

République du Mali
Un Peuple-Un But-Une Foi

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE

UNIVERSITÉ DE BAMAKO

Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie

ANNEE : 2005-2006

Thèse N°.....

**Paludisme sévère et compliqué chez l'adulte
courant l'année 2003 au service de réanimation
de l'hôpital Gabriel Touré**

Thèse présentée et soutenue publiquement le
Faculté de Médecine de Pharmacie et D'Odonto-Stomatologie
Par **Mr Cheick Hamala Sissoko**
Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine (Diplôme d'Etat)

JURY :

| | |
|-----------------------------|---|
| Président du jury: | Pr Abdourahamane Sideye Maiga |
| Membres du jury: | Pr Cheick Fantamady Traoré Pr Col Abdoulaye Diallo |
| Directeur de thèse : | Prof Amadou Diallo |

I- Introduction

Le paludisme est une érythropathie fébrile due à un protozoaire du sang (hématozoaire) de genre *Plasmodium*, transmis par la piqûre infectante d'un vecteur hématophage, l'anophèle femelle. Le paludisme constitue un problème majeur de santé publique dans la zone tropicale et plus particulièrement en Afrique au sud du Sahara. L'OMS estime que 200 à 300 millions de personnes vivent dans les zones où le paludisme sévit, avec 1,5 à 2,7 millions de décès par an (OMS, 1996). Au Mali, le paludisme serait responsable de 14 à 20 % de mortalité juvéno-infantile [1]. Il faut noter que 36% des fièvres sont d'origine palustre chez les enfants de moins de 10 ans pendant la saison des pluies et 12 à 15 % des hospitalisations des adultes sont dues au paludisme [2]. L'espèce *Plasmodium falciparum* prédomine avec 85- 90% de la formule parasitaire, suivie des espèces *Plasmodium malariae* (10 à 14%) ; *Plasmodium ovale* (1%), et un cas de *Plasmodium vivax* au nord [3]. Les principaux vecteurs sont *Anopheles funestus*, et *Anopheles gambiae* [4]. Des études effectuées au Mali [6] ont montré que le complexe *Anopheles gambiae*, vecteur majeur du paludisme est composé d'*Anopheles arabiensis* et des trois formes chromosomiques d'*Anopheles gambiae* ss dénommées Bamako, Savane et Mopti. Toutes ces formes chromosomiques contribuent à la transmission du paludisme. Il y a une variabilité de la prévalence au Mali selon que l'on va du sud au Nord du pays [6]. Le taux de prévalence des infections palustres varie de 1 à 5% dans la zone sub-saharienne, 7,2 à 40% dans le Sahel et à plus de 85% en zone de savane soudanienne [6]. Cette complexité du système vectoriel se traduit par une diversité épidémiologique à

travers le pays .Elle est déterminée par une série de facteurs parmi lesquels l'intensité et la périodicité de la transmission paludéenne [6].

De nombreuses études ont montré que la majorité des cas de paludisme humain consiste en des infections mixtes de souches de la même espèce plasmodiale [4]. Ainsi le mode de transmission du paludisme dans les conditions naturelles impliquerait une hétérogénéité génétique de souche de *Plasmodium falciparum* qui est perceptible par la différence de sensibilité ou de résistance aux antimalariques [4], la différence antigénique [4]. Cette hétérogénéité peut être examinée par l'utilisation de marqueurs moléculaires. En effet, les nouvelles techniques de la biologie moléculaire ont ouvert de nouvelles perspectives dans l'étude de la complexité biologique du parasite non seulement chez l'homme, mais aussi chez le moustique vecteur. Des études récentes ont montré que la protéine majeure de la surface du mérozoite présente un grand polymorphisme génétique (Miller et al.1993). C'est ainsi que le séquençage des gènes de MSP-1 provenant d'isolats d'origine géographique différente a permis d'identifier dans la nature trois génotypes de *Plasmodium falciparum* (3 génotypes de MSP-1). Il s'agit du génotype K1 mis en évidence en Thaïlande dans le village de Karnjanaburi [7], le MAD20 à Madang en Papouasie Nouvelle Guinée [8], le RO33 au Ghana [9] ; Récemment une forme hybride entre le MAD20 et le RO33 a été mise en évidence au Mali. [3].

L'épidémiologie du paludisme est complexe. Les facteurs écologiques jouent un rôle majeur. Le milieu urbain constitue une entité épidémiologique qui présente des caractères écologiques, humains et sociaux différents du milieu rural. La dynamique de transmission entre les milieux urbain et rural doit être pleinement étudiée afin de bâtir des stratégies de lutte adaptées pour chaque milieu.

La signification épidémiologique de l'infection polyclonale et son rôle dans la pathogénie du paludisme ne sont pas encore bien connus. Ce polymorphisme génétique serait à la base de la difficulté de la mise au point de vaccin antipaludique, et de l'accroissement du répertoire antigénique [3]. En plus, des études épidémiologiques ont montré une différence dans l'épidémiologie du paludisme selon qu'on soit en milieu urbain ou rural. En milieu rural, ce sont les enfants de 2 à 5 ans qui sont à risque pour le paludisme sévère tandis qu'en ville ce sont des adolescents (10-14 ans) et des adultes qui sont exposés au paludisme neurologique [11].

Cette étude rétrospective a pour but d'analyser le profil épidémiologique, clinique et pronostique du paludisme grave et compliqué chez l'adulte.

OBJECTIFS

- Objectif général :

Etudier l'incidence du paludisme grave et compliqué chez l'adulte au cours de l'année 2003 dans le service de réanimation de l'HGT.

-Objectifs spécifiques :

- 1- Recenser tous les cas de paludisme sévère et compliqué chez l'adulte au cours de l'année 2003 au service de réanimation de l'hôpital Gabriel Touré.
- 2- Identifier selon les critères biologiques, cliniques et thérapeutiques les formes de paludisme sévère et compliqué.
- 3- Recenser le nombre de décès causé par le paludisme sévère et compliqué sous traitement chez les adultes en 2003 au niveau du service de l'HGT.

III – GENERALITES SUR LE PALUDISME

1 – EPIDEMIOLOGIE DU PALUDISME :

1-1- Paludisme dans le monde

Le Paludisme pose un problème majeur de santé publique. Plus de 112 millions de cas réels de paludisme sont observés dans le monde dont 85% en Afrique [21]. En Afrique, 1 à 2 millions de décès par an sont dus au paludisme [21]. Ces morbidités et mortalités ont un impact socio-économique négatif sur le développement des zones endémiques (journées de travail perdues, coût du traitement et de diagnostics) et entraînent donc une augmentation du budget de la santé.

Le Paludisme est une infection parasitaire qui sévit surtout dans les régions tropicales : Sud-est de l'Asie, Moyen Orient, Amérique latine et Afrique au sud du Sahara. La maladie est causée par quatre espèces de parasites qui sont *P. falciparum* et *P. malariae* (qui se trouvent dans tous les continents) ; l'espèce *P. vivax* (rare en Afrique équatoriale) ; l'espèce *P. ovale* (Afrique, est moins fréquente ailleurs). L'incidence de la maladie est fonction de l'intensité de la transmission. Le programme d'éradication du paludisme de l'OMS a été une réussite dans certaines zones, mais certains pays connaissent des difficultés dans la lutte contre la maladie, surtout en Afrique. Ces difficultés sont liées à l'apparition des parasites résistants à la chloroquine (médicament le moins cher) et l'émergence des moustiques résistants au DDT. La conséquence de l'échec est aujourd'hui remarquable, le paludisme se manifeste dans les zones où il a été éradiqué, l'incidence ne cesse d'augmenter dans les zones où le paludisme sévit.

1-2- Paludisme au Mali

Malgré les mesures de protection individuelles et collectives et le traitement systématique des cas, préconisés par le Programme National de lutte contre le paludisme (PNLP), le paludisme reste une maladie endémique, et est la cause de 16% de morbidité, 13% de mortalité [1]. La maladie est causée par quatre espèces de *Plasmodium* qui sont *P.falciparum* (80-90%), *P.malariae* (10-15%), *P.ovale* (1%) et *P.vivax*, un cas retrouvé au Nord, [3]. Ainsi le Mali est l'un des rares pays où se trouvent les 4 espèces. *Anopheles gambiae* ss et *Anophèles funestus* sont les vecteurs majeurs de la transmission du paludisme [6].

