirables graves de cette association, elle n'est plus recommandée depuis 1990 pour un usage général dans le cadre de programmes de lutte antipaludique, ni à titre prophylactique, ni à titre thérapeutique [91].

✓ **Atovaquone + proguanil.**

Son efficacité a été prouvée par des études menées en Asie du Sud Est. Cependant, son coût élevé et sa disponibilité limitent son accessibilité. Elle est utilisée en prophylaxie et en traitement curatif pour les sujets non immuns [92, 93].

**F-Prise en charge du paludisme.**

**1) Paludisme simple.**

L'OMS recommande l'utilisation de combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine pour le traitement du paludisme simple [94].

Les combinaisons utilisées sont :

❖ **Artéméther + Luméfantrine.**

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

Dose thérapeutique :

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

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

L'avantage de cette association réside dans le fait que la Luméfantrine n'est pas disponible en monothérapie et n'a jamais été utilisée seule pour le traitement du paludisme. L'absorption de la Luméfantrine est renforcée par l'administration concomitante de matières grasses. Il est essentiel que les malades et les soignants ou les aidants soient informés de la nécessité de prendre cette CTA immédiatement après un repas ou une boisson contenant au moins 1,2 g de matières grasses – notamment le deuxième et troisième jour du traitement. Il existe maintenant une formulation pédiatrique constituée de comprimés dispersibles aromatisés qui rendent cette CTA plus facile à administrer au jeune enfant [91].

#### ❖ **Artésunate + Amodiaquine.**

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

Dose thérapeutique :

La dose cible est de 4mg/kg/jour d'artésunate et de 10mg/kg/jour d'Amodiaquine une fois par jour pendant 3 jours, avec une marge thérapeutique de 2-10mg/Kg/jour pour l'artésunate et de 7,5-15mg/kg/jour pour l'Amodiaquine.

Cette association ne s'est révélée suffisamment efficace que là où les taux de guérison à 28 jours obtenus avec l'amodiaquine administrée en monothérapie dépassent 80 %. Il est probable que la résistance s'aggrave du fait que les monothérapies par la chloroquine et l'amodiaquine sont encore disponibles [91].

#### ❖ **Artésunate + méfloquine.**

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

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

Dans les essais cliniques, l'administration de méfloquine est associée à une incidence accrue des nausées, des vomissements, des vertiges, de la dysphorie et des troubles du sommeil, mais ces effets sont rarement débilitants; là où cette CTA a été déployée, elle est bien tolérée. Pour réduire les vomissements aigus et obtenir une absorption optimale, la dose de 25 mg/kg est habituellement fractionnée et administrée en deux prises, l'une de 15 mg/kg (généralement le premier jour) et l'autre de 10 mg/kg le lendemain ou encore en trois prises quotidiennes de 8,3 mg/kg pendant 3 jours [91].

#### ❖ **Artésunate plus sulfadoxine-pyriméthamine.**

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

La dose cible est de 4mg/kg/jour d'artésunate administrée une fois par jour pendant 3 jours avec une prise unique de sulfadoxine-pyriméthamine (25 mg/1,25 mg) le premier jour, la marge thérapeutique étant de 2-10mg/kg/jour pour l'artésunate et de 25–70/1,25-3,5 mg/kg pour la sulfadoxine-pyriméthamine.

Cette association ne s'est révélée suffisamment efficace que là où les taux de guérison par la sulfadoxine-pyriméthamine seule à 28 jours dépassent 80%.

Il est probable que la résistance s'aggrave du fait que la sulfadoxine-pyriméthamine, le sulfalène + pyriméthamine et le cotrimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole) sont encore largement utilisés [91].

#### ❖ **Dihydroartémisinine + pipéraquline.**

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

### *Dose thérapeutique*

La dose cible est de 4 mg/kg/jour de dihydroartémisinine et de 18 mg/kg/ jour de pipéraquline administrée une fois par jour pendant 3 jours, avec une marge thérapeutique de 2-10 mg/kg/jour pour la dihydroartémisinine et de 16-26 mg/kg/jour pour la pipéraquline [91].

#### ❖ **Artésunate + tétracycline ou doxycycline ou clindamycine.**

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

Dose thérapeutique :

Artésunate (2 mg/kg une fois par jour) plus tétracycline (4 mg/kg quatre fois par jour), ou doxycycline (3,5 mg/kg une fois par jour) ou clindamycine (10 mg/kg deux fois par jour). Quelle que soit celle de ces associations qui est utilisée, elle doit être administrée pendant 7 jours [91].

## **2- Prise en charge du paludisme grave.**

### ❖ **Principe.**

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

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

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

- les lieux de résidence et de déplacements récents du patient, du fait de l'existence des zones où les souches de *Plasmodium falciparum* sont poly chimio-résistantes.

- Faire préciser par les parents ou les accompagnants les traitements anti-palustres ou autres qui ont pu être administrés, de même que l'absorption récente de liquides et l'émission d'urine.

Un premier examen rapide permettra de définir l'état d'hydratation et de détecter un éventuel œdème pulmonaire ou autres manifestations graves.

- Après prélèvement sanguin pour les tests biologiques (TDR, GE/FM, taux d'Hb, glycémie,...); on instaure immédiatement le traitement après la confirmation parasitologique [94].

Le traitement du paludisme grave comprend un traitement d'urgence des complications et un traitement spécifique antipaludique [94].

#### ❖ Mesures d'urgence.

- Vérifier que les voies aériennes sont libres ; si nécessaire poser une canule de Guedel chez les enfants présentant des convulsions.
- Donner de l'oxygène aux enfants en état d'hypoxie avérée ou présumée (saturation en oxygène < 95 %). Les enfants exposés à un risque élevé d'hypoxie sont ceux qui ont des convulsions intercurrentes (généralisées, partielles ou discrètes), une anémie sévère et des troubles circulatoires (temps de remplissage des capillaires allongé, pouls faible, froideur des extrémités).
- Pratiquer une ventilation manuelle ou assistée avec de l'oxygène en cas de respiration inadéquate.
- Les soins infirmiers doivent respecter tous les principes établis des soins aux enfants inconscients: mettre l'enfant en position latérale ou latérale de sécurité, le retourner fréquemment (toutes les 2 heures) pour éviter les escarres, et poser préventivement une sonde pour éviter la rétention urinaire ou l'énurésie. Un enfant inconscient avec une possibilité d'hypertension intracrânienne doit être soigné en décubitus dorsal avec la tête surélevée à 30° environ.
- Chez tout enfant présentant des convulsions, il convient d'exclure une hyperthermie ou une hypoglycémie [94].

❖ **Prise en charge de l'anémie sévère.**

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

Chez des patients qui présentent des signes de décompensation, une transfusion est nécessaire de toute urgence [91].

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

❖ **Prise en charge de l'hypoglycémie.**

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

Administrer immédiatement 5ml/kg d'une solution de dextrose à 10 % au moyen d'une voie périphérique et assurer une alimentation entérique. En cas d'impossibilité, maintenir la solution de dextrose à 10 % à la posologie de 5 ml/kg par heure. Si l'on ne dispose que de dextrose à 50 %, le diluer à raison d'un volume de dextrose à 50 % dans 4 volumes d'eau stérile pour obtenir une solution à 10 % (par exemple, 0,4 ml/kg de dextrose à 50 % avec 1,6ml/kg d'eau pour des préparations injectables ou 4 ml à 50 % avec 16 ml d'eau). L'administration de glucose hypertonique ( $> 20$  %) n'est pas recommandée car il a un effet irritant sur les veines périphériques [91].

❖ **Prise en charge des convulsions.**

Traiter les convulsions en administrant du diazépam en bolus intraveineux lent à la dose de 0,3mg/kg en 2 minutes ou 0,5mg/kg par voie intra rectale. Une seconde

dose de diazépam peut être administrée si les convulsions n'ont pas cessé au bout de 10 minutes. On peut utiliser le midazolam (à la même dose) au lieu du diazépam, soit par voie intraveineuse, soit par voie orale.

Dans les cas où les convulsions résistent à l'administration de deux doses de diazépam, on considérera que ces patients sont dans un état de mal épileptique et leur donner de la phénytoïne (dose de charge de 18 mg/kg, puis une dose d'entretien de 5 mg/kg par jour pendant 48 heures). Si ce médicament n'est pas disponible ou s'il n'enraye pas les convulsions, administré du phénobarbital (dose de charge de 15 mg/kg par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse lente, puis dose d'entretien de 5 mg/kg par jour pendant 48 heures). Lorsqu'on utilise du phénobarbital, surveiller attentivement la respiration du patient. Le phénobarbital à forte dose (20mg/kg) peut entraîner une dépression respiratoire et augmenter le risque de décès. Soyez prêt à utiliser la ventilation manuelle au ballon et au masque si le patient ne respire pas convenablement ou à utiliser une ventilation mécanique si vous en disposez [94].

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

On peut administrer comme antipyrétique du paracétamol à la dose de 15 mg/kg toutes les 06 heures par voie orale ou rectale pour maintenir la température rectale en dessous de 39°C.

Eponger le patient avec des compresses tièdes et l'éventer améliore son confort [91].

❖ **Le traitement de la déshydratation.**

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

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



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

Réévaluer le malade après pour déterminer, les besoins hydriques et l'état de déshydratation [91].

#### ❖ **Détresse respiratoire.**

La respiration profonde, avec tirage intercostal dans la partie inférieure de la cage thoracique et absence de signes de localisation au niveau thoracique, évoque une acidose métabolique. Le tirage intercostal seul est un signe moins utile. Il accompagne souvent un neuropaludisme, une anémie sévère et une insuffisance de perfusion tissulaire. Dans nombre de ces cas, la détresse respiratoire est associée à un risque accru de décès.

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

Mettre le malade en position demi assise, administrer de l'oxygène et du furosémide en IV : 2 à 4 mg/kg;

Vérifier qu'il ne présente pas une insuffisance cardiaque due à l'anémie sévère; Évacuer si possible le malade vers un service de soins intensifs.

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

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

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

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



- Poser une sonde nasogastrique et, après l'aspiration, maintenir un drainage pour éviter au maximum le risque de pneumopathie par aspiration.
- Il est important de traiter immédiatement les convulsions car leur prolongation peut entraîner une hypoxie et une hypercapnie (élévation de la pCO<sub>2</sub>), ce qui peut contribuer à l'augmentation de la pression intracrânienne ou l'aggraver.
- S'il s'avère ou si l'on pense que l'enfant a une hypertension intracrânienne, il faut le soigner en décubitus dorsal, la tête (droite) dans le prolongement du corps et en surélevant le haut du lit de 30°.
- Exclure une hypoglycémie et un déséquilibre électrolytique, maintenir une hydratation suffisante et administrer des solutions de maintien contenant du dextrose.
- Mettre en place une surveillance régulière des signes vitaux et neurologiques. Chez le patient inconscient, la profondeur du coma peut être évaluée avec l'échelle pédiatrique des états comateux en observant la réaction à des stimuli vocaux ou douloureux standardisés (en frottant les articulations des doigts sur le sternum de l'enfant; en l'absence de réponse, presser fermement sur la racine de l'ongle du pouce au moyen d'un crayon tenu horizontalement). L'état de prostration (l'incapacité à se tenir assis sans appui pour un enfant  $\geq$  8 mois ou l'incapacité de s'alimenter au sein s'il est plus jeune) est un signe courant du paludisme grave ; les enfants dans cet état doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement antipaludique par voie parentérale.
- Toujours exclure ou, dans le doute, traiter l'hypoglycémie
- En cas de coma profond, les réflexes cornéens peuvent être anormaux et l'on peut observer le phénomène des « yeux de poupée ».
- On observe souvent une hypertonie chez l'enfant atteint de neuropaludisme, sans que l'on en comprenne bien l'étiologie et la pathogénie. Elle pourrait s'associer à une hypertension intracrânienne et à la récurrence des épisodes convulsifs.

- Chez certains enfants, on observe un opisthotonos prononcé, pouvant évoquer un diagnostic erroné de tétanos ou de méningite.
- La pression du LCR à la ponction lombaire est en général augmentée (en moyenne 160 mm H<sub>2</sub>O chez l'enfant atteint de neuropaludisme).
- Une respiration profonde (amplitude générale accrue sans signe de consolidation pulmonaire) est un signe sensible et spécifique d'une acidose métabolique.
- Les signes de troubles circulatoires (temps de remplissage capillaire > 2 s, froideur des extrémités (mains et/ou pieds) faiblesse du pouls) sont courants. On retrouve une hypotension modérée (tension systolique de 70-80mm Hg) chez 10% des enfants ; en revanche, l'état de choc sévère (tension systolique < 50mm Hg) est rare (< 2 % des cas de paludisme grave).
- L'hyperleucocytose n'est pas rare en cas de forme sévère et ne signifie pas obligatoirement la présence d'une infection bactérienne associée. Il en va de même chez l'adulte.
- Entre 5 % et 30 % des enfants qui survivent à un neuropaludisme ont des séquelles neurologiques sous forme d'ataxie cérébelleuse, d'hémiplégie, de troubles de la parole, de cécité corticale, de troubles du comportement, d'hypotonie ou de spasticité généralisée. L'épilepsie est une séquelle qui apparaît chez une proportion d'enfants pouvant atteindre 10 %, en général pas avant plusieurs semaines ou mois après le début de la maladie.