- La lutte contre le paludisme semble être compromise. En effet, le développement de la résistance observée chez le parasite contre les antipaludiques et chez le moustique aux insecticides tels que le DDT et la perméthrine continue à s'amplifier. Cette résistance varie selon les zones. Ainsi, le gène de résistance *kdr* était présent chez près de 100% de la population d'*An gambiae* s.l en zone exondée de Pimpéréna [6]. L'utilisation abusive des pesticides, les mauvais comportements et habitudes de la population et le faible revenu des populations est venue s'ajouter à ces phénomènes de résistance, ce qui fait que la lutte contre le paludisme pose beaucoup de problèmes aux acteurs de la santé. Sur le plan épidémiologique, des études faites par Doumbo en 1992 montrent que le Mali est un pays d'endémie palustre avec une zone de palu stable et instable.

1-3- Le paludisme en milieu urbain

L'épidémiologie du paludisme est fonction de l'écosystème qui conditionne la prolifération des moustiques, et de l'accessibilité aux antimalariques. Les villes, à forte urbanisation présentent des prévalences faibles avec un risque élevé de symptômes sévères du paludisme. L'indice plasmodique de 11,7% et de l'indice splénique de 8,2% obtenus au cours d'une étude prospective dans la ville de Bamako permet de classer la zone urbaine Bamakoise en zone d'hypoendémie palustre [1]. Durant la période propice à la transmission, à cause de la pollution, il y a une forte prolifération de gîtes larvaires qui ne durent pas dans le temps. Durant la saison sèche, les points d'eau formés par les eaux usées ne sont pas propices à la prolifération d'*Anopheles gambiae*, le plus important vecteur du paludisme au Mali.

Ainsi il a été observé en milieu urbain de Bamako une forte prévalence de *Culex sp.* Avec 99,3% d'*Aedes aegypti* tandis que la population d'*An.gambiae* si représentait seulement 0,4%. L'utilisation intempestive des antimalariques conduit à la clairance des infections permettant la sélection des souches résistantes aux médicaments utilisés. A partir de ces considérations, les sujets vivant en milieu urbain et n'ayant pas assez de contact avec le vecteur et le parasite sont capables de développer le paludisme sévère. La densité anophélienne en milieu urbain était faible par rapport à celle observée en milieu rural, ainsi il a été observé 2,5 anophèles par case à Bamako (Banconi) alors qu'elle était de 23,7 par case en milieu rural de Donéguébougou [11] Les mesures de prévention et la proximité des centres de santé, font que les milieux urbains constituent des zones peu propices à l'impaludation [1].

1- 4- Paludisme en milieu rural

L'épidémiologie du paludisme en milieu rural est caractérisée par une forte prévalence de porteurs de parasites. La prévalence de 75% est observée

parmi les enfants de 0 à 9 ans à Bancoumana tandis qu'à Safo, la prévalence chez les adultes se situait autour de 25% [9].

A Missira, à 45 km de Kolokani, la prévalence du paludisme se situait à 53% au mois d'octobre 1993 parmi les sujets de 0 à 80 ans [3].

Dans les zones rurales, les données de la résistance parasitaire varient selon les lieux :

- à Kollé elle était de 25,8% dont 17,3% de RI, 3,1% de RII et 6,2% de RIII [9],
- à Donéguébougou elle était de 13,5% en 1994 et 17,7% en 1995 [11] ;
- à Safo et Dialakoro elle était respectivement en 1991 de 24% et 3,3%, en 1992 de 4,6% et 25,3% [12].

Malgré l'utilisation des moustiquaires imprégnées d'insecticides et les campagnes de sensibilisation pour le changement de comportement de la population, le paludisme reste la maladie la plus fréquente et la plus meurtrière. Les formes dangereuses (coma) généralement connues sous le nom du <<cônô>>, sont fréquentes chez les enfants de 2 à 10 ans vers le mois d'octobre et novembre. Il est la première cause des fièvres et de l'anémie qui sont fonction de la charge parasitaire et de l'âge durant la saison des pluies [6].

2- Cycle évolutif

Le cycle parasitaire est très complexe. Le parasite passe par des stades différents, où le *Plasmodium* change de morphologie et d'antigénécité. Le parasite a deux modes de reproduction qui sont la phase asexuée

(schizogonie) qui se passe chez l'homme et la phase sexuée (sporogonie) qui se passe chez le moustique (Fig.1).

2- 1-Cycle parasitaire chez l'homme.

Après inoculation du sporozoite par le moustique lors d'un repas sanguin, la multiplication asexuée commence par la multiplication des mérozoites qui se divisent pour donner des schizontes dans le foie (hépatocytes) : c'est le stade exo érythrocytaire.

Cette phase est asymptomatique et correspond à la période d'incubation (8-12 jours).

Après le foie, le cycle continue dans le sang, par la libération des mérozoites après l'éclatement des schizontes hépatiques.

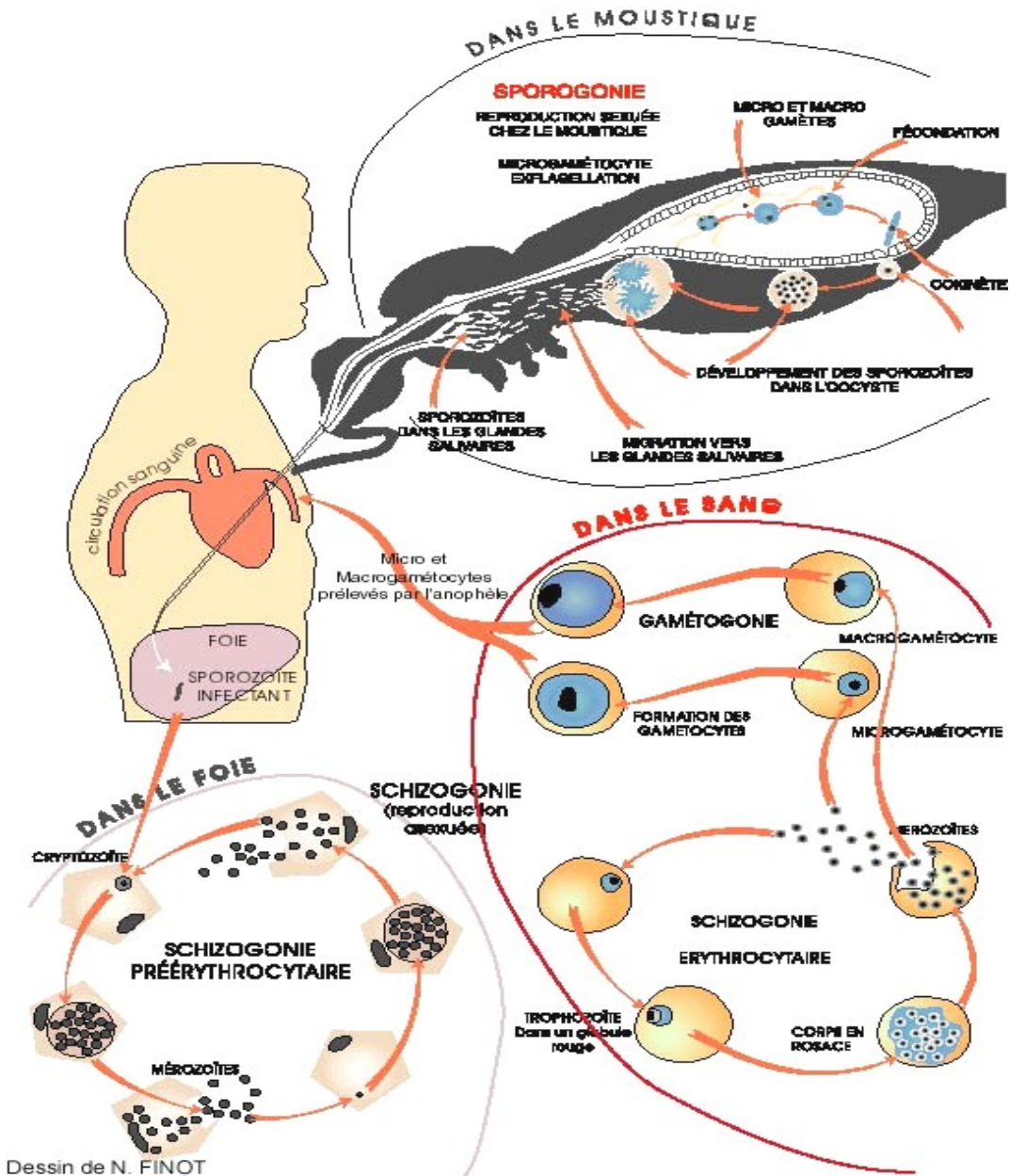


Figure1 : Cycle évolutif du *Plasmodium* sp. [10]

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/images/malaria.jpg>

Les mérozoïtes venant du foie, attaquent les globules rouges en devenant des trophozoïtes qui utilisent l'hémoglobine pour s'accroître et se multiplier formant ainsi des schizontes.

Ces schizontes résultent des divisions nucléaires des trophozoïtes en formant des corps en rosace qui peuvent contenir 8 à 32 mérozoïtes.

Les corps en rosace, éclatent et libèrent dans le sang de nouveaux mérozoïtes qui sont capables d'envahir d'autres globules rouges ou de se différencier en gamétocytes mâles et femelles. Au moment du repas sanguin, le moustique ingère tous les éléments parasites qui sont tous digérés à l'exception des gamétocytes qui vont continuer le reste du cycle chez le moustique vecteur.

2-2- Cycle parasite chez le moustique :

C'est la phase sexuée ou gamogonie qui se poursuit par la sporogonie. Les gamétocytes qui sont haploïdes vont se transformer en gamètes qui fusionnent pour donner un œuf diploïde. C'est à ce niveau que les chromosomes s'apparient et se croisent. Cet œuf va subir une division réductionnelle lors de la méiose pour donner naissance à un élément haploïde mobile appelé ookinète. L'ookinète traverse la muqueuse intestinale du moustique et s'enkyste dans la partie externe pour donner naissance à l'oocyste. Ces oocystes contiennent des sporozoïtes qui peuvent migrer vers les glandes salivaires. Lors d'un repas sanguin, ces sporozoïtes sont injectés à un sujet sain. Le cycle dure en moyenne 15 jours.

3- PHYSIOPATHOLOGIE DU PALUDISME

L'interaction entre le parasite et son hôte vertébré se reflète par l'apparition des symptômes cliniques. Cette interaction peut engendrer des perturbations physiopathologiques qui peuvent être :

3.1- des Troubles cliniques et biologiques :

Ils se manifestent par :

- une élévation de la température, due à la production des substances pyrogènes lors de l'éclatement des schizontes,
- une anémie hémolytique due à la destruction des hématies qui se traduit par une pâleur conjonctivale et un sub-ictère dû à l'hémoglobine libérée et transformée en bilirubine par le foie.
- une thrombopénie responsable d'hémorragie,
- une splénomégalie due à l'activité de destruction des hématies parasitées retenues par la rate.

3- 2- l'Hyperthermie

C'est l'une des toutes premières manifestations cliniques, due à la production de substances pyrogènes lors de l'éclatement des globules rouges. L'une des conséquences de l'éclatement des globules rouges est la fièvre, qui s'aggrave avec une augmentation de la parasitémie. Ces substances ont la capacité d'agir sur le centre thermorégulateur du système nerveux central.

3-3 L'Hyperparasitémie

L'Hyperparasitémie est l'une des causes de la complication du paludisme, surtout chez les enfants et les voyageurs (sujets neufs). C'est un phénomène fréquent dans les infections à *P.falciparum*, dus au fait que les globules rouges sont infectés à tous les âges. La densité parasitaire définissant l'Hyperparasitémie n'est pas bien connue, mais certains auteurs l'estiment à 10^5 parasites par mm^3 de sang. L'Hyperparasitémie est un paramètre qui caractérise le paludisme sévère. Elle peut influencer les phénomènes comme l'anémie, l'hypoglycémie, l'hyperthermie, le neuropaludisme, ainsi que des complications rénales [13].

3- 4- L'anémie

C'est l'une des complications de l'infection palustre. Trois mécanismes favorisent sa survenue :

1- la lyse des globules rouges au cours du cycle intra-érythrocytaire. Durant ce cycle, les acides aminés de l'hémoglobine sont utilisés par le parasite, et l'hème est transformé en hémozoïne. La lyse des globules rouges est un des facteurs très importants dans la survenue de l'anémie, suggérant probablement une relation directe entre la densité parasitaire et l'anémie.

2) La destruction massive des globules rouges infectés par la rate, qui est favorisée par l'opsonisation des hématies par des molécules d'immunoglobuline G.

3) La suppression de l'érythropoïèse par les cytokines tumor necrosis factor- α (TNF- α) et l'interleukine -1(IL-1) : en effet, plusieurs études ont montré qu'il y a une baisse de la production de jeunes hématies à partir de la moelle osseuse par l'intermédiaire de cytokine [1]

3- 5- L'Hypoglycémie

Selon [13] 23 à 32% des patients présentant les symptômes palustres sont admis avec un taux de glucose de l'ordre de 2,2 mmol / l ou 40 mg/dl. L'hypoglycémie est l'une des complications métaboliques de l'infection palustre due à une augmentation de la consommation de glucose par le parasite. Au cours de la phase asexuée érythrocytaire, le parasite qui n'a pas de cycle de Krebs, métabolise le glucose disponible dans le sang en milieu anaérobie, produisant ainsi deux molécules de pyruvate ou de lactate avec un rendement de deux molécules d'ATP pour chaque molécule de glucose. Ce qui fait que l'Hyperparasitémie peut entraîner une hypoglycémie et un acido-lactose. L'insuffisance de glucose dans le sang pourrait aussi être due à une

incapacité du foie de produire du glucose à partir du glycogène. L'hypoglycémie est une des particularités de la sévérité de l'infection palustre chez les enfants, elle peut être aggravée par certains facteurs [13] à savoir :

- une diminution de l'apport oral, l'effondrement du niveau du glycogène, une production de l'insuline du pancréas par l'action de la quinine sur les cellules bêta de Langherans,
- une inhibition de la néoglucogenèse par le TNF- α et l'IL-1.

3- 6- Le paludisme cérébrale : (coma et convulsion)

Fréquemment rencontré avec l'infection par *Plasmodium falciparum* chez les enfants, le neuropaludisme résulte généralement d'une diminution du flux sanguin aboutissant à une anoxie cérébrale, et une augmentation de la production cérébrale d'acide lactique. Une autre source de production de lactate au niveau du plasma serait due au métabolisme du glucose par *P. falciparum* et la régénérescence du lactate. Ce qui conduit à une hypoglycémie et une augmentation de la concentration du lactate au niveau du cerveau. Certaines cytokines, telles que TNF- α et IL-1, influent beaucoup dans la survenue du neuropaludisme. Des études ont montré que le niveau de la concentration de TNF- α est en relation avec la sévérité de l'infection palustre Le TNF- α est produit par les macrophages, 1975 et est la cause de plusieurs manifestations physiologiques chez l'homme: [16]. Ces cytokines seraient des facteurs d'induction des récepteurs (CD36, VCAM, ICAM...) pour le parasite. Le neuro paludisme serait dû à une action mécanique se traduisant par une obstruction des capillaires et veinules au niveau du cerveau, aboutissant à un dysfonctionnement cérébral. C'est ainsi

qu'apparaissent cliniquement des crises neurologiques telles que : le coma et les convulsions.

La formation de rosettes par les hématies non infectées avec les cellules endothéliales contribuerait beaucoup aux manifestations cérébrales. Cette quasi-totalité d'adhésion du parasite aux cellules de l'hôte est réalisée par l'intermédiaire d'une molécule, l'Erythrocyte Membrane Protéine1 (EMP1) exprimé par le parasite et transportée à la surface des globules rouges infectés. Ces protéines de surface sont exposées au système immunitaire de l'hôte. En réponse à ces attaques, le parasite produit sans cesse de nouveaux variants d'EMP1 qui viennent remplacer le précédent variant à la surface des cellules. Ce processus permet à *P.falciparum* d'entretenir une infection constante. Les anticorps anti-rosettes protégeraient l'homme contre le paludisme cérébral, tel que l'anticorps monoclonal de PfHRP1 (*P.falciparum* Histidine Rich Protein1) [7].

4 -Complications du paludisme

Elles peuvent être rénales, pulmonaires, et ou gastro-entériques.

4-1- Complications rénales

L'infection palustre, surtout avec *P. falciparum* provoque une défaillance rénale, due à une adhésion de globules rouges infectés aux micros capillaires du cortex rénal. Cette adhérence diminuera en conséquence la diurèse (inférieure à 400 ml par 24 heures chez l'adulte). Elle est réversible après un bon traitement. La défaillance rénale est surtout fréquente chez les patients traités avec la quinine ou la quinidine est rare en zone endémique [1].