❖ **Échelle pédiatrique des stades comateux (échelle de Blantyre).**

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

**Tableau I :**

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

❖ **Traitement antipaludique spécifique.**

Les médicaments antipaludiques doivent être administrés par voie parentérale pendant 24 heures au minimum et remplacés par une médication orale dès que celle-ci peut être possible.

Peser le malade et calculer la dose d'antipaludiques en fonction du poids corporel (mg/kg de poids corporel). Il est recommandé de traiter les enfants avec de l'Artésunate à raison de 2,4 – 3 mg/kg de poids corporel, administrée par voie intraveineuse (IVD) ou intramusculaire (IM) lors de l'admission (temps 0), puis 12 heures et 24 heures après et par la suite, une fois par jour [94].

L'Artéméther et la quinine constituent des alternatives acceptables si l'artésunate sous forme parentérale n'est pas disponible: l'artéméther à raison de 3,2 mg/kg de poids corporel administré par voie intramusculaire lors de l'admission, puis de 1,6 mg/kg par jour, et la quinine à raison de 20mg de sel de quinine/kg poids corporel administrés lors de l'admission (perfusion intraveineuse ou injection intramusculaire répartie en deux points d'injection), puis de 10mg/kg de poids corporel toutes les 8 heures ; le débit de perfusion ne devra pas dépasser 5 mg de

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

Ne pas tenter d'administrer une médication orale à un enfant inconscient; si l'injection parentérale est impossible et si l'admission à un niveau de soins supérieur risque d'être retardée, il convient d'administrer des suppositoires contenant de l'Artésunate ou de l'artémisinine sous une forme quelconque en tant que traitement préalable à l'hospitalisation, tout en faisant le maximum pour que l'enfant soit transféré dans un centre où il recevra des soins appropriés. Si ces voies ne sont pas praticables, il est aussi possible de broyer une association médicamenteuse comprenant de l'artémisinine et de l'administrer par sonde nasogastrique. L'administration par voie nasogastrique peut cependant provoquer des vomissements, d'où une concentration inadéquate du médicament dans le sang [91].

❖ **Médicaments non recommandés.**

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

**G- Les stratégies de lutte contre le paludisme au Mali.**

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

- La prévention,

- La prise en charge des cas,
- La lutte contre les épidémies
- La communication,
- La recherche opérationnelle,
- Le partenariat [95].

### **1. Mesures préventives.**

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

#### **a) La chimio prévention.**

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

La prévention du paludisme pendant la grossesse

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

Chez les enfants, il s'agit de la chimio prévention du paludisme saisonnier (CPS). Elle consiste en l'administration de dose thérapeutique sulfadoxine-Pyriméthamine et d'Amodiaquine une fois par mois pendant la période de haute transmission du paludisme (juillet-décembre) [96].

En 2016, cette stratégie a été mise à échelle sur toute l'étendue du territoire [97].

#### **b) La lutte anti vectorielle.**

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

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

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

### **c) La réduction du contact homme-vecteur.**

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

Les moustiquaires imprégnées d'insecticide sont distribuées gratuitement aux femmes enceintes au cours de la consultation prénatale (1er contact) et aux enfants de moins de 5 ans après la vaccination anti rougeoleuse ou tout autre contact. Il existe aussi des campagnes de distribution de masse organisées par l'état et ses partenaires à l'intention de l'ensemble de la population.

## **2 Prise en charge des cas.**

### **a) Diagnostic du paludisme.**

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

Le TDR et le traitement sont offerts gratuitement aux enfants de moins de 5 ans et aux femmes enceintes [98].

### **b) Le traitement des cas.**

#### **Traitement du paludisme simple.**

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

Les CTA sont utilisés à tous les niveaux pour traiter les cas de paludisme.

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

- la quinine comprimée au cours du premier trimestre
- l'Artéméther - Luméfántrine partir du deuxième trimestre [98].

### c) Le traitement de pré-transfert.

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

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

Puis transférer immédiatement le patient vers l'établissement qui convient pour poursuivre le traitement [99].

#### ➤ Artésunate par voie rectale:

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

**Tableau II [126] :**

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

#### Artésunate injectable :

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

- Une préparation en 2 étapes est nécessaire :
- Reconstitution avec du bicarbonate de sodium et

- Dilution avec du chlorure de sodium
- Une fois reconstituée, la solution d'artésunate n'est pas stable et doit être administrée dans les 30 minutes.

✓ **Administration d'artésunate par voie IM.**

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

• **Procédure :**

- Détacher le haut du flacon d'artésunate et désinfecter le caoutchouc avec du 10% polyvidone iodé ou un tampon d'alcool.
- Ouvrir à l'avance les deux ampoules de manière à pouvoir tenir dans les mains la seringue avec l'aiguille pendant le processus.
- Soutirer 1 ml du bicarbonate de sodium à 5% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'artésunate. [109].
- Secouer jusqu'à ce que la poudre d'artésunate soit complètement dissoute et que la solution devienne transparente.
- Ne pas secouer trop vigoureusement pour éviter toute formation de mousse à la surface de la solution.
- Si la solution est trouble ou s'il existe un précipité, la préparation doit être jetée.
- Soutirer 2 ml du chlorure de sodium à 0,9% dans une seringue et l'injecter dans le flacon d'artésunate.
- Soutirer le volume requis d'artésunate du flacon (selon le tableau).
- Jeter tout excédent de solution.
- Changer l'aiguille par une aiguille pour injection musculaire et injecter l'artésunate en IM profonde dans la partie antéro-externe de la cuisse.

• **Posologie :**

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



NB : Si le transfert n'est pas possible, se référer au schéma de la prise en charge des cas graves [99].

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

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

**Tableau III [126] :**

<b>SOLUTION DE 10 mg/ml en IV</b>	
<b>Poids du patient (kg)</b>	<b>Dose (ml)</b>
1,5 – 1,9	0,4
2 – 2,9	0,6
3 – 3,9	0,8
4 – 4,9	1
5 – 5,9	1,4
6 – 6,9	1,6
7 – 7,9	1,8
8 – 8,9	2
9 – 10,9	2,5
11 – 12,9	3
13 – 14,9	3,5
15 – 16,9	4
17 – 18,9	4,5
19 – 21,9	5
22 – 25,9	6
26 – 29,9	7
30 – 33,9	8

<b>SOLUTION DE 20 mg/ml en IM</b>	
<b>Poids du patient (kg)</b>	<b>Dose (ml)</b>
1,5 – 1,9	0,2
2 – 2,9	0,3
3 – 3,9	0,4
4 – 4,9	0,5
5 – 5,9	0,6
6 – 6,9	0,8
7 – 7,9	0,9
8 – 8,9	1
9 – 10,9	1,2
11 – 12,9	1,4
13 – 14,9	1,6
15 – 17,9	2
18 – 21,9	2,5
22 – 25,9	3
26 – 29,9	3,5
30 – 33,9	4
34 – 37,9	4,5

34 – 37,9	9	38 – 41,9	5
38 – 42,9	10	42 – 45,9	5,5
43 – 46,9	11	46 – 50,9	6
47 – 50,9	12	51 – 54,9	6,5
51 – 54,9	13	55 – 58,9	7
55 – 58,9	14	59 – 62,9	7,5
59 – 62,9	15	63 – 66,9	8
63 – 66,9	16	67 – 71,9	8,5
67 – 70,9	17	72 – 75,9	9
71 – 74,9	18	76 – 79,9	9,5
75 – 79,9	19	80 – 84,9	10
80 – 84,9	20		

**Tableau IV [126] :**

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

• **Artéméther 20mg :**

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

• **Artéméther 80mg :**

Age	Poids	Dose en mg	
0 – 1 an	4 – 9 kg	20mg	¼ ampoule
2- 5 ans	10 – 20 kg	40mg	½ ampoule
6-15 ans	21 – 35 kg	80mg	1 ampoule
>15 ans	>35 kg	160mg	2 ampoules

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

**NB : Avant le transfert:**

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

➤ **Le traitement du paludisme grave.**

Le traitement du paludisme grave comprend un traitement d'urgence des complications et un traitement antipaludique spécifique [91].

➤ **Traitement d'urgence des complications.**

Il s'agit de traitement symptomatique visant à : corriger l'hypoglycémie, la déshydratation, l'anémie, faire baisser la fièvre, arrêter les convulsions et prendre en charge le coma et les problèmes respiratoires, rénaux et cardiovasculaires [91].

➤ **Traitement antipaludique spécifique.**

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

La prise en charge des cas de paludisme grave et compliqué chez les enfants de moins de 5 ans et la femme enceinte est gratuite et fortement subventionnée pour les autres groupes [91].

### **3. La Lutte contre les épidémies de paludisme.**

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

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

- Le traitement complet en 3 jours des cas de paludisme simple par l'Artéméther-Luméfantrine (A-L)
- Le traitement de cas graves par l'artésunate injectable ou l'artéméther injectable ou la quinine injectable ;
- La pulvérisation intra domiciliaire ;
- La destruction des gîtes larvaires par l'utilisation des larvicides

### **4. La Communication.**

Les activités de communication dans le cadre de la politique de lutte contre le paludisme sont développées selon 3 composantes suivantes :

- Le plaidoyer en direction des leaders politiques et des partenaires;
- La mobilisation sociale en direction de tous les intervenants;
- La communication pour le changement de comportement (CCC) [99].

### **5. La recherche opérationnelle.**

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

- Le suivi et évaluation des échecs thérapeutiques avec les CTA ;
- Le suivi de la qualité des médicaments et des tests de diagnostic rapide;
- Le suivi de la distribution des médicaments et des tests de diagnostic rapide ;
- Le suivi de l'utilisation correcte des médicaments et des tests de diagnostic rapide ;
- Le suivi de l'efficacité et la tolérance des médicaments ;
- Le suivi de la mise en œuvre de la prise en charge du paludisme simple avec les CTA au niveau communautaire ;

- Suivi de la pharmacovigilance des antipaludiques
- La surveillance moléculaire des populations de *Plasmodium sp* et *Anophèles s.l.*
- Le suivi de l'efficacité et la résistance aux insecticides ;
- L'efficacité et la résistance aux larvicides ;
- L'évaluation de la rémanence des insecticides de la Pulvérisation Intra Domiciliaire (PID) ;
- L'évaluation de l'impact de la pulvérisation intra domiciliaire sur la morbidité et la mortalité liées au paludisme ;
- L'évaluation des paramètres entomologiques de transmission ;
- L'étude sur l'utilisation des CTA chez la femme enceinte à partir du deuxième ;
- Trimestre surtout sur la pharmacovigilance;
- L'efficacité du TPI chez les enfants de moins de 5 ans et les enfants d'âge scolaire ;
- Les enquêtes de ménages type Enquête Nationale sur les Indicateurs du Paludisme (ENIP/MIS) ;
- L'étude sur la durabilité et l'efficacité des Moustiquaires imprégnées d'insecticide ;
- Le suivi de l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticide ;
- L'évaluation de l'efficacité des plantes médicinales [99].

## **6. Partenariat :**

### **➤ Partenariat communauté, société civile, coopération.**

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

#### IV. METHODOLOGIE :

##### 1. Cadre de l'étude (SIS CSRéf de Koutiala) :

Notre étude s'est déroulée dans le service de pédiatrie du centre de sante de référence (CSRéf & MSF) de Koutiala.

Le CSRéf de Koutiala est situé au centre de la ville. De par sa situation géographique, son accès est facile.



Figure 2 : Carte du district sanitaire de Koutiala (couverture assessment 2013).

➤ **Présentation du centre de santé de référence de Koutiala. (SIS CSRéf de Koutiala)**



**Figure 3 : Photo de la porte d'entrée du CSRéf & MSF à la date du 04 /09/ 2020 à partir de 10h.**

Le centre de santé de référence de Koutiala comprend :

- **Les infrastructures.**
- ✓ **Bloc de pédiatrie:**
  - Un Bureau du major de service
  - Trois salles d'hospitalisation composent de 32 lits
  - Une toilette
- ✓ **Bloc de pédiatrie MSF :**
  - Un bâtiment principal de 185 lits
  - Une annexe de six salles de 20 lits chacune
  - Une possibilité d'installation de 6 tentes lors des pics.
- ✓ **Un Bloc d'administration**
- ✓ **Un service d'urologie**
- ✓ **Un service de chirurgie générale**
- ✓ **Un service de médecine**

- ✓ **Un Bloc laboratoire**
- ✓ **Un Bloc dépôt de vente (DV)**
- ✓ **Un Bloc radiographie**
- ✓ **Un service d'urgence**
- ✓ **Une unité de prise en charge des personnes vivant avec le VIH(USAC)**
- ✓ **Un bâtiment de la morgue**
- ✓ **Un Bloc du dépôt de vente de nuit**
- ✓ **Un service gynécologie obstétrique**
- ✓ **Un bâtiment pour les consultations**
- ✓ **Un bâtiment servant de DRC**
- ✓ **Une zone de traitement des déchets**
- **Ressources humaines :**

**Tableau V** : récapitulatif du personnel socio sanitaire du centre de santé de référence de Koutiala. (**SIS CSRéf de Koutiala**)

Ressources Humaines		
Qualification		Effectif (Officiel)
Médecins	Généralistes	5
	Sante Publique	2
	Gynécologue obstétricien	2
	Pédiatre	1
	Urologue	1
	Gastroentérologue	1
	Chirurgien généraliste	1
	Psychiatre	1
	Pharmacien	1
Techniciens de Santé	Infirmier Sante Publique	19
	Infirmière obstétricienne	14
	Technicien labo pharmacie	1



Techniciens Supérieur de Santé	Infirmier Diplôme d'état	8
	Sage-femme	12
	Technicien Labo Pharmacie	2
	Technicien Hygiène Assainissement	2
	Anesthésie Réanimation	1
Assistant Médicaux	Santé Publique	2
	Ophthalmologie	2
	Odontostomatologie	1
	Santé-Mentale	2
	Anesthésie Réanimation	2
	Biologie médicale	1
	Bloc Opératoire	2
	ORL	1
	Gestionnaire des Services de Santé	1
Autres	Comptables	6
	Secrétaires de direction	2
	Chauffeurs	5
	Aide-soignant	3
	Manœuvres	10
	Matrone	2

NB : Le personnel actuel de MSF est de 300 personnes avec possibilité d'augmentation au moment du pic

• **Ressources matérielles et logistiques de référence :**

**Tableau VI : récapitulatif du matériel roulant (SIS CSRéf de Koutiala).**

<b>Désignation</b>	<b>Nombre</b>	<b>Année de réception</b>	<b>Etat</b>	<b>Partenaire</b>
Ambulances	3	2016/2017	Bon	Etat /ABS

**2. TYPE D'ETUDE ET PERIODE D'ETUDE.**

Notre étude s'est déroulée du 1<sup>er</sup> Avril 2018 au 31 Mars 2019. C'était une étude transversale, descriptive et analytique à collecte prospective.