4-2- Complications pulmonaires

L'œdème pulmonaire est observé dans l'infection palustre, comme dans les cas d'infection à bactérie gram négatif. Souvent cette complication pulmonaire s'accompagne d'une défaillance cardiaque [18].

4-3- Complications diarrhéiques :

Ce sont les complications les plus fréquentes chez les enfants en zone endémique. L'examen histopathologique de l'intestin des enfants décédés montre que la complication est due à une adhérence des globules rouges infectés dans les micros veinules de l'intestin [1].

5- Reconnaître le Paludisme grave et compliqué en réanimation :

La définition de critères stricts imposant le transfert sans délai en unité de réanimation est essentielle pour tout médecin prenant en charge un paludisme à *P. falciparum* [20].

5-1-Critères de paludisme grave de l'OMS

L'OMS a défini en 1990 le paludisme grave comme la présence de formes asexuées de *P. falciparum* dans le sang associée à un ou plusieurs critères dits majeurs [21]. Dans cette définition, des critères mineurs ne permettant pas à eux seuls de parler de paludisme grave mais devant inciter à la vigilance étaient également définis. En 2000, de nouveaux critères ont été édités par l'OMS [22]. Ces critères sont de deux types, cliniques et biologiques, la notion de critères mineurs disparaissant (Tableaux I et II).

Tableau I : Critères cliniques de paludisme grave de l'OMS en 2000 [22].

| Critère clinique | Précisions du texte de l'OMS |
|------------------------------|---|
| Prostration | Extrême faiblesse |
| Trouble de la conscience | Adulte : score de Glasgow modifié* ≤ 9 Enfant : score de Blantyre ≤ 2 |
| Respiration acidosique | Détresse respiratoire chez l'enfant |
| Convulsions répétées | Critère non détaillé en 2000 |
| Collapsus cardiovasculaire | Pression artérielle systolique < 80 mm hg en présence de signes périphériques d'insuffisance circulatoire |
| Œdème pulmonaire | Définition radiologique |
| Saignement anormal | Définition clinique sans autre précision |
| Ictère | Définition clinique ou bilirubine totale > 50 µmol/L |
| Hémoglobinurie macroscopique | Urines rouge foncée ou noires, hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette, absence d'hématurie microscopique |

* Le score de Glasgow modifié est de 14 au lieu de 15 suppressions de l'item << réponse motrice non orientée à la douleur mais adaptée >>.

5-2 Les critères de paludisme grave de l'OMS de 2000 sont ils adaptés à la réanimation ?

Par rapport à ceux de 1990, ils ont l'immense avantage pour un médecin ne disposant pas d'un laboratoire très étoffé de permettre le diagnostic de paludisme grave sur des éléments purement cliniques. Ils intègrent par ailleurs tous les troubles de la conscience quelle que soit leur profondeur, ainsi que la présence d'un ictère. Cependant sont-ils pour autant synonymes de <<paludisme de réanimation>> ?

Les critères de gravité d'un état septique sont aspécifiques. Ils traduisent le passage d'une réaction inflammatoire adaptée ou sepsis à une réaction inflammatoire inadaptée ou sepsis grave [23]. Dans le cadre du paludisme ils correspondent au passage de l'accès palustre simple au paludisme grave

(Fig. 1). Communs à tous les états septiques, ils se traduisent par une ou plusieurs dysfonctions d'organe et apparaissent parfois après disparition de l'agent infectant de l'organisme. Au cours du paludisme à *P. falciparum*, il faut par ailleurs individualiser des critères spécifiques qui sont la traduction de dysfonctions métaboliques directement liées à la présence du parasite dans l'organisme. Les critères de l'OMS de 2000 qui correspondent à une dysfonction métabolique (acidose métabolique, hyper- Lactatémie, hypoglycémie) sont pertinents. En revanche, ceux traduisant une dysfonction d'organe sont souvent flous et peu adaptés à la réanimation, en particulier pour ce qui concerne les troubles de la conscience, les perturbations ventilatoires et hémodynamiques et les anomalies de l'hémostase. Enfin, parmi ces critères, trois ne sont ni des critères de dysfonction métabolique, ni des critères de dysfonction d'organe, il s'agit de l'hyper- parasitémie qui a surtout une valeur pronostique, de l'anémie aiguë qui ne se voit pratiquement que chez le jeune enfant et dont l'origine est autant carencielle que parasitaire [24], et de l'hémoglobinurie qui est exceptionnelle [25], souvent remplacée par une myoglobinurie par rhabdomyolyse [25].

Tableau II : Critères biologiques de paludisme grave de l’OMS en 2000 [22]

| Critère biologique | Précisions du texte de l’OMS |
|---------------------|--|
| Anémie sévère | Enfant : hématoците <15% ou hémoglobine Plasmatique <5g/dL Adulte : hématoците <20% ou hémoglobine Plasmatique <7 g/dL |
| Hypoglycémie | Glycémie < 2,2mmol/L (<40mg/dL |
| Acidose | ± acidémie avec pH<7,35 |
| Hyperlactatémie | Lactates plasmatiques >5 mmol/L Bicarbonates < 15 mmol/L |
| Hyperparasitémie | Parasitémie ≥ 4% chez le non immun |
| Insuffisance rénale | Enfant : diurèse <12 ml/kg/24h ou cré atinémie > 265 µmol/L (> 3,0mg/dL) après réhydratation Adulte : Créatinémie > 26 µmol/L avec Diurèse < 400 MI/24 h après réhydratation |

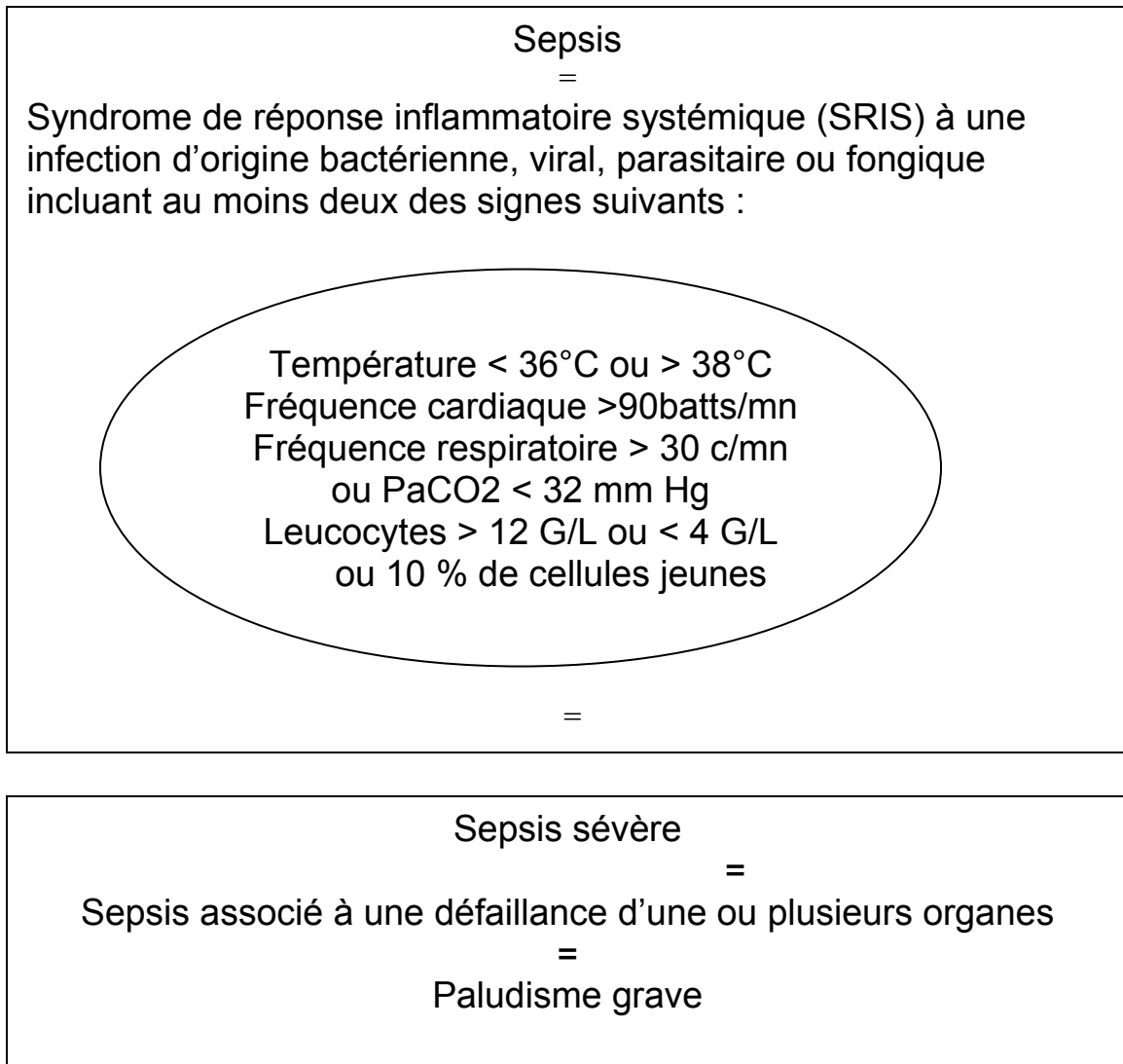


Figure II – application des critères de sepsis au paludisme d'après [23]