**3. POPULATION CIBLE.**

Il s'agit de tous les enfants âgés de 6 mois à 15 ans hospitalisés aux CSRéf & MSF pédiatriques pour paludisme grave pendant la période d'étude.

**4. DEFINITION DES CAS :**

Tout cas de paludisme grave diagnostiqué biologiquement avec une GE positive ou un TDR positif associée à l'un des critères cliniques de définition du paludisme grave et compliqué selon l'OMS.

**5. CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION.**

**a) Critères d'inclusion :**

- Enfants âgés de 6 mois à 15 ans hospitalisés aux urgences pédiatriques et répondant aux critères de définition ci-dessus.

**b) Critères de non inclusion :**

- Enfants âgés d'au moins de 6 mois et au plus de 15ans.

**6. Taille de l'échantillon :**

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

**7. Les paramètres évalués.**

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

A leur entrée les patients retenus ont tous bénéficié de la part des médecins ou des internes de la pédiatrie d'un examen clinique (l'anamnèse, l'examen physique et

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

### 8. Données de l'analyse des dossiers :

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

### 9. LES CRITERES DE GUERISON :

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

Bonne coloration des conjonctives et téguments.

Reprise de l'alimentation et de la locomotion habituelle.

Négativité de la goutte épaisse.

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

### 10. ANALYSE DES DONNEES.







Nos données ont été saisies sur Excel World et analysées sur le logiciel SPSS.

### 11. Aspects éthiques :

Cette étude étant faite sur les données du dossier médical, n'avait pas de risque direct sur les participants et ne nécessite pas de consentement écrit ou verbal.

Les informations recueillies à partir des dossiers sont restées confidentielles.

### 12. Diagramme de GANTT

Période Activités	Avril. 2018	Mai-Aout 2018	Sept-2018 janvier 2019	Février Mars Avril 2019	Mai.2019	Octobre 2020
Revue Littérature						
Protocole de thèse						
Enquêtes						
Saisie et Analyses des données						
Correction des données						
Soutenance						

### **13. Définition opérationnelles des termes [76].**

- Trouble de la conscience : Score de Glasgow modifié  $\leq 9$  chez un enfant de plus de 5 ans. Score de Blantyre  $\leq 2$  chez le petit enfant.
- Convulsions répétées : Convulsion  $\geq 2$  / 24 heures (malgré la correction de l'hyperthermie)
- Prostration : Extrême faiblesse ou chez l'enfant « Impossibilité, de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis » Ceci sans cause neurologique apparente.
- Anémie : Si le taux d'hémoglobine  $< 5$  g/dl ou hématicrite  $< 15\%$ .
- Hypoglycémie : Si la glycémie est  $< 2,2$  mmol/l.
- Détresse respiratoire : Elle est définie par l'association des signes suivants:
  - Fréquence respiratoire  $> 50$  cycle/mn chez les enfants de 6 mois à 1 an ou  $> 40$  cycle/mn au-delà d'un an
  - Présence de signes de lutte respiratoire (tirage inter costal, battement des ailes du nez, entonnoir xiphoïdien, geignement expiratoire, balancement thoraco - abdominal).
- Collapsus circulatoire : En cas d'association des signes suivants :
  - Pression artérielle systolique (TAS)  $< 50$  mm Hg chez l'enfant.
  - Refroidissement des extrémités.
- Œdème aigu des poumons (OAP) : Présence d'au moins deux des signes suivants :
  - Râles crépitants bilatéraux.
  - Expectorations mousseuses saumonées.
  - Présence d'images radiologiques évocatrices.
- Hémoglonurie macroscopique : c'est la présence d'urine rouge foncée ou noire hémoglobinurie ou myoglobulinurie à la bandelette absence d'hématurie microscopique.
- Ictère : Définie cliniquement par la présence de coloration jaune des muqueuses et des téguments ou biologiquement par une bilirubine  $> 50$   $\mu\text{mol/l}$ .

- Saignement anormal : Est la libération de sang à partir du vaisseau sanguin rompu, à l'intérieur ou à l'extérieur du corps
- Acidose métabolique : Est définie par un  $\text{pH} < 7,35$  ou bicarbonates  $< 15$  mmol/l.
- Hyperlactatémie : Est définie par un taux de lactates plasmatiques  $> 5$  mmol/l.
- Hyperparasitémie : Est définie par un taux de parasite  $> 4\%$  chez un sujet non immun.

## **14. La technique du diagnostic [128] :**

### **14.1. Technique Classique.**

#### **➤ La Goutte épaisse (GE) :**

C'est une technique de micro-concentration sur lame. Une petite goutte de sang (10 $\mu$ l) prélevée au troisième ou au quatrième doigt est déposée au milieu d'une lame porte-objet. Avec le bout d'une seconde lame, la goutte est uniformément étalée sur une surface de 1 à 1.5 cm de diamètre. Elle est colorée après séchage à la température ambiante au Giemsa dilué à 10 % pendant 30 mn et lue au microscope à l'objectif 100 à immersion. Elle doit être effectuée par un technicien spécialisé. Son principal avantage est le diagnostic de la maladie dans les cas de faible parasitémie (10 à 20 parasites par  $\mu$ l de sang). Colorée au Giemsa, elle montre les parasites sans le repère de l'hématie. Les résultats sont exprimés en nombre de parasites par  $\mu$ l de sang. Elle permet également de déterminer la charge parasitaire et d'établir des indices épidémiologiques (l'indice plasmodique et l'indice gamétocytaire).

#### **➤ Le frottis mince (FM) :**

Le frottis mince est utilisé dans le diagnostic d'urgence du paludisme. Une goutte de sang (3 $\mu$ l) prélevée au bout du 3ème ou 4ème doigt est déposée à l'extrémité d'une lame porte objet, une deuxième lame qu'on incline d'environ 45° est amenée au contact de cette goutte de sang, puis dans un mouvement régulier et continu, la lame inclinée entraîne derrière elle un étalement de sang en couche uni stratifiée. La préparation est d'abord fixée au méthanol absolu pendant

quelques secondes avant d'être colorée au Giemsa. Ce frottis montre des parasites dont leurs cytoplasmes sont bleus et les noyaux rouges. La lecture est faite au microscope optique à l'immersion à l'objectif 100 à immersion. Les résultats sont exprimés en pourcentage d'hématies parasites. Les avantages de cette technique sont sa rapidité et la mise en évidence de l'espèce plasmodiale en cause. Cependant, le frottis mince ne permet pas de détecter la faible parasitémie (moins de 200 parasites par  $\mu\text{l}$ ).

Il est à signaler que ces deux techniques (GE et FM) demandent un microscopiste bien expérimenté et une source de lumière sans oublier un temps d'exécution (au moins 20mn pour le résultat d'une Goutte épaisse et 15 à 20 mn pour celui d'un frottis mince).

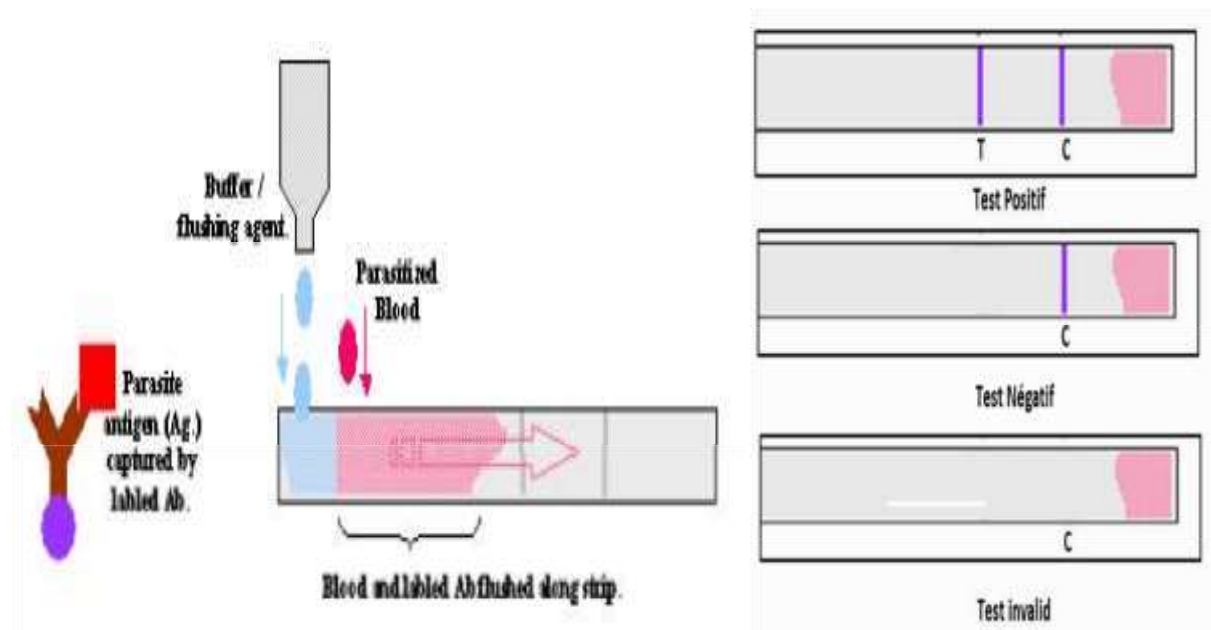
#### **14.2. Tests de Diagnostic Rapide(TDR), détectent :**

- **L'histidine riche protéine II (HRP II)**, une protéine soluble dans l'eau produite par les trophozoïtes et les gamétocytes jeunes du *Plasmodium falciparum*. Elle est donc un témoin privilégié de la présence du parasite dans le sang et peut - être détectée dans le plasma des personnes infectées.
- **Le lactate déshydrogénase du plasmodium (pLDH)**, une enzyme que le plasmodium utilise dans la production de l'énergie. Cette enzyme peut-être spécifique à *P. falciparum*, et peut aussi être spécifique à toutes les espèces plasmodiales (pan-spécifique).
- **L'aldolase**, une enzyme utilisée par toutes les espèces plasmodiales (pan spécifique).

##### **14.2.1. Principe du TDR (Paracheck) :**

Le ParacheckPf® est un test de dépistage rapide de l'espèce palustre *P. falciparum* qui utilise le principe de l'immuno-chromatographie. Lorsque l'échantillon test traverse la membrane de l'appareil après ajout de tampon de lavage, le conjugué or colloïdale d'antisérums (monoclonaux) anti-Pf HRP-2 forme un complexe avec la protéine Pf HRP-2 dans l'échantillon lysé. Ce complexe migre dans la membrane en direction de la zone de test où il est fixé par

les antisérums (monoclonaux) anti-Pf HRP-2 qui tapissent la membrane d'où l'apparition d'une bande de couleur rose qui confirme un résultat de test Positif. Une bande de contrôle permet de valider la validité du test.



#### 14.2.2. Principe du TDR (SD Bioline)

##### Caractéristique :

SD BIOLINE Malaria Antigen détecte le paludisme selon le taux de parasitémie, 1-50 nombre parasite/ $\mu$ l de sang à une sensibilité de 93,8 %

Nombre de parasite supérieur  $>$  ou  $=$  51/ $\mu$ l de sang à une sensibilité de 100 %.

##### Mode opératoire :

- Ramener tous les composants du kit et l'échantillon à température ambiante avant de commencer.
- Sortir la cassette test de son sachet et la poser sur une surface plane et sèche.
- Désinfecter le bout du doigt et le piquer avec une lancette.
- Avec l'une des anses de prélèvement à usage unique (5 $\mu$ l) fournie, tremper le bout du gobelet inversé dans l'échantillon de sang et placer doucement le bout circulaire du gobelet inversé dans le puits rond du test.
- Ajouter 4 gouttes de diluant verticalement dans le puits carré du test.

**Interprétation :**

- Résultat négatif : la présence d'une seule bande colorée (ligne de contrôle) dans la fenêtre des résultats indique un résultat négatif.
- Résultat positif la présence des deux bandes colorées dans la fenêtre des résultats indique un résultat positif.
- Résultat ininterprétable :
  - Si le bande de contrôle (la ligne de contrôle) n'apparaît pas dans la fenêtre des résultats, et considéré comme ininterprétable.

**14. 3. Autres techniques de diagnostic :**

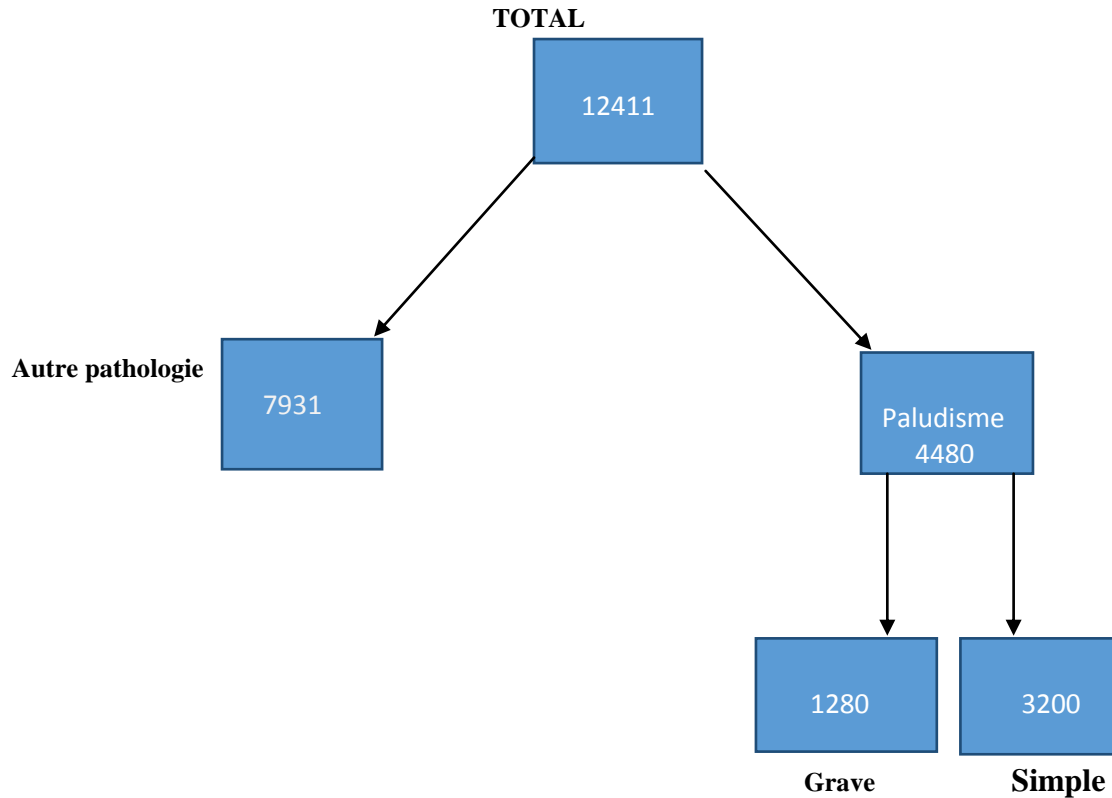
- Sérologie (IFI, ELISA, HA) etc.
- PCR



## V-RESULTATS :

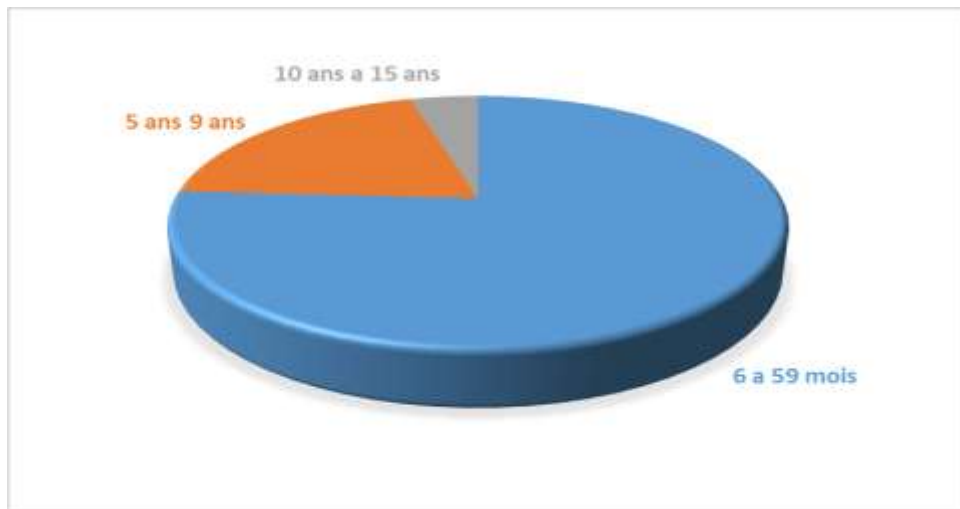
Pendant la période d'étude (01/04/2018 au 31/03/2019), 12441 patients ont été hospitalisés en service de pédiatrie (CSRéf & MSF) donc 1280 cas de paludisme grave (10%).

### ❖ Diagramme de flux :



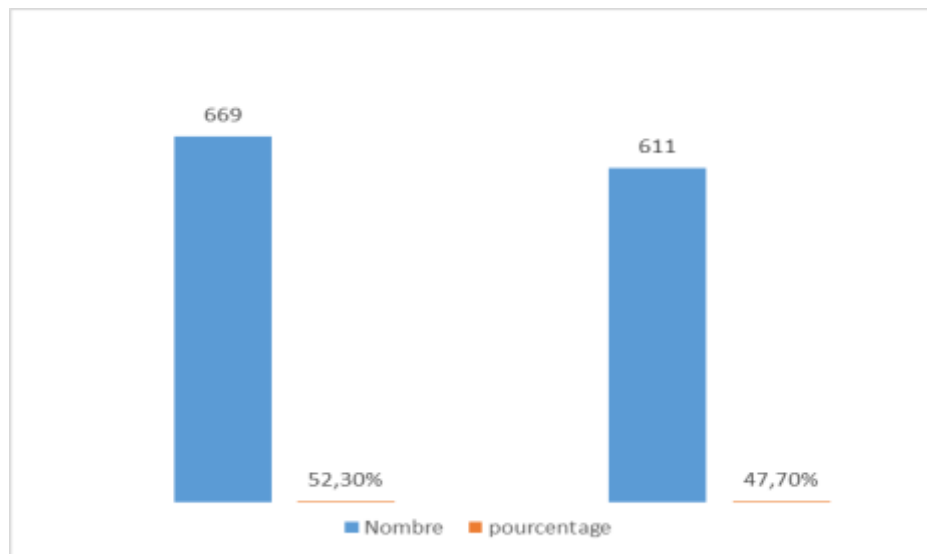
**Figure 4 : Répartition des patients en fonction du paludisme et autre pathologie.**

❖ **Caractère socio démographique :**



**Figure 5: Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.**

La tranche d'âge de **0,5 - 5 ans** a été la plus représentée (**76%**).



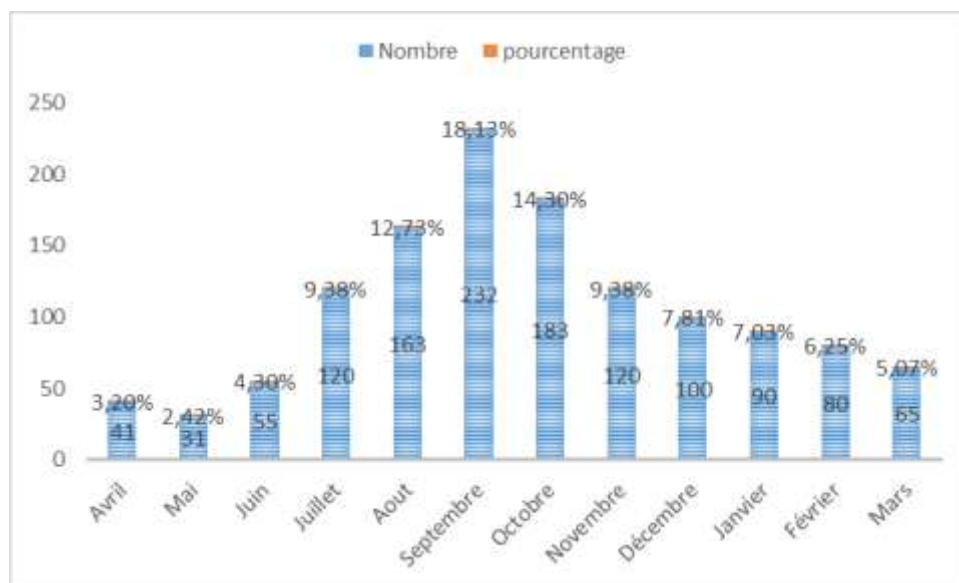
**Figure 6 : Répartition en fonction du sexe.**

Le sexe masculin a été majoritaire dans **52,3 %** soit un sex-ratio (M/F) =1,09.

**Tableau VII: Répartition des patients en fonction de la référence.**

Référence	Effectif	Pourcentage(%)
<b>Référé</b>	<b>1174</b>	<b>91,70</b>
Non référé	106	8,30
<b>Total</b>	<b>1280</b>	<b>100</b>

Les enfants référés ont été majoritaire (**91,70%**).



**Figure 7 : Répartition en fonction de la période d'admission.**

Le mois de **Septembre** a enregistré le plus grand nombre de patients avec **18,13%** des cas.

❖ **Tableau VIII : Répartition des patients selon le type de traitement reçu avant hospitalisation.**

Médicament	Effectif	Pourcentage(%)
Moderne	207	16,2
Traditionnel	824	64,4
Automédication	106	8,3
Aucun	143	11,2
Total	1280	100

La majorité des patients avait reçu un traitement traditionnel **64,4%**.

❖ **Tableau IX : Répartition des patients selon l'examen de confirmation.**

Examen réalisé	Effectif	Pourcentage(%)
TDR	1181	92,27
Goute Epaisse	99	7,73
Total	1280	100

Le TDR était le plus utilisé pour le diagnostic avec **92,27%**.

❖ **Tableau X : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.**

Taux d'hémoglobine	Effectif	Pourcentage(%)
< 5g /dl	700	54,69
> 5g /dl	580	45,31
Total	1280	100,0

Les patients avec un taux d'hémoglobine < 5g /dl étaient majoritaire de **54,69%**.

✓ **CLINIQUE**

❖ **Tableau XI : Répartition des patients en fonction des signes cliniques.**

Signe	Fréquence	Pourcentage(%)
<b>Fièvre</b>	<b>1073</b>	<b>83,83</b>
Frisson	107	8,35
Anémie	720	56,25
Céphalée	235	18,35
troubles digestifs	800	62,50
Oligurie	1	0,07
Prostration	381	29,76
Convulsion	410	32,03
Trouble du comportement	370	28,90
Hémoglobinurie	2	0,15
Déshydratation	110	8,60
Coma	205	16,01

La majorité des patients présentait **la fièvre** à l'admission (**83,83%**).

❖ **Tableau XII : La répartition des patients en fonction des formes du paludisme grave.**

Forme	Effectif	Pourcentage(%)
paludisme grave forme anémique	700	54,69
paludisme grave forme neurologique	404	31,56
paludisme grave forme hypoglycémique	92	7,19
paludisme grave forme hémoglobinurie	2	0,16
paludismes grave forme mixte	82	6,40
Total	1280	100

**Le paludisme grave forme anémique a été majoritaire 54,69%.**

❖ **Tableau XIII : Répartition des patients présentant le paludisme grave forme anémique en fonction de l'âge.**

Age (ans)	Effectif	Pourcentage(%)
<b>0,5 - 5</b>	<b>574</b>	<b>82</b>
5 - 9	123	17,57
10 - 15	3	0,43
Total	700	100

**La tranche d'âge 0,5 - 5 ans était majoritaire 82%.**

❖ **Tableau XIV : Répartition des patients présentant le paludisme grave forme neurologique en fonction de l'âge.**

Age (ans)	Effectif	Pourcentage(%)
<b>0,5 - 5</b>	<b>154</b>	<b>64,71</b>
5 - 9	64	26,89
10 - 15	20	8,40
Total	238	100

**La tranche d'âge 0,5 - 5 ans était majoritaire 64,71%.**

❖ **Tableau XV : La répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme hypoglycémique.**

Age (ans)	Effectif	Pourcentage(%)
<b>0,5 - 5</b>	<b>74</b>	<b>80,43</b>
5 - 9	15	16,30
10 - 15	3	3,27
Total	92	100

**La tranche d'âge 0,5 - 5 ans était majoritaire 80,43%.**

❖ **Tableau XVI: La répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme hémoglobinurique.**

Age (ans)	Effectif	Pourcentage(%)
<b>0,5 – 5</b>	<b>1</b>	<b>50</b>
<b>5 – 9</b>	<b>1</b>	<b>50</b>
10 – 15	0	0
Total	2	100

La tranche d'âge **0,5 - 5** et **5 - 9** ans avait chacun **50%**.