5-3 Critères de paludisme grave de réanimation

Par analogie aux critères de sepsis grave utilisés dans le cadre de la pathologie bactérienne qui n'exigent pas d'identifier formellement l'agent

bactérien en cause au moment de son apparition [23], on pourrait définir le paludisme grave de réanimation comme la présence d'une ou plusieurs dysfonctions d'organe et/ou d'une ou plusieurs dysfonctions métaboliques, secondaires à la présence de *P. falciparum* dans le sang, retrouvé soit au moment du diagnostic soit antérieurement. Ces critères sont présentés dans le tableau III

Tableau III – Critères de paludisme de réanimation

Dysfonctions d'organes

Défaillance neurologique

- Adulte : Score de Glasgow ≤ 14
- Enfant : Score de Blantyre ≤ 4
- \pm Neuropaludisme
- Adulte : Score de Glasgow ≤ 9
- Enfant : Score de Blantyre ≤ 2

Défaillance respiratoire

- ALI * = $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300$
- \pm ARDS ** = $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$

Défaillance hépatique

Bilirubine totale $> 50 \mu\text{mol/L}$

Défaillance cardiovasculaire

- Pression artérielle systolique $\leq 90 \text{ mmHg}$
- où pression artérielle moyenne $\leq 70 \text{ mmHg}$
- \pm Choc septique si persistance après expansion volémique jugée adéquate

Défaillance rénale

Diurèse $< 0,5 \text{ mL/kg}$ après réhydratation avec créatininémie

$> 265 \mu\text{mol/L}$ ($>30 \text{ mg/L}$)

Défaillance de l'hémostase

- Plaquettes $< 20 \text{ G/L}$
- Dysfonctions métaboliques

Acidose métabolique

- Bicarbonates plasmatiques $< 15 \text{ mmol/L}$
- Acidémie avec $\text{pH} < 7,35$

Acidose lactique

Lactates plasmatiques $>5 \text{ mmol/L}$

Hypoglycémie

Glycémie $<2,2 \text{ mmol/L}$ ($<0,4 \text{ g/L}$)

IV- METHODOLOGIE :

1- Cadre et lieu d'étude :

Notre étude a été effectuée à l'Hôpital Gabriel Touré (HGT) de Bamako (Mali). Il est situé au centre ville de Bamako à Darsalam en Commune III, du District de BAMAKO et est limité :

- A l'Est par l'IOTA
- A l'Ouest par l'Ecole Nationale d'Ingénieurs (ENI)
- Au Sud par la Cité des Chemins de Fer
- Au Nord par l'Etat Major Général des Armées.

1.1- District de Bamako :

Le District de Bamako a été créé par l'Ordonnance N° 77-44/CMNL (Comité Militaire de Libération Nationale) portant réorganisation territoriale et administrative de la République du Mali. Cette ordonnance a réparti le District en 6 communes dont chacune regroupe plusieurs quartiers. Le District de Bamako est une collectivité dotée des personnalités morales et d'une autonomie financière. La population du District de Bamako est de 1 120 002 habitants (Direction Nationale des statistiques et de l'informatique, 1999), et couvre une superficie de 267 Km². Le District de Bamako est situé en latitude à 12°4 Nord et en longitude à 7°59 Est. Il appartient à la zone soudanienne. Les Communes sont comme suit : la Commune I et II à l'Est de la ville, la Commune III au centre, la Commune IV à l'Ouest et les Communes V et VI sur la rive droite du fleuve Niger.

1-2- Historique et Situation géographique du "CHU-GT" :

Ancien dispensaire de la ville de Bamako, il est devenu l'hôpital Gabriel TOURE en hommage à un étudiant en Médecine mort de peste contractée

auprès d'un de ses patients. L'hôpital Gabriel TOURE situé en plein centre ville de Bamako en Commune III, est un hôpital national de référence de troisième niveau dans la pyramide sanitaire du Mali.

1- 3- Description du service :

1-3-1- Les locaux :

Le service d'anesthésie-réanimation comporte :

- un bureau du chef de service ;
- un bureau du chef de service adjoint ;
- un bureau pour les médecins spécialistes ;
- un bureau pour les médecins généralistes
- un bureau pour les internes du service ;
- une salle de réanimation de huit lits ;
- une salle de staff ;
- une salle de cours.

1-3-2- Le personnel :

Le personnel est reparti comme suite :

- un chef de service d'anesthésie réanimateur
- un chef de service adjoint d'anesthésie réanimateur
- deux médecins spécialistes d'anesthésie réanimateur
- des médecins généralistes
- des internes
- un major
- dix infirmiers
- trois aides soignants
- quatre manœuvres.

1-3-3-Matériels de réanimation au moment de l'étude :

- Thermomètre
- Tensiomètre mural
- Embu
- Scope
- Laryngoscope
- Pousse seringue électrique
- Extracteur d'oxygène
- Barboteuse
- Glucomètre
- Aspirateur

1-3-4- Les activités du service :

Un staff est organisé tous les matins par le chef de service ou son adjoint suivi d'une visite au cheveu des malades.

Une consultation préanesthésique tenue par des médecins spécialistes pour les malades programmés à une intervention chirurgicale.

Une hospitalisation des malades devant bénéficier des soins intensifs de réanimation.

2. Période d'étude :

L'étude s'est déroulée du 1^{er} janvier au 31 décembre 2003, il s'agissait d'une étude rétrospective, qui nous a permis de couvrir toute l'année de transmission 2003 du paludisme. Ainsi une année est répartie en trois saisons :

- Saison sèche chaude : Mars- Mai
- Saison des pluies : Mai - Octobre
- Saison sèche fraîche : Novembre - Février

3. Echantillonnage :

L'étude a porté sur des sujets adultes des deux sexes, âgés d'au moins 15 ans admis et traités en unité de réanimation de l'hôpital Gabriel TOURE pour les formes sévères et compliquées de paludisme selon les critères de l'OMS.

Critère de l'OMS :

- Coma (score de Glasgow <9)
- Trouble de la conscience (Glasgow <15 et > 9)
- Convulsions répétées (>1/24heures)
- Prostration
- Détresse respiratoire
- Ictère (Clinique)
- L'état de choc
- Hyperparasitémie (>4% chez le sujet non immun ou >20% chez le sujet immun)
- Anémie sévère
- L'hypoglycémie (<2,2 mmol/l)
- Hémoglobinurie macroscopique
- Acidose Métabolique (Bicarbonate plasmatique < 15 mmol/l)
- Insuffisance rénale aigue
- Syndrome hémorragique diffus.

3-1 -Critère d'inclusion :

Ont été définitivement inclus dans cette étude :

-Tous les patients présentant l'une des manifestations cliniques de paludisme sévère et compliqué telles que définies par l'OMS, et ceux présentant des signes cliniques contingents de la gravité (obnubilation, ictère, hyperthermie majeure)

-Tous les patients présentant des signes cliniques ou biologiques de paludisme sévère et compliqué avec une goutte épaisse négative à l'admission, et dont l'évolution après un traitement antipaludique ont été favorables.

3-2 -Critère de non inclusion :

Ont été exclus :

- Toutes les femmes enceintes,
- Les expatriés vivants habituellement dans une zone indemne de paludisme
- Les patients présentant une affection infectieuse intercurrente ou un accès palustre simple.
- Les cas de paludisme sévère et compliqué non admis en réanimation adulte.

4. Organisation du travail :

Les dossiers des patients et les archives du service de réanimation ont constitué la base de recueil des données.

V- RESULTATS

1- Résultats socio démographiques

1-1 Distribution de la population d'étude par sexe



Figure2 : Répartition des patients par sexe en secteur.

Sur l'ensemble des 45 malades 25 sont de sexe masculin soit 56% et 20 sont de sexe féminin soit 44% avec un sexe ratio en faveur du sexe masculin 1,425.

1-2 Distribution de la population par tranche d'âge

Tableau IV : Répartition des patients par tranche d'âge.

| Tranche d'âge | Fréquence | Pourcentage |
|---------------|-----------|-------------|
| 15-25 | 15 | 33 |
| 25-35 | 7 | 16 |
| > 35 | 23 | 51 |
| Total | 45 | 100 |

La tranche d'âge supérieur à 35 ans représente 51% de la population d'étude.

1-3- Distribution de la population d'étude par commune de provenance

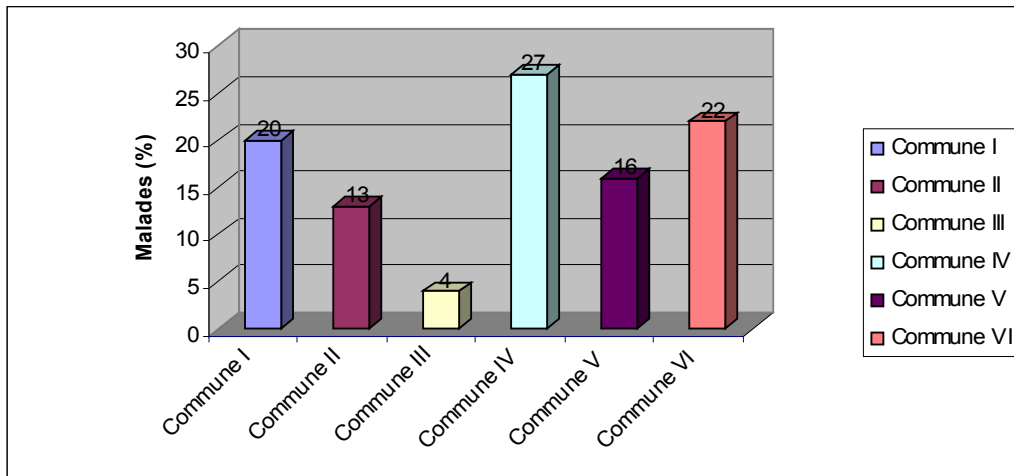


Figure3 : Diagramme de Distribution de la population d'étude par commune de provenance.

Sur l'ensemble des 6 Communes, 27% de nos patients provenaient de la commune IV. Cette Population était inégalement répartie entre les 6 communes du district de BAMAKO.

2- Résultats cliniques :

2- 1- Répartition des patients selon les signes de graviter.

Tableau VI : Répartition des patients selon les signes de graviter

| Symptômes | Fréquence | Pourcentage |
|--------------------------|-----------|-------------|
| Coma | 38 | 40 |
| Détresse respiratoire | 10 | 11 |
| Hyperthermie | 15 | 16 |
| Convulsion | 12 | 13 |
| Ictère | 9 | 10 |
| Anémie grave (Hg <5g/dl) | 6 | 6 |
| Hypoglycémie | 4 | 4 |
| Total | 94 | 100 |

Sur l'ensemble des signes localisés chez les malades, le coma seul représente 40% suivi de l'hyperthermie 16%.

2-2- Répartition des patients selon les formes cliniques :

Sur un total de 502 patients récus, Le paludisme a été confirmé chez 58 dont 13 cas de paludisme associé à d'autres pathologies infectieuses (Salmonellose, méningites bactériennes et 45 cas de paludisme grave répondant aux critères d'inclusion. Ces derniers ont été repartis en 3 groupes :

Groupe I : 28 patients répondant a la définition de paludisme sévère et compliqué de l'OMS

Groupe II : 7 patients présentant des signes cliniques contingents de la gravité [3]

Groupe III : 10 patients présentant un tableau clinique de paludisme grave avec une goutte épaisse négative à l'admission, mais dont l'évolution à été favorable après traitement anti paludique.

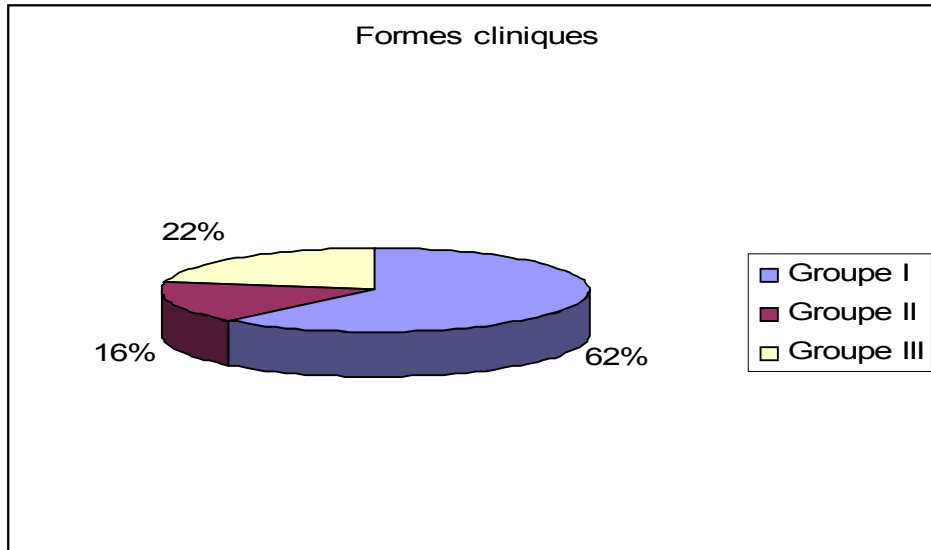


Figure 4 : Répartition des patients selon les formes cliniques par secteur.

Sur les 45 cas de paludisme grave et compliqué, 62% répondaient aux critères stricto sensu de l’OMS.

3- Les Résultats biologiques :

Examens complémentaires de laboratoires effectués.

3-1 selon la goutte épaisse

Tableau VII : Répartition des malades selon la goutte épaisse.

| analyse | positif | négatif | total |
|----------------|---------|---------|-------|
| Goutte Epaisse | 28 | 10 | 38 |
| Pourcentage | 74 | 26 | 100 |

Sur les 45 malades 38 ont bénéficié de la goutte épaisse dont 74% se sont révélés positifs et 26% négatifs.

3-2 selon la glycémie

Tableau VIII : Répartition selon la Glycémie.

| Analyses | Hypoglycémie | Normale | Hyperglycémie | Total |
|-------------|--------------|---------|---------------|-------|
| Glycémie | 4 | 6 | 8 | 18 |
| Pourcentage | 22 | 33 | 45 | 100 |

Sur l'ensemble des 45 malades, 18 ont bénéficié de dosage glycémique dont 8 hyperglycémies et 4 hypoglycémies.

3-3 selon l'anémie

Tableau VIII : Répartition selon l'anémie :

Sur l'ensemble des 45 malades, 29 malades ont bénéficié de la NFS dont 6 souffraient d'une anémie avec un taux d'hémoglobine < 5 g/l ou HT < 15 %.

4-Repartition des molécules administrées par rapport aux différents groupes :

4-1-Répartition des molécules administrées par rapport au groupe I

Tableau IX : Répartition des molécules administrées par rapport au groupe I

| Molécules | Groupe I | Pourcentage (%) |
|----------------|----------|-----------------|
| Quinimax | 28 | 100 |
| Prodafalgan | 10 | 35 |
| Novalgine | 2 | 7 |
| Becozyne | 2 | 7 |
| Efferalgan | 2 | 7 |
| Nifedipine | 1 | 3 |
| Largactil | 1 | 3 |
| Aspégic | 1 | 3 |
| Gentamicine | 1 | 3 |
| Thiobactin | 1 | 3 |
| Paracétamol | 1 | 3 |
| Diazépam | 6 | 21 |
| Hextril | 1 | 3 |
| Amoxicilline | 2 | 7 |
| Kefotax | 1 | 3 |
| Ceftriaxone | 1 | 3 |
| Metronidazol | 1 | 3 |
| Ciprofloxacine | 1 | 3 |
| Temgesic | 1 | 3 |

Tous les patients du groupe I ont reçu du quinimax soit 100% et 35% du prodafalgan.