❖ **Tableau XVII : La répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme prostration.**

Age (ans)	Effectif	Pourcentage(%)
<b>0,5 – 5</b>	<b>12</b>	<b>50</b>
5 – 9	10	41,67
10 – 15	2	8,33
Total	24	100

La tranche d'âge **0,5 - 5** ans était majoritaire **50%**.



❖ **Tableau XVIII : La répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme convulsive.**

Age (ans)	Effectif	Pourcentage(%)
<b>0,5 - 5</b>	<b>102</b>	<b>71,83</b>
5 – 9	25	17,60
10 – 15	15	10,57
Total	142	100

**La tranche d'âge 0,5 - 5 ans était majoritaire 71,83%.**

❖ **Tableau XIX : La répartition des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme mixte.**

Age (ans)	Effectif	Pourcentage(%)
<b>0,5 – 5</b>	<b>55</b>	<b>67,07</b>
5 – 9	15	18,29
10 – 15	12	14,64
Total	82	100

**La tranche d'âge 0,5 - 5ans était majoritaire 67,07%.**

✓ **Prise en charge:**

❖ **Tableau XX: Répartition des patients en fonction des antipaludéens utilisés.**

Antipaludéen	Effectif	Pourcentage(%)
artésunate injectable	1200	93,75
artéméther injectable	70	5,47
quinine injectable	10	0,78
Total	1280	100

**L'artésunate injectable** a été utilisé dans **93,75%**.

❖ **Tableau XXI : Répartition des patients selon le traitement associé.**

Traitement symptomatique	Effectif	Pourcentage(%)
anti pyrétique	880	68,75
anti convulsivant	560	43,75
sérum glucose	345	26,95
Oxygène	300	23,43

**L'anti pyrétique** était utilisé chez la plupart des enfants **68,75%**.

❖ **Tableau XXII : Répartition des patients selon l'administration de produit labile (transfusions).**

Traitement adjuvant (Sang)	Effectif	Pourcentage(%)
Sang total	149	11,64
Concentré de globule rouge	675	52,73
enfant non transfusé	456	35,63
Total	1280	100

Les enfants ayant bénéficiés de transfusion étaient de **64,37%**.

❖ **Tableau XXIII: Répartition des patients en fonction de la durée d'hospitalisation.**

Durée (jours)	Effectif	Pourcentage(%)
<b>1 - 3</b>	<b>800</b>	<b>62,50</b>
4 – 7	415	32,42
8 – 11	49	3,83
> 11	16	1,25
Total	1280	100

La durée moyenne d'hospitalisation a été de **3 jours**.

❖ **Tableau XXIV : Répartition en fonction du devenir.**

devenir malade	Effectif	Pourcentage(%)
<b>guérison sans séquelle</b>	<b>1151</b>	<b>89,92</b>
avec séquelle	27	2,11
Décès	102	7,97
<b>Total</b>	<b>1280</b>	<b>100,0</b>

La majorité de nos patients était guérie **sans séquelle (89,92%)**.

❖ **Tableau XXV : Devenir des patients en fonction de la tranche d'âge.**

Age (ans)	Guérison sans séquelle	Guérison avec séquelle	Décès	Total
<b>0,5 – 5</b>	877	15	80	972
5 – 9	223	10	20	253
10 - 15	51	2	2	55
<b>Total</b>	<b>1151</b>	<b>27</b>	<b>102</b>	<b>1280</b>

**La tranche d'âge 0,5 - 5 ans a enregistré la majorité de décès.**

❖ **Tableau XXVI : Devenir des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme anémique.**

Age (ans)	Guérison sans séquelle	Guérison avec séquelle	Décès	Total
<b>0,5 – 5</b>	544	0	30	574
5 – 9	113	0	10	123
10 - 15	3	0	0	3
<b>Total</b>	<b>660</b>	<b>0</b>	<b>40</b>	<b>700</b>

**Le paludisme grave forme anémique était majoritaire pour la tranche d'âge 0,5 - 5 ans.**

❖ **Tableau XXVII : Devenir des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme neurologique.**

Age (ans)	Guérison sans séquelle	Guérison avec séquelle	Décès	Total
<b>0,5 – 5</b>	117	10	14	141
5 - 9	74	5	9	88
10 - 15	5	2	2	9
<b>Total</b>	<b>196</b>	<b>17</b>	<b>25</b>	<b>238</b>

**Les séquelles étaient majoritaires pour la tranche d'âge 0,5 - 5 ans.**

❖ **Tableau XXVIII : Devenir des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme prostration.**

Age (ans)	Guérison sans séquelle	Guérison avec séquelle	Décès	Total
<b>0,5 - 5</b>	13	0	1	14
5 – 9	7	0	1	8
10 - 15	2	0	0	2
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>24</b>

**La tranche d'âge 0,5 - 5 ans a été majoritaire.**

❖ **Tableau XXIX : Devenir des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme convulsive.**

Age (ans)	Guérison sans séquelle	Guérison avec séquelle	Décès	Total
<b>0,5 - 5</b>	86	5	11	102
5 – 9	25	2	6	33
10 - 15	5	1	1	7
<b>Total</b>	<b>116</b>	<b>8</b>	<b>18</b>	<b>142</b>

**La tranche d'âge 0,5 - 5 ans avait plus de séquelles et décès.**

❖ **Tableau XXX : Devenir des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme hypoglycémique.**

Age (ans)	Guérison sans séquelle	Guérison avec séquelle	Décès	Total
<b>0,5 - 5</b>	65	0	6	71
5 - 9	14	0	2	16
10 - 15	5	0	0	5
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>92</b>

**La tranche d'âge 0,5 - 5 ans a enregistré la majorité.**

❖ **Tableau XXXI : Devenir des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme hémoglobinurique.**

Age (ans)	Guérison sans séquelle	Guérison avec séquelle	Décès	Total
<b>0,5 - 5</b>	1	0	0	1
5 - 9	1	0	0	1
10 - 15	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>

**La tranche d'âge 0,5 - 5 ans était égale à la tranche d'âge de 5 - 9 ans.**

❖ **Tableau XXXII : Devenir des patients en fonction de la tranche d'âge et le paludisme grave forme mixte.**

<b>Age (ans)</b>	<b>Guérison sans séquelle</b>	<b>Guérison avec séquelle</b>	<b>Décès</b>	<b>Total</b>
<b>0,5 – 5</b>	55	1	6	62
5 – 9	10	1	2	13
10 – 15	5	0	2	7
<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>82</b>

**La tranche d'âge 0,5 - 5 ans était majoritaire et présentait plus de décès.**



## VI COMMENTAIRES ET DISCUSSION

Au cours de notre étude sur les aspects épidémiologiques et cliniques du paludisme grave dans le service pédiatrique du CSRéf & MSF de Koutiala.

### 1) La fréquence :

Au cours de notre étude nous avons travaillé sur un échantillon de 1280 cas de paludisme grave sur un total de 12441 patients hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> Avril 2018 au 31 Mars 2019 soit une fréquence hospitalière de 10,28%.

Notre résultat est inférieur de celui de **Coulibaly B** au CSRéf commune I du district de Bamako en **2010** qui a eu une fréquence de 14,5% [100].

### 2) Les caractéristiques socio démographiques:

Le sexe masculin était le plus représenté avec 52,30% contre 47,70% pour le sexe féminin, soit un sex- ratio (M / F) de 1,09.

Des taux comparables à nôtre ont été observés par **Sall H** en **2006** avec 58,6% de sexe masculin **Niambélé MB** en **1999** avec 55% et **Mme Doumbia Hawa Sidibé** 53,6% en 2012 dans le service de pédiatrie du CHU du Gabriel Touré [101 , 102 ,103 ].

Par contre, nos résultats diffèrent de ceux de **Traore M** au CHU Gabriel Touré qui montre une nette prédominance du sexe féminin avec 54,7% et **Edith Christiane Bougouma** dans une étude réalisée au Burkina Faso a trouvé 54% de filles [104, 105].

Dans notre étude, nous avons observé une nette prédominance du paludisme grave dans la tranche d'âge de 0,5 à 5ans avec 75,90%.

Cette prédominance était aussi observée dans la plupart des études effectuées sur le paludisme grave , dont celle de **Dembélé G** au CHU Gabriel Touré avec un taux de 45,5% chez les enfants de 3 ans à 5ans et également par **Diawara FM** qui a eu un taux de 72,2% chez les enfants de moins de 4ans [106 , 107 ].

**Boncané A** a trouvé un taux de 72,3% chez les enfants de 3ans à 5ans dans une étude réalisée à l'hôpital Nianankoro Fomba de Ségou en 2011 [108].

Au Burkina Faso, **Sanou I. and al** ont trouvé 61,6% de cas chez les enfants de moins de 5ans [109]. Au Kenya, **Marsh et Al** ont noté 86% des cas graves et compliqués de paludisme chez les enfants de moins de 4ans [110].

Cette prédominance pourrait s'expliquer dans cette tranche d'âge par le non acquisition la prémunition anti palustre, car pour une protection efficace contre les formes asexuées de Plasmodium dans le sang en zone endémique, il faut attendre 5ans après. **Sagbo.G, Rhimy MC** [111].

Au cours de notre étude, les enfants référés représentaient 91,70% contre 8,30% des enfants sont venus directement.

Ces résultats concordent avec celui **Sidibé H** au CHU Gabriel Touré qui trouve 63,9% d'enfants référés [112].

Au Congo (Brazzaville) **JR Mabila et col** ont trouvé 51,2% des enfants référés [113].

Les études réalisées par **Ouattara B** en 2007 et **Bakayoko K** en 2008, qui ont eu respectivement 85,7% et 54% des enfants venus directement [114, 115].

Ceci pourrait s'expliquer par la prise en charge gratuite au niveau MSF du paludisme grave et d'autres pathologies chez les enfants moins de cinq ans.

La grande majorité des cas a été recensée pendant la période de transmission du paludisme c'est à dire entre juin et décembre soit 76,03%.

Au cours de notre étude, nous avons trouvé que le pic du paludisme grave survenait au mois de Septembre 18,13%, le plus faible nombre de cas a été observé au mois de Mai soit 2,42%.

Nos résultats diffèrent avec ceux obtenus par **SALL** et **Bakayoko k** qui observent le pic des formes graves au mois d'octobre et ceux de **Keita M** et de **Traore A M** pour eux le mois de novembre constitue le pic de transmission à Bamako [101, 115, 116,117].

La forte fréquence du paludisme grave et compliqué coïncide avec la saison des pluies.

### 3) Aspects cliniques :

#### □ Les motifs de consultation :

Dans notre étude les motifs de consultation étaient dominés par la fièvre (83,83%), suivi des troubles digestifs (62,50%), pâleur (56,25%) convulsions (32,03%).

Ces résultats diffèrent de **Traoré MB** au CHU Gabriel Touré qui a trouvé la fièvre comme première motif de consultation (52,3%), suivi des convulsions (33,2%) et la pâleur (14,5%) [118].

Des études similaires réalisées par **Boncané A** à Ségou, **Koné MT** et **Koné O** à Bamako trouvent la fièvre comme première motif de consultation avec respectivement (41,9%), (48,4%) et (56%) [108, 119,120].

**Serengbe G** et al. en Centrafrique ont noté dans leur série que les principaux motifs de consultations étaient la fièvre (96,8%), la prostration (92,4%), les convulsions (61,3%) et la pâleur (58,8%) [121].

Ces résultats concordent avec la littérature qui donne la fièvre comme première motif de consultation du paludisme grave.

#### ➤ Les motifs d'hospitalisation :

Dans notre étude les motifs d'hospitalisation étaient dominés par l'anémie sévère (54,69%) suivis des convulsions répétées (29,68%) hypoglycémie (7,19%) et la prostration (1,88%).

Ces résultats sont similaires à ceux de **Dicko M**, dans une étude réalisée à Sikasso trouve respectivement l'anémie sévère (46,9%), la convulsion (38,4%) et la prostration (7,9%) [122].

**Camara B** et al au Sénégal en 2003, qui ont trouvé dans leur étude que les principaux signes de gravité du paludisme chez l'enfant étaient : les convulsions (52,5%), suivies de l'obnubilation (49,4%), puis la prostration (41,3%) [123].

➤ **Les examens biologiques :**

- Dans notre étude le TDR était le plus utilisé avec 92,27% de cas positifs contre seulement 7,73% pour la goutte épaisse.

Le TDR était utilisé fréquemment du fait de sa disponibilité de sa réalisation facile qui permet une prise en charge rapide.

Nos résultats sont similaires de ceux trouvés par **Diallo Y** en commune **V** de Bamako en **2013**, qui a eu 79,35% de TDR [124].

-L'anémie biologique était présente chez 54,69% de nos patients.

**Savadogo M et al.** au Burkina Faso en **2014** ont trouvé 42% de patient avec un taux d'hémoglobine inférieur 5g/dl [125].

La forme anémique était la plus fréquente avec 54,69% , la forme neurologique 18,59% , la forme convulsive 11,09% , la forme hypoglycémie 7,19% , la forme mixte 6,40% , la forme prostration 1,88% et la forme hémoglobinurique 0,16%.

Ces résultats confirment ceux de la plupart des auteurs qui soulignent que l'anémie sévère et la forme neurologique constituent les plus fréquentes et les plus mortelles chez les enfants.

Nos résultats se rapprochent de ceux de **Mme Diallo Aichatou Abebi Diawara** au CSREF de Bandiagara le phénotype anémique était plus représenté avec 48,1% des cas contre à 35,4% pour le phénotype neurologique et 16,5% pour les formes mixtes [126].

Ceci pourrait s'expliquer par l'itinéraire thérapeutique des patients qui va de l'automédication à des traitements mal adaptés au niveau personnel de santé ou de structures périphériques de soins médicaux puis des traitements traditionnels .

Par contre **Sidibé H** avait trouvé en 2012 au CHU Gabriel Touré une prédominance du phénotype neurologique avec 54,9% contre de 25,1% pour la forme anémique, suivis des phénotypes mixtes avec 8% [112].

#### 4) ASPECTS THERAPEUTIQUES :

Dans notre étude l'artésunate injectable était utilisée en première intention chez 1200 patients soit 93,75%, les dérivés d'artémisinine chez 70 patients soit 5,4% et le di-chlorhydrate de quinine chez 10 patients soit 0,78%.

Le relais était essentiellement assuré par les combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA).

Nos résultats se rapprochent de ceux trouvés par :

**Guilavogui G** en 2017 à l'hôpital régional de N'Nzérékoré (Guinée) qui a utilisé l'artésunate injectable en première intention chez 50,7% des patients contre l'Artéméther chez 49,3% [127].

Ces résultats s'expliquent par la mise en application des directives de l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2013 qui ont clairement positionné l'artésunate IV comme le traitement de première intention des formes graves de paludisme chez l'adulte et chez l'enfant et de compléter le traitement en prescrivant une cure complète d'une combinaison thérapeutique à base d'Artémisinine (CTA) dès que le patient est capable de prendre des médicaments per os, mais aux moins après 24 heures de traitement par voie parentérale [94].

Il faut noter aussi la disponibilité et la gratuité de l'artésunate.

Dans notre série, 68,75% des patients ont bénéficié des antipyrétiques, 64,37% des patients ont bénéficié d'une transfusion sanguine, les anticonvulsivants ont été utilisés chez 43,75% des malades, 26,95% des patients ont bénéficié d'une perfusion de sérum glucosé et 23,43% ont bénéficié de l'oxygène.

Dans la série de **Bakayoko K** ont (81,6%) des patients ont bénéficié d'antipyrétiques et (9,1%) d'anticonvulsivants [115].

Dans la série de **Sidibé H** au CHU Gabriel Touré en 2012, 50% des enfants ont été transfusés [112].

### **5) L'évolution :**

Dans notre étude l'évolution était favorable chez 1151 enfants soit 89,92%, 27 enfants ont présenté des séquelles soit 2,11% et 102 enfants sont décédés soit 7,97%.

Une étude réalisée par **Sall H** au CHU Gabriel Touré a trouvé 86% des patients guéris et **Savado M et al** au Burkina Faso a trouvé dans leurs études 89% des patients guéris [101 ; 125].

Ce résultat pourra s'expliquer par la qualité de la prise en charge dans notre service.

La durée d'hospitalisation était de 1 à 3 jours chez 62,50%, de 4 à 7 jours 32,42%, de 8 à 11 jours 3,83%, supérieur à 11 jours 1,25%.

**Traoré A M** trouve un délai de 3 jours dans 72,3% des cas [117].

## **VII) CONCLUSION :**

Le paludisme demeure un problème important de santé publique chez les enfants de 0-5 ans, son diagnostic doit être posé au préalable avant tout traitement.

La forme anémique a été majoritaire suivie de la forme neurologique ; convulsive et l'évolution était favorable chez 1151 enfants soit 89,92% et 27 enfants soit 2,11% ont présenté de séquelles et on a enregistré 102 décès soit 7,97%.

Il est souhaitable que tous les cas soient correctement diagnostiqués puis traités conformément aux recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme.

L'espoir est permis grâce à la mise en œuvre de la chimio prévention saisonnier (CPS) et la distribution gratuite des moustiquaires.

## **VIII) RECOMMANDATIONS**

### **Aux autorités sanitaires nationales (Ministère de la santé) :**

- ✓ Assurer la formation continue du personnel médical.
- ✓ Étendre la gratuité de la prise en charge du paludisme grave chez l'enfant jusqu'à 15 ans.

### **Aux autorités sanitaires locales (Direction régionale de la santé ; CSRéf) :**

- ✓ Renforcer la capacité de la pédiatrie du CSREF de Koutiala pour mieux prendre en charge les enfants de plus de 5 ans.
- ✓ Renforcer la sensibilisation de la population sur les moyens de prévention du paludisme.

### **Aux personnels soignants (Médecin ; infirmier ; laborantin) :**

- ✓ Faire le diagnostic précoce des cas de paludisme.
- ✓ Faire toujours un TDR ou une goutte épaisse avant tout traitement anti palustre.
- ✓ Traiter le paludisme grave selon les recommandations du PNLP (pour éviter la survenue de complications).

### **A la population générale :**

- ✓ Éviter l'automédication.
- ✓ Se faire consulter dès l'apparition des premiers signes dans la structure de santé la plus proche.
- ✓ Assainir l'entourage.
- ✓ Utiliser les moustiquaires imprégnées d'insecticide pour toute la famille.
- ✓ Respecter strictement les différents passages de la chimio prévention saisonnier (CPS).



**Référence selon Vancouver :**

- [1] **Chandenier J, Danis M.** Le traitement du paludisme : Actualité et perspectives. *Malaria 1- Résumé.* 2000 ; 3 : 23-57.
- [2] **World Health Organization. World Malaria report.** [En ligne]. 2018 [cité le 6 Février 2019]. Disponible : <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2018/en/>.
- [3] **Teklehaimanot A, Mejiia P.** Malaria and poverty. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1136:32-7 doi: 10.1196/annals.1425.037.
- [4] **Coulibaly C.** Prise en charge du paludisme chez les enfants de 0 à 5 ans et perception des mères dans un service de pédiatrie. Bamako : Centre de recherche et de documentation pour la survie de l'enfant (Credos) Mali médical 2012 ; Tome XXVII N°3.
- [5] **Ministère de la santé.** Rapport du système local d'information sanitaire (SLIS) de 2018 5 au Mali.
- [6] **Kayentao K, Florey LS, Mihigo J, Doumbia A, Diallo A, Koné D, et al.** Impact evaluation of malaria control interventions on morbidity and all-cause child mortality in Mali, 2000-2012. *Malar J.* 2018; 17(1):424.
- [7] **Association française des enseignants de parasitologie et Mycologie** [En ligne]. *Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales 3ème édition*, Paris: Elsevier Masson SAS. 2014 [cité le 14 Décembre 2018]  
Disponible <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/html/1.html>.
- [8] **Niangaly A, Gunalan K, Ouattara A, Coulibaly D, Matthew A, Travassos M A, et al.** *Plasmodium vivax* Infections over 3 Years in Duffy Blood Group Negative Malians in Bandiagara, Mali. *Am J Trop Med Hyg.* 2017; 97(3):744-752. doi:10.4269/ajtmh.170254.
- [9] **Thuy H Ta, Shamilah Hisam, Marta Lanza, Adela I Jiram, NorParina Ismail and José M Rubio:** First case of a naturally acquired human infection with *Plasmodium cynomolgi*.

- [10] **Association française des enseignants de parasitologie et mycologie.** Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales 5ème édition, Paris: Elsevier Masson SAS; 2016.
- [11] **Lehmann T, Diabaté A.** The molecular forms of *Anopheles gambiae*: A phenotypic perspective. *Infect Genet Evol* ; September 2008,8(5) :737746 ; doi 10.1016 / j.meegid.2008.06.003
- [12] **Coetzee M, Hunt R H, Wilkerson R, Torre A D, Coulibaly M B, Besansky N J.** *Anopheles coluzzii* and *Anopheles amharicus*, new members of the *Anopheles gambiae* complex. *Zootaxa*. 2013; 3619 (3): 246–74.
- [13] **Biodiversité du paludisme dans le monde.** 2004 Edition John Libbey Eurotext, Paris.
- [14] **Doumbo O.** Epidémiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquinorésistance. Essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles. Thèse de Doctorat Science biologiques (Parasitologie Pathologie, Ecologie), Montpellier 2 ; 1992.
- [15] **Bernabeu M, Gomez-Perez GP, Sissoko S, Niambélé MB, Haibala AA, Sanz A, et al.** *Plasmodium vivax* malaria in Mali: a study from three different regions. *Malar J*. 2012; 11:405.
- [16] **Doumbo O, Ouattara N I, Koita O, Maharou A, Touré Y, Traoré SF et al.** Approche écogéographique du paludisme en milieu urbain : ville de Bamako au Mali. *Ecol. Hum*. 1989; 8(3):3-15.
- [17] **Miller LH, Baruch DI, Marsh K, Doumbo OK.** The pathogenic basis of malaria. *Nature*. 2002;415:673–679. doi:10.1038/415673a.
- [18] **Beeson JG, Brown GV.** Pathogenesis of *Plasmodium falciparum* malaria: the roles of parasite adhesion and antigenic variation. *Cell Mol Life Sci*. 2002;59:258–271.

- [19] **Chang K-H, Stevenson MM** **Malarial anaemia:** mechanisms and implications of insufficient erythropoiesis during blood-stage malaria. *Int J Parasitol.* 2004; 34:1501–1516. doi:10.1016/j.ijpara.2004.10.008.
- [20] **Leech JH, Barnwell JW, Miller LH, Howard RJ.** Identification of a strain-specific malarial antigen exposed on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Exp Med.*1984; 159:1567–1575.
- [21] **Cheng Q, Cloonan N, Fischer, Thompson J, Waine G, Lanzer M, Saul A** **stevor and rif** are *Plasmodium falciparum* multicopy gene families which potentially encode variant antigens. *Mol Biochem Parasitol.*1998; 97:161–176.
- [22] **Fernandez V, Hommel M, Chen Q, Hagblom P, Wahlgren M. Small, clonally** variant antigens expressed on the surface of the *Plasmodium falciparum*-infected erythrocyte are encoded by the rif gene family and are the target of human immune responses. *J Exp Med.*1999; 190:1393–1404.
- [23] **Kaviratne M, Khan SM, Jarra W, Preiser PR.** Small variant STEVOR antigen is uniquely located within Maurer's clefts in *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells. *Eukaryot Cell.*2002; 1:926–935.
- [24] **Winter G, Kawai S, Haeggström M, Kaneko O, von Euler A, Kawazu S et al.** SURFIN is a polymorphic antigen expressed on *Plasmodium falciparum* merozoites and infected erythrocytes. *J Exp Med.*2005;201:1853–1863. doi:10.1084/jem.20041392.
- [25] **Lavazec C, Sanyal S, Templeton TJ.** Hypervariability within the Rifin, Stevor and Pfmc-2TM superfamilies in *Plasmodium falciparum*. *Nucleic Acids Res.*2006;34:6696–6707. doi:10.1093/nar/gkl942.
- [26] **Sam-Yellowe TY, Florens L, Johnson JR, Wang T, Drazba A J, Karine G. et al.** A *Plasmodium* gene family encoding Maurer's cleft membrane proteins: structural properties and expression profiling. *Genome Res.*2004;14:1052–1059.

- [27] **Winograd E, Sherman IW.** Malaria infection induces a conformational change in erythrocyte band 3 protein. *Mol Biochem Parasitol.* 2004;138:83–87.  
doi:10.1016/j.molbiopara.2004.07.008.
- Surface antigens of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes 3649 1 3.
- [28] **Sherman IW, Crandall IE, Guthrie N, Land KM.** The sticky secrets of sequestration. *Parasitol Today (Regul Ed).* 1995; 11:378–384.
- [29] **MacPherson GG, Warrell MJ, White NJ, Looareesuwan S, Warrell DA.** Human cerebral malaria. A quantitative ultrastructural analysis of parasitized erythrocyte sequestration. *Am J Pathol.* 1985; 119:385–401.
- [30] **Looareesuwan S, Merry AH, Phillips R, Pleehachinda R, Wattanagoon Y, Ho M, et al.** Reduced erythrocyte survival following clearance of malarial parasitaemia in Thai patients. *Br J Haematol.* 1987;67:473–478.
- [31] **Langreth SG, Peterson E.** Pathogenicity, stability, and immunogenicity of a knobless clone of *Plasmodium falciparum* in Colombian owl monkeys. *Infect Immun.* 1985; 47:60–766.
- [32] **Pye D, O'Brien CM, Franchina P, Monger C, Anders RF.** *Plasmodium falciparum* infection of splenectomized and intact Guyanan Saimiri monkeys. *J Parasitol.* 1994; 80:558–562.
- [33] **Aikawa M (1988) Human cerebral malaria .** *Am J Trop Med Hyg* 39:3–10.
- [34] **Pongponratn E, Riganti M, Punpoowong B, Aikawa M.** Microvascular sequestration of parasitized erythrocytes in human *falciparum* malaria: a pathological study. *Am J Trop Med Hyg.* 1991;44:168–175.
- [35] **Beeson JG, Amin N, Kanjala M, Rogerson SJ.** Selective accumulation of mature asexual stages of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in the placenta. *Infect Immun.* 2002;70:5412–5415.
- [36] **Walter PR, Garin Y, Blot P .** Placental pathologic changes in malaria. A histologic and ultrastructural study. *Am J Pathol.* 1982;109:330–342.