4-2-Répartition des molécules administrées par rapport au groupe II

Tableau X : Répartition des molécules administrées par rapport au groupe II :

| molécules | Groupe II | pourcentage |
|-------------|-----------|-------------|
| quinimax | 7 | 100 |
| novalgine | 2 | 28 |
| paracetamol | 4 | 57 |
| artequin | 1 | 14 |

| | | |
|----------|---|----|
| diazepam | 1 | 14 |
|----------|---|----|

Tous les patients du groupe II ont reçu du quinimax soit 100% et 57% du prodafalgan.

4-3- Répartition des molécules administrées par rapport au groupe III

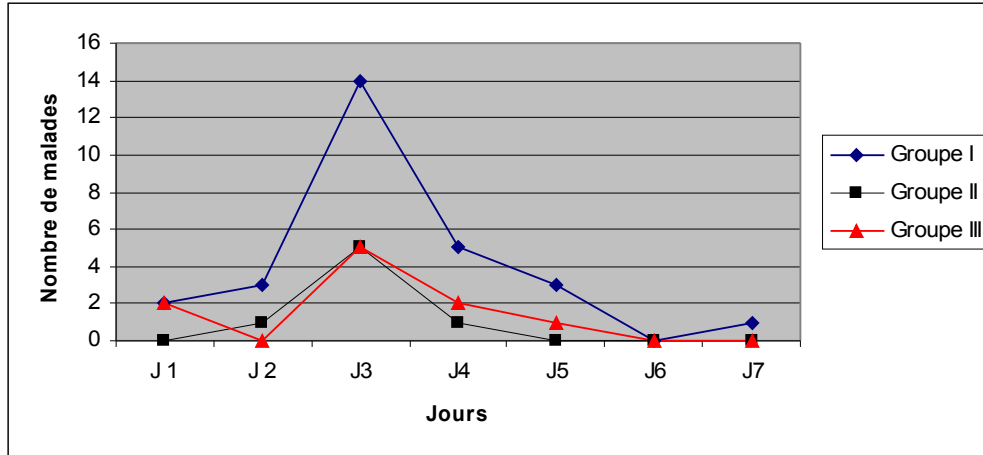
Tableau XI : Répartition des molécules administrées par rapport au groupe III :

| molécules | groupe | pourcentage |
|------------------|--------|-------------|
| quinimax | 10 | 100 |
| Paracetamol | 4 | 40 |
| Vitabact collyre | 1 | 10 |
| diazépam | 1 | 10 |
| tranxene | 1 | 10 |
| novalgin | 3 | 30 |
| Amoxi inj | 2 | 20 |
| dexamethazone | 1 | 10 |
| gentamycine | 1 | 10 |
| carbocysteine | 1 | 10 |
| ceftriaxone | 1 | 10 |

Tous les patients du groupe III ont reçu du quinimax soit 100% et 40% du prodafalgan.

4-4- Durée du traitement par rapport aux différents groupes :

Figure 5 : Courbe comparative de la durée du traitement par rapport aux différents groupes.



50% des patients du groupe I a fait 3 jours d'hospitalisation.

71% des patients du groupe II a fait 3 jours d'hospitalisation.

50% des patients du groupe III a fait 3 jours d'hospitalisation.

VI- COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS

Cette étude rétrospective a pour but d'analyser le profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique du paludisme grave et compliqué dans le service de réanimation de l' HGT.

1- METHODOLOGIE :

1-1 limite de l'étude :

* Le paludisme sévère et compliqué impose d'effectuer des examens complémentaires qui n'étaient pas totalement réunis dans l'étude du fait que très peu d'examen biologique ressortait sur certains dossiers.

*Prévention

Il n'y avait pas de données sur les modes de prévention dans les dossiers des malades ; limité par rapport à l'équipement du service

1-2 Lieu de l'étude :

Notre étude nous a permis de couvrir toute l'année 2003. L'hôpital Gabriel TOURE situé en plein centre de Bamako est un < CHU > très renommé. La qualité ou le coût des prestations au niveau du centre fait qu'il est fréquenté par les patients venant des 6 communes de BAMAKO. Tous les malades de notre échantillonnage ont été étudiés à partir de leurs dossiers au service de réanimation de l'hôpital Gabriel TOURE. Au total 45 cas de paludisme sévère et compliqué résidaient tous à BAMAKO ont été étudiés.

2- Résultat :

Le Paludisme sévère et compliqué chez l'adulte en milieu urbain est une donnée épidémioclinique récente [20]. Il pourrait être lié à une prémunition antipalustre plus faible due à une faible transmission dans ce milieu, à une augmentation de la chimiorésistance du parasite ou à l'utilisation de moustiquaires imprégnées.

2-1 Fréquence globale ;

Durant la période d'étude sur 502 patients hospitalisés, nous avons recensés 58 cas de paludisme grave et compliqué ont été diagnostiqués, parmi lesquels 45 étaient des adultes. La fréquence globale est de 11% pour les patients atteints de paludisme grave et compliqué dont 9% pour les sujets de plus de 15 ans. Ce taux global est plus bas que celui de M W Bagayogo[27] au Luxembourg qui a trouvé 15,79%.

Cette différence s'explique par leur plus grande population d'étude. La fréquence par année était de 4%(8/214), 5%(18/342), respectivement en 2001 et 2002 au service de réanimation de L'HGT.

2-2- Sexe :

Dans notre échantillon d'étude le sexe masculin a été prédominant (56%) avec un sexe ratio de 1,425.

Notre taux était comparable à celui de Dora M'Banya [28] au Cameroun qui a aussi trouvé une prédominance masculine avec 51,1%.

2-3- Age :

La majorité de nos patients avait un âge supérieur à 35 ans, soit 51%. Les âges extrêmes ont été de 15 ans et 86 ans. L'âge moyen était de 32 ans. Ceci était proche de celui de A H DIALLO [29] du Burkina Faso dont l'âge moyen était de 29,2 ans.

2-4- Symptomatologie :

Dans notre étude, l'atteinte neurologique : Coma et convulsion a été prédominante respectivement avec 40% et 13%, suivi de l'hyperthermie avec 16%. A H DIALLO [29] du Burkina Faso a aussi trouvé la nette prédominance des formes neurologiques (coma et convulsion).

La localisation cérébrale pourrait expliquer cette fréquence élevée des formes neurologiques.

2-5- Biologie :

Les examens biologiques ont été déterminants dans le diagnostic de nos patients :

- La goutte épaisse ; faite chez 38 de nos patients a été positive dans 74% des cas et négative dans 26% des cas. Cette négativité de la goutte épaisse n'a pas exclu le diagnostic de paludisme Grave dans notre étude. A H DIALLO [29] a trouvé sur 60 patients, 5 présentait un tableau clinique de paludisme grave avec goutte épaisse négative à l'admission. Ce ci pourrait s'expliquer :

+ Soit par une prise antérieure d'anti paludique

+ Soit par une infection fortement synchrone

- Glycémie :

Seulement 18 de nos patients ont bénéficié d'un contrôle de la glycémie dont 12 avaient une perturbation glycémique. Parmi ceux-ci l'hyperglycémie a prédominé avec 45%. Cela pourrait s'expliquer par un déséquilibre métabolique chez ces patients déjà diabétique.

- L'hémogramme :

Fait chez 29 malades a révélé une anémie grave avec un taux d'hémoglobine inférieur a 5 g/dl et/ou d'hématocrite inférieure a 15% dans 13% des cas. Cela explique la corrélation *plasmodium falciparum*, entre la gravité de l'anémie et le degré d'infestation reste un argument fort pour déduire que l'éclatement des hématies parasitées reste le mécanisme principal durant la phase de parasitémie.

2-6- données thérapeutiques :

Le traitement anti paludique a été fait par voie parentérale pendant une durée variant de 1 à 7 jours (moyenne 3,7 jours). Cet taux est comparable a celui de A H DIALLO [29] du Burkina Faso qui trouvé aussi 3,7 jours comme durée moyenne d'hospitalisation. Le traitement a constitué en des perfusions intra-veineuses continues de quinimax chez tous les patients a

la posologie équivalente de 10 mg/kg dans du sérum glucosé à 5 ou 10%. L'hyperthermie a été traitée par l'administration de prodafalgan, de novalgin, d'aspégic, et d'effergal. Les crises convulsives ont été traitées par des perfusions de diazépam, de tranxene et de largactil. Tous les patients en détresse respiratoire ont reçu une oxygénothérapie avec ou sans intubation trachéale, suivi d'une ventilation assistée.

La durée moyenne d'hospitalisation a été plus longue dans les formes avec atteinte neurologique.

2-7- Mortalité :

Le taux de mortalité était de 40%(18/45). Ce taux élevé peut être dû à un retard d'admission dans le service.