- [37] **Trager W, Rudzinska MA, Bradbury PC.** The fine structure of *Plasmodium falciparum* and its host erythrocytes in natural malarial infections in man. *Bull World Health Organ*. 1975; 37:885.
- [38] **Gruenberg J, Allred DR, Sherman IW.** Scanning electron microscope analysis of the protrusions (knobs) present on the surface of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *J Cell Biol*. 1983; 97:795–802.
- [39] **Kilejian A.** Characterization of a protein correlated with the production of knob-like protrusions on membranes of erythrocytes infected with *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979; 76:4650–4653.
- [40] **Pologoe LG, Pavlovec A, Shio H, Ravetch JV.** Primary structure and subcellular localization of the knob-associated histidine-rich protein of *Plasmodium falciparum*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987; 84:7139–7143.
- [41] **Leech JH, Barnwell JW, Aikawa M, Miller LH, Howard RJ.** *Plasmodium falciparum* malaria: association of knobs on the surface of infected erythrocytes with a histidine-rich protein and the erythrocyte skeleton. *J Cell Biol*. 1984; 98:1256–1264.
- [42] **Pasloske BL, Baruch DI, Van Schravendijk MR, Handunnetti SM, Aikawa M, Fujioka H, et al.** Cloning and characterization of a *Plasmodium falciparum* gene encoding a novel high-molecular weight host membrane-associated protein, PfEMP3. *Mol Biochem Parasitol*. 1993; 59:59–72.
- [43] **Coppel RL, Culvenor JG, Bianco AE, Crewther PE, Stahl HD, Brown GV et al.** Variable antigen associated with the surface of erythrocytes infected with mature stages of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol*. 1986; 20:265–277.
- [44] **Howard RJ, Barnwell JW, Rock EP, Neequaye J, Ofori-Adjei D, Maloy WL et al.** Two approximately 300 kilo Dalton *Plasmodium falciparum* proteins at the surface membrane of infected erythrocytes. *Mol Biochem Parasitol*. 1988; 27:207–223.

- [45] **Kilejian A, Rashid MA, Parra M, Yang YF.** Sequence of the knob protein of *Plasmodium falciparum* recognized by a monoclonal antibody. *Mol Biochem Parasitol.*1991; 48:231–233.
- [46] **Deitsch KW, Wellems TE.** Membrane modifications in erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol.*1996; 76:1–10.
- [47] **Glenister FK, Coppel RL, Cowman AF, Mohandas N, Cooke BM.** Contribution of parasite proteins to altered mechanical properties of malaria-infected red blood cells. *Blood.*2002;99:1060–1063.
- [48] **Baruch DI, Pasloske BL, Singh HB, Bi X, Ma XC, Feldman M, et al.** Cloning the *P.falciparum* gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes. *Cell.*1995; 82:7–87.
- [49] **Cooke BM, Glenister FK, Mohandas N, Coppel RL.** Assignment of functional roles to parasite proteins in malaria infected red blood cells by competitive flow-based adhesion assay. *Br J Haematol.*2002;117:203–211.
- [50] **Crabb BS, Cooke BM, Reeder JC, Waller RF, Caruana SR, Davern KM et al.** Targeted gene disruption shows that knobs enable malaria-infected red cells to cytoadhere under physiological shear stress. *Cell.*1997;89:287–296.
- [51] **Sherman IW, Eda S, Winograd E.** Cytoadherence and sequestration in *Plasmodium falciparum*: defining the ties that bind. *Microbes Infect.*2003;5:897–909.
- [52] **Oquendo P, Hundt E, Lawler J, Seed B.** CD36 directly mediates cytoadherence of *Plasmodium falciparum* parasitized erythrocytes. *Cell.*1989;58:95101.
- [53] **Berendt AR, Simmons DL, Tansey J, Newbold CI, Marsh K.** Intercellular adhesion molecule-1 is an endothelial cell adhesion receptor for *Plasmodium falciparum*. *Nature.*1989;341:57–59. doi:10.1038/341057a0.

- [54] Baruch DI, Ma XC, Singh HB, Bi X, Pasloske BL, Howard RJ.** Identification of a region of PfEMP1 that mediates adherence of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes to CD36: conserved function with variant sequence. *Blood*.1997;90: 3766–3775.
- [55] Smith JD, Craig AG, Kriek N, Hudson-Taylor D, Kyes S, Fagen T et al.** Identification of a *Plasmodium falciparum* intercellular adhesion molecule-1 binding domain: a parasite adhesion trait implicated in cerebral malaria. *Proc Natl Acad Sci USA*.2000;97:1766–1771.doi:10.1073/pnas.040545897.
- [56] Reeder JC, Cowman AF, Davern KM, Beeson JG, Thompson JK, Rogerson SJ et al.** The adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to chondroitin sulfate A is mediated by *P.falciparum* erythrocyte membrane protein1.*Proc.Natl.Acad.Sci.USA*.1999;96(9):5198-5202.  
Doi:10.1073/pnas.96.9.5198.
- [57] Buffet PA, Gamain B, Scheidig C, Baruch D, Smith JD, Hernandez-Rivas R.** *Plasmodium falciparum* domain mediating adhesion to chondroitin sulfate A: a receptor for human placental infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96:12743–12748.
- [58] Rowe JA, Moulds JM, Newbold CI, Miller LHP.** *Falciparum* resetting mediated by a parasite-variant erythrocyte membrane protein and complement receptor1.*Nature*.1997;388:292–295.doi:10.1038/40888.
- [59] Chen Q, Fernandez V, Sundström A, Schlichtherle M, Datta S, Hagblom Petal.** Developmental selection of var gene expression in *Plasmodium falciparum*.*Nature*.1998;394:392-395.doi:10.1038/286603650.
- [60] Ockenhouse CF, Tegoshi T, Maeno Y, Benjamin C, Ho M, Kan KE,et al.** Human vascular endothelial cell adhesion receptors for *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes:roles for endothelial leukocyte adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule1.*J Exp Med*.1992;176:1183–1189.



- [61] **McCormick CJ, Craig A, Roberts D, C I Newbold, and A R Berendt.** Intercellularadhesionmolecule-1 and CD36 synergize to mediate adherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to cultured human microvascular endothelialcells.JClinInvest.1997;100:2521–2529. doi:10.1172/JCI119794.
- [62] **Rowe JA, Claessens A, Corrigan RA, Arman M.** Adhesion of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes to human cells: molecular mechanisms and therapeuticimplications.ExpertRevMolMed.2009;11:e16. doi:10.1017/S1462399409001082.
- [63] **Beeson JG, Brown GV, Molyneux ME, Chisale Mhango,** Fraction Dzinjalama , and Stephen J. Rogerson. (Plasmodium falciparum isolates from infected pregnant women and children areassociated with distinct adhesive and antigenicproperties.JInfectDis.1999;180:464–472.doi:10.1086/314899.
- [64] **Beeson JG, Rogerson SJ, Elliott SR, Duffy MF.** Targets of protective antibodies to malaria during pregnancy. J Infect Dis. 2005; 192:1647–1650. doi:10.1086/496895.
- [65] **Beeson JG, Duffy PE.** The immunology and pathogenesis of malaria during pregnancy. Curr Top Microbiol Immunol. 2005; 297:187–227.
- [66] **Rogerson SJ, Chaiyaroj SC, Ng K, , Reeder JC, Brown GV.** Chondroitin sulfate A is a cell surface receptor for Plasmodium falciparum infected erythrocytes. J Exp Med. 1995; 182:15–20.
- [67] **Fried M, Duffy PE.** Adherence of Plasmodium falciparum to chondroitin sulfate A in the human placenta. Science. 1996; 272:1502–1504.
- [68] **Beeson JG, Rogerson SJ, Brown GV.** Evaluating specific adhesion of Plasmodium falciparum infected erythrocytes to immobilised hyaluronic acid with comparison to binding of mammalian cells. Int J Parasitol. 2002; 32:1245–1252.



- [69] **Beeson JG, Brown GV.** Plasmodium falciparum-infected erythrocytes demonstrate dual specificity for adhesion to hyaluronic acid and chondroitin sulfate A and have distinct adhesive properties. *J Infect Dis.* 2004; 189:169–179. doi:10.1086/380975.
- [70] **Barfod L, Dalgaard MB, Pleman ST, Ofori MF, Pleass RJ, Hviid L.** Evasion of immunity to Plasmodium falciparum malaria by IgM masking of protective IgG epitopes in infected erythrocyte surface exposed PfEMP1. *Proc Natl.Acad.Sci.* 2011;108:12485–12490. doi:10.1073/pnas.1103708108.
- [71] **Creasey AM, Stalsole T, Raza A, Arnot DE, Rowe JA.** Nonspecific immunoglobulin M binding and chondroitin sulfate A binding are linked phenotypes of Plasmodium falciparum isolates implicated in malaria during pregnancy. *Infect Immun.* 2003; 71:4767-4771.
- [72] **Flick K, Scholander C, Chen Q, Fernandez V, Pouvelle B, Gysin J.** Role of nonimmune IgG bound to PfEMP1 in placental malaria. *Science.* 2001; 293:2098–2100.
- [73] **Gay F, Zougbedé S, N'Dilimabaka N, Rebollo A, Mazier D, Moreno A.** Cerebral malaria : what is known and what is on research. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168:239-56.
- [74] **Rasti N, Wahlgren M, Chen Q.** Molecular aspects of malaria pathogenesis. *Immunol Med Microbiol.* 2004; 41:9-26.
- [75] **Martin Danis and Jean Mouchet,** Paludisme d'importation tardif a Plasmodium falciparum de l'adulte. *Medecine Tropicale* 66 (2006) pp. 310-312.
- [76] **World Health Organization,** Severe and complicated malaria. *Trans R SOCTropMedHyg.* 2000; 94 :1-90.
- [77] **Organisation mondiale de la Santé.** Vade-mecum pour la prise en charge du paludisme grave et compliqué. Genève; 1991.
- [78] **Fitch CD.** Infections with Plasmodium falciparum and Plasmodium vivax in the owl monkey—model systems for basic biological and chemotherapeutic studies. *Proc Helminth. Soc. Washintgton.* 1972; 39:265-27.

- [79] **Hatton C S R, Peto T E A, Bunch C, Pasvol G.** Frequency of severe neutropenia associated with amodiaquine prophylaxis against malaria. *Lancet*. 1986; 1:411-13.
- [80] **Neftel. KA, Woodtly W, Schmid M.** Amodiaquine induce agranulocytosis and liver damage. *BritMed J*. 1986; 292:721-23.
- [81] **Médecine Tropicale Lavoisier.,** 6e Edition .Brigitte Peyrot 2012.
- [82] **China cooperative research group** On Qinghaosu and its derivatives as antimalarials, Chemical studies on Qinghaosu (Artemisinin). *J Traditional Chin Med*. 1982; 2:3-8.
- [83] **Klayman D.** Qinghaosu (Artemisinin) an antimalarial drug from China, *Science*.1985; 228:1049-55.
- [84] **De Vriez P J and Dien T K.** Clinical pharmacology and therapeutic potential of Artemisinin and its derivatives in the treatment of malaria. *Drugs*. 1996; 52: 818-36.
- [85] **Mordi M N, Mansor S M, Navaratman V, Wernsdorfer WH.** Single dose pharmacokinetics of oral Artemether in healthy Malaysian volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1997; 43: 363-65.
- [86] **Cumming J N, Ploypradith P, Posner GH.** Antimalarial activity of artemisinin(Qinghaosu) and related trioxanes: Mechanisms of action, *Adv Pharmacol*.1997; 37:235-97.
- [87] **Brossi A, Venugopalan B, Dominguez Gerpe L, Yeh HJ, Flippen-Anderson JL , Buchs P et al.** Artemether, a new antimalarial drug: Synthesis and antimalarial properties. *J Med Chem*.1998;31:645-50.
- [88] **Meshnick Sr. Artemisinin antimalarials:** mechanisms of action and resistance. *a . Medecine Tropicale*. 1998; 58:13-17.
- [89] **Krunghai Sr and Yuthavong Y.** The Antimalarial action on Plasmodium falciparum of Qinghaosu and artesunate in combination with agents which modulate oxidant stress. *Trans R Soc Trop MedHyg*. 1987; 81:710-14.

- [90] **World Health Organization.** Les Combinaisons Thérapeutiques Antipaludiques, Genève, 2001.
- [91] **World Health Organization:** Guidelines for the treatment of malaria Third edition 2015.
- [92] **Marafa F, Salzmann J R, Ensom M H H.** Atovaquone-Proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. *Annals of Pharmacotherapy.* 2003; 37:1266-75.
- [93] **Looareesuwan S, Viravan C, Webster HK, Kyle DE, Hutchinson DB, Canfield CJ.** Clinical studies of atovaquone, alone or in combination with other antimalarial drugs, for treatment of acute uncomplicated malaria in Thailand. *Am J Trop Med and Hyg.* 1996; 54:62-66.
- [94] **World Health Organization.** Guidelines for the treatment of malaria. Third edition Geneva April 2015.
- [95] **Ministère de santé et de l'hygiène publique.** Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2013-2017.
- [96] **Ministère de la santé de l'hygiène publique du Mali :** Programme National de Lutte contre le paludisme. Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2013-2017.
- [97] **Ministère de la santé de l'hygiène publique du Mali :** Programme National de Lutte contre le paludisme, Rapport 2017.
- [98] **Ministère de santé et de l'hygiène publique.** Directives nationales pour la prise en charge des cas de paludisme au Mali, 2016.
- [99] **Ministère de la santé de l'hygiène publique du Mali :** Programme National de Lutte contre le paludisme. Prise en charge du paludisme dans les structures sanitaires Janvier 2014] [nouveau109].
- [100] **Coulibaly B.** Paludisme de l'enfant de moins de 5 ans dans le service de pédiatrie du centre de santé de référence de la commune I du district de Bamako. Thèse méd. Bamako 2012 : 72.
- [101] **Sall H.** Incidence et modalités de prise en charge du paludisme grave et compliqué dans le service de pédiatrie du centre hospitalier université Gabriel Touré. Thèse Med. Bamako 2006 :74.

- [102] **Niambélé M B.** Caractéristiques épidémiologiques et distribution temporo-spatiale des formes graves et compliquées du paludisme. Thèse méd. Bamako 1999;62:89.
- [103] **Mme DOUMBIA Hawa SIDIBE.** Etude épidémiologique et clinique du paludisme grave et compliqué chez les enfants de 6 mois à 15 ans dans le service des urgences pédiatriques CHU Gabriel Toure.
- [104] **Traoré 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 méd. Bamako 2001 :121.
- [105] **Edith Christiane Bougouma :** Morbidité du paludisme en zone hyper endémique du Burkina- Faso. Thèse Méd. Bamako 2004 :51.
- [106] **Dembélé G.** Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques à l'HGT durant 12 mois. Thèse méd. Bamako 1991 :95.
- [107] **Diawara F M.** Aspects épidémiologiques des convulsions fébriles du nourrisson et de l'enfant dans le Service de Pédiatrie de l'HGT. Thèse méd. Bamako 1999 : 95.
- [108] **Boncané A.** Etude de la prise en charge du paludisme grave chez les enfants de 0 à 5 ans à l'Hôpital Nianankoro Fomba de Ségou. Thèse méd. Bamako 2012 :61.
- [109] **Sanou I. and al.** Formes graves du paludisme : Aspects évolutifs en milieu hospitalier Pédiatrique à Ouagadougou. Archives de Pédiatrie. (Paris), 1998, 45, No3, 159-164.
- [110] **Marsh K, Forster D, Waruiru C. et al.** Indicators of threatening malaria in Africa children. N.Engl. J. Med, 1995, 332, 1399-1404.
- [111] **Sagbo G Rhimy MC.** Prise en charge du paludisme chez l'enfant en Afrique. Service de pédiatrie et génétique médicale CNHU-HKM. Benin 2008 :3.
- [112] **Sidibé H.** Etude épidémiologique et clinique du paludisme grave et compliqué chez les enfants de 6 mois à 15 ans dans les services des urgences pédiatriques du Chu Gabriel Touré. Thèse méd. Bamako 2012 : 50.

- [113] **Mabiala JR et al.** Prise en charge du paludisme grave chez les enfants dans les hôpitaux de Brazzaville. Thèse méd.2002.
- [114] **Ouattara B.** Prise en charge des cas de neuropaludisme chez les enfants de 0 à 15 ans à l'Hôpital Nianankoro Fomba de Ségou. Thèse méd. Bamako 2007 :71.
- [115] **Bakayoko K.** Incidence et létalité du paludisme grave et compliqué dans l'unité de réanimation pédiatrique de l'HGT. Thèse méd. Bamako 2008 : 46.
- [116] **Keita M.** Prise en charge des formes graves et compliquées du paludisme à l'HGT : clinique, évolution et coût. Thèse Méd., Bamako, 2002. 02M7.
- [117] **Traoré À 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 Méd., Bamako, 2001, 01M121.
- [118] **Traoré MB.** Evaluation de la morbidité et de la mortalité du paludisme dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré. Thèse méd. Bamako 2012 :62.
- [119] **Koné MT.** Prise en charge du paludisme présumé simple dans le district de Bamako chez les enfants de moins de 5 ans. Thèse méd. Bamako 2002 :63.
- [120] **Koné O.** connaissance, attitude pratiques des mères et diagnostic du paludisme chez l'enfant de 0 à 5 ans dans le centre de santé communautaire péri urbaine de Bamako. Thèse méd. Bamako 2000 ; 128 :80.
- [121] **Serengbe G, Gaudeuille A, Longo J et al.** Les aspects actuels du paludisme grave de l'enfant en milieu hospitalier pédiatrique centrafricain. Médecine et Maladies Infectieuses 2004; 34:86\_91.
- [122] **Dicko M.** Amélioration de la prise en charge du paludisme dans le service de pédiatrie de l'hôpital régionale de Sikasso. Thèse méd. Bamako 2008 :41.
- [123] **Camara B, Diouf S, Diagne I et al.** Le paludisme grave de l'enfant en milieu hospitalier sénégalais. Médecine et Maladies Infectieuses 2003 ; 33 :45 – 48.

[124] **Diallo Y.** Evaluation de la prise en charge des cas de paludisme chez les enfants de 0 à 59 mois en commune v du district de Bamako. Thèse méd. Bamako 2013 : 89.

[125] **Savadogo M, Boushab M et Kyelem N.** La prise en charge du paludisme grave des enfants de moins de cinq ans dans les formations sanitaires périphériques du Burkina Faso. Méd Afr Noire 2014; 61:164\_8.

[126] **Mme DIALLO AÏCHATOU ABEBI DIAWARA.** Epidémiologie clinique du paludisme grave chez les enfants de 06-59 mois à Bamako, Bandiagara et à Sikasso dans un contexte de mise à échelle des stratégies de lutte. Thèse de doctorat en médecine FMOS 2019. 19M198.

[127] **Guilavogui G.** Prise en charge et facteurs pronostiques chez les enfants de 6 à 59 mois dans le service de pédiatrie de l'hôpital régional de N'Nzérékoré (Guinée). Thèse de doctorat en médecine FMPOS/UGAN 2017.

[128] **Mahamadou Kaya.** Infection palustre pendant la grossesse et la susceptibilité au paludisme maladie pendant la petite enfance à Ouelessébougou au Mali. Thèse de doctorat en Médecine FMOS 2014, 14M144.

## X ANNEX E

### FICHE D'ENQUETE :

#### **THEME : Aspects épidémiologiques cliniques et thérapeutiques du paludisme grave chez les enfants de 6 mois à 15 ans dans le CSRéf & MSF de Koutiala**

N° de la fiche...../

Date d'entrée: ...../...../...../

#### ➤ **Identification**

##### • **Patient :**

Nom : ...../ Prénom. :...../

Âge :...../ en mois ou : ...../ année

Sexe 1 masculin...../ 2 féminins...../

Ethnies : 1 Minianka...../ 2 Bambara ...../ 3 Senoufo...../ 4 Peulh ...../ 5

Sonrai..... / 6 Autres: ...../

Résidence : ...../

Poids. : ..... Kg. P /T : .....% Taille : .....cm/ PB :.....  
cm/ Pc..... cm

#### ➤ **Interrogatoire :**

##### • **Mode d'admission :**

1.1 Venu de lui (elle) même : ..... /

1.2 réfère [ ] : a oui .... / b non ..... /

##### • **Motifs de consultation ;**

1 fièvre [ ] 1 oui...../ 2 non...../

2 frisson [ ] 1 oui...../ 2 non...../

3 Anémie [ ] 1 oui ...../ 2 non..... /

4 Céphalée [ ] 1 oui...../ 2 non...../

5 troubles digestifs :

a. constipation 1 oui...../ 2 non...../

b. douleurs abdominales [ ] :1 oui... / 2 non ...../

c. nausées [ ] : 1 oui...../ 2 non...../

d. vomissements [ ] : 1 Oui..... / 2 non...../

e. diarrhées [ ] : 1 oui ...../ 2 non..... /

6 oligurie [ ] : 1oui.../2 non.../ Ou urine de couleur coca cola [ ]  
1oui.../.2non.../

7 état de conscience [ ] : 1 normal.../2 léthargique.../3 inconscient ..../

8 prostration ; incapable de s'asseoir ou de tenir debout. 1oui.../2non.../

9 saignement spontané [ ] 1 oui...../ 2 non...../

10 troubles du comportement [ ] 1 oui.... /2 non.... / Si oui le[s]quel[s]

10 - 1 agitation

10 - 2 hallucinations

10 - 3 somnolences

11 Toux

12- convulsion: 1 Oui ...../ 2 Non..... /

• **Notion de prise de médicaments antipaludique :**

1 Avez-vous pris des médicaments Oui [ ] Non [ ]

2 Si Oui, quel (s) types médicaments :...../

a. prescrit par un agent de santé 1 oui...../ 2 non.....

b. médicaments traditionnels ..... / c auto médication...../

Durée de la prise de médicament...../

➤ **Examen physique :**

• Température axillaire : .....°C/ b) FC: .....bat/min c) FR :.....cyc/min  
d) SaO<sub>2</sub>:...../°

• Conjonctives palmo plantaires ; [ ] a colorées.../ b Pâleur...../

• Ictère [ ] a oui...../ b non...../

• choc [ ] 1oui :/2 non... / si oui le[s] quel[s] a pouls filant.../ b

Imprenable ...../ C extrémités froides...../

• splénomégalie [ ] : a .oui...../b non..... /

• hépatomégalie [ ] : a oui..... / b non...../



- signe de déshydratation [ ] : a oui..... / b non...../
- détresse respiratoire [ ] : a tirage intercostal .../ b battement des Ailes du nez...../ c dyspnée...../ d absent.... /
- Coma [ ] 1 oui.../ 2 non.... /si quel stade Blantyre: stade I 4point.

Stade II 2-3 pts. Stade III 1pt Stade IV 0pt

➤ **Examens complémentaires :**

- TDR: a positive...../ b négative...../ c non fait...../
- Goutte épaisse : a positive...../ b négative.... / c non faite...../
- Frottis mince : a positif...../ b négatif...../ c non fait...../
- Taux d'hémoglobine: .....g/dl. / Hématocrite.....%/
- Glycémie: .....mg/dl

➤ **Diagnostic retenu :**

- Paludisme grave forme anémique: [ ]
- Paludisme grave forme neurologique:[ ]
- Paludisme grave forme hypoglycémique:[ ]
- Paludisme grave forme hémoglobinurie: [ ]
- Autres formes a précisée [ ] 1.oui..../2 non...../

➤ **Traitement**

• **Traitements Antipaludiques**

- ✓ Artesun : [ ]
- ✓ Artéméther : [ ]
- ✓ Quinine : [ ]

• **Traitement Antipyrétique**

OUI [ ] NON [ ]

• **Traitement anti -convulsivant**

OUI [ ] NON [ ]

• **Transfusion sang total**

OUI [ ] NON [ ]



## **FICHE SIGNALÉTIQUE**

NOM: DEMBELE

PRÉNOM : Salif

TEL : 77400090

EMAIL : salifdembele481@gmail.com

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 2019 - 2020

PAYS D'ORIGINE: MALI

VILLE DE SOUTENANCE: BAMAKO

TITRE DE LA THÈSE : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DU PALUDISME GRAVE CHEZ LES ENFANTS DE 6 MOIS A 15 ANS DANS LE CSREF & MSF DE KOUTIALA.

LIEU DE DÉPÔT: BIBLIOTHÈQUE DE LA FMOS

SECTEUR D'INTÉRÊT: PÉDIATRIE, PALUDISME GRAVE

### **RÉSUMÉ :**

Nous avons colligé les dossiers des malades hospitalisés d'avril 2018 en mars 2019 pour paludisme grave.

L'objectif de cette étude était d'étudier les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques du paludisme grave au CSREF& MSF de Koutiala.

L'étude a concerné 1280 enfants de 6 mois à 15 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie.

La prédominance des enfants d'au moins de 5 ans a été noté soit 76%.

La fréquence du paludisme grave a été de 10%.

Le phénotype anémique a été le plus fréquent avec 54,69%, tandis que la fréquence de neuropaludisme était de 18,59% et 6,40% des cas avaient un phénotype clinique mixte

Une létalité hospitalière de 2,11% a été observée.

Data sheet.

Name: DEMBELE

First name: Salif

Phone: 77400090

E - mail: [salifdembele481@gmail.com](mailto:salifdembele481@gmail.com)

College years: 2019 – 2020

Native country: Mali

City of defence : Bamako

Title of the Thesis: Clinical and therapeutic epidemiological aspects of severe malaria in children aged 6 months to 15 years in the Reference Health Center (CSRéf) and Médecin sans frontières (MSF) in Koutiala.

Place of deposit: Library of the faculte of medicine and Odonto- stomatology

Area of interest: Pediatrics severe malaria

Abstract:

We collected the files of patients hospitalized from April 2018 to March 2019 for severe malaria.

The objective of this study was to study the clinical and therapeutic epidemiological aspects of severe malaria at CSRéf & MSF in Koutiala.

The study concerned 1280 children aged 6 months to 15 years hospitalized in the pediatric ward.

The predominance of children of less than 5 years was noted that is 76%.

The frequency of severe malaria was 10%.

The anemic phenotype was the most frequent with 54, 69%, while the frequency of cerebral malaria was 18, 59% and 6, 40% of cases had a mixed clinical phenotype.

A hospital lethality of 2, 11% was observed.

### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

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

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

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

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

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

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

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque !

**Je le jure!**