2-8-Distribution de la population d'étude par commune de provenance :

Sur l'ensemble des 6 Communes, 27% de nos sujets d'étude provenaient de la commune IV. Cette Population était inégalement répartie entre les 6 communes du district de Bamako.

VII- CONCLUSION :

Le paludisme grave de l'adulte est une réalité à Bamako. Il revêt des formes cliniques classiques définies par l'OMS, mais plus du tiers des cas observés ne répondent pas aux critères stricto sensu de l'OMS. Nous pensons que, pour l'adulte en zone d'endémie, une révision de cette définition devrait être faite pour inclure les signes contingents de la gravité tels que l'obnubilation, l'agitation, le délire, la confusion mentale. Il est nécessaire de porter une

attention à l'évolution du paludisme urbain en Afrique et à ses expressions cliniques, notamment chez l'adulte.

VIII- RECOMMANDATIONS :

1- A la population urbaine :

- **de faire une prophylaxie anti palustre pendant la période de forte transmission selon les recommandations du PNLN ;**
- **éviter la création des eaux stagnantes pendant l'hivernage**
- **d'utiliser les moustiquaires imprégnées pendant la période d'endémie**

2- Aux autorités administratives et sanitaires :

- **équiper les services de réanimation de matériel adéquat pour une meilleure prise en charge des patients ;**
- **assainir les communes urbaines ;**
- **sensibiliser la population sur la prévention du paludisme ;**
-

3- Aux Services de réanimation :

- **rendre accessible à tout malade admis à l'UGT des examens biologiques ;**

IX- BIBLIOGRAPHIE :

1-Doumbo O. 1992. Epidémiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquino-résistance. Essai de stratégie de contrôle basé sur l'utilisation de rideaux imprégnés de permethrine associé au traitement systématique

des accès fébriles. Thèse de Doctorat Sciences Biologiques (Parasitologie, pathologie, écologie) Montpellier

2-Haidara SA. 1989. Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne de l'Hôpital du Point G. Thèse de médecine, ENMP.BKO.Mali.

3-Koita O, Gerome JL, Ouattara A, Diakité N, Poudiougou B, Diallo M, Doumbo O, Krogstad DJ. PCR amplification assay to study the diversity of Wild type *P. falciparum* in a cohort of 80 children. 1996. Sous presse.

4-Day KP, Karmalis F, Thompson J, Barnes DA, Peterson C, Brown H, Brown GR, Kemp DJ. 1993. Gène necessary for expression of virulence déterminant and for transmission of *P. falciparum* are located on a 0,3 mega base région of chromosome 9. Proc. Natl Acad. Sci USA. 90. 8292-8286.

5-Babiker HA, Creasy AM, Bayoum RAL, Walliker D, Arnot D. 1991. Genetic diversity of *P. falciparum* in a village in eastern Sutan drug résistance, molecular karyotypes and the *mdr1* génotype of récent isolates. Trans. Roy. Soc. Med. Hyg.; 85 :578-583.

6-Fruh H, Doumbo O, Muller HM, MC Brides J, Crisanti A, Touré Y, Bujard H. (1991) Human antibody response to the major mérozoites surface antigène of *P. falciparum* in strain and short-lived Infect. Immune : 1319-1324.

7-Stunnenberg H, Bujard H. 1985. Polymorphisme of the precursor of the surface antigène of *P. falciparum* mérozoites : Study at the Genetic level EMBO. J. 1985; 4 :3823-3829.

8-Tanabe K, Mac Key M, Goman M, Scaife J. 1985. Alletic dimorphic in a surface antigène of *P. falciparum*; J. Mol. Biol 1987 : 253-287.

9-Tall F, Ouedrago JB, Toguani D, Nacro B, Bonkoukou PS, Nagalo K, Traoré AH , Traoré HE, Guinguemdé TR. Paludisme grave et compliquée et chimiorésistance en milieu pédiatrique de Bobo-Dioulasso. 11eme congres annuel APANF, Bamako du 4 au 6 Décembre 19997, 92.

10- Cycle évolutif de *Plasmodium* sp. Disponible : URL :
<http://www.pasteur.fr/actu/presse/images/malaria.jpg>

11-Kayentao K. 1997. Epidémiologie du paludisme et évaluation de l'accès simple à la chloroquine dans le village de Donéguébougou. Thèse de Médecine, Bamako 1997, N°37.

12-Kouriba B. Epidémiologie de la chloroquino-résistance. Interet du test rapide du Dr Krogstad. Thèses Pharmacies, Bamako, 1993; N°20.

13-White NJ, Warrell DA, Chantharanich P, Looarcesuwan S, Warrell MJ, S. Krishira, Williamson DH, Turner RC.1983b. Severe hypoglycaemia and hyperinsulinemia in *falciparum* malaria. New England Journal of Médecine 309 :61-66.

14- White NJ, Warrell DA, Chantharanich P, et al .Severe hypoglycaemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. N. Engl J Med309 :61-66.1983.

15 -Taylor TE, Molyneux ME, Wirima JJ, Fletcher KA and Morris K. 1988. Blood glucose levels in malarian children before and during administration of intravenous quinine for Severe falciparum malaria. New England Journal of Med. 319 :1040-1047.

16-Grau GE, Taylor TE; Moyneux ME, Wirima JJ, Vassali P; Hommel M and Lambert PH. 1989. Tumor necrosis Facto rand disease severity in children with Falciparum malaria New England Journal of medecine 320 : 1586-1591.

17-Kwiatkowski D;A.V.S.H ill; I Sambou; P.Twumasi; J. Castracane; K.R. Manogue; A. Cerami; D.R. Brewster and B.M. Greenwood 1990 TNF concentration in fatal cérébral, non – fatal cérébral and uncomplicated plasmodium falciparum malaria. Lancet, 336 : 1201-1204.
1994.

18– Warrell DA, Chantharanich Pathophysiologie of Severe falciparum malaria in man. Parasitology 94(suppl.) : S53-S76, 1987.

19- Charoenpan P, Indraprasit S. Kiatboonsri S et al : Pulmonary edema in falciparum malaria : Homodynamic study and clinico-physiologique corrélation. Cest 98 : 10 – 12, 1990.

20 - LOSERT H, SCHMID K, WIFING S ET COLL-Experience with Severe

Plasmodium falciparum malaria in the intensive care unit. Intensive care Med 2000; 26 : 195-201.

21-WORLD HEALTH ORGANIZATION-severe and complicated malaria. Trans. R Soc Trop Med Hyg 1990; 84 suppl2 :1-65.

22-WORLD HEALTH ORGANIZATION-severe *falciparum* malaria. Trans. R Soc Trop Med Hyg 2000; 94 suppl1 :1-90.

23-BONE R C, BALK RA, CERRA FB et COLL. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Chest 1992; 101 :1644-1655.

24-MÜLLER O, TRAORE C, JAHNA, BECHER H- Severe anemia in West African children: malaria or malaria or malnutrition? Lancet 2003; 361:8687.

25-BRUNEET F, HOCQUELOUX L, ALBERTI C ET COLL. –the clinical spectrum of Severe imported *falciparum* malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 689.

26 – SEVEROV MV, COMOLET T, MAGASSOUBA N, BARRY M ET DIALLO AA – Epidémiologie du paludisme grave chez l'adulte à Conakry : Implication pour la stratification et le contrôle. Med Afrique noir, 2000, 47 ,65-71.

27-Bagayogo M W- Paludisme sévère en milieu hospitalier de Bamako (Centre Hospitalier Mère – enfant : Le <<Luxembourg >>) Diversité et masse

hallotypique du mérozoites surface protéine -1 de plasmodium falciparum P
80 : 2002-2003.

28- DORA Mbanya, Jean- Baptiste Tapko, François Azowe, Lazare Capture
Les étiologies et présentation clinique des thrombopénies chez les adultes
Camerounais : Place du paludisme a *plasmodium falciparum*. *Cahier santé*
2002; 12 : 331.

29- A. H. Diallo T.R. Guiguemde et G.Ki – Zerbo- Aspect clinique et
parasitologique du paludisme grave de l'adulte en milieu urbain de bobo
Diolasso. *Bull soc Panthol Exot*, 2003, 96,2, 99 -100.

30- Warrell DE. Severe and complicated malaria. 2nd édition. *Trans. R Soc
Med Hyg* 1990; 84 : 1- 65.

31- SINNIHR, LYEWC- Acute rénal falure from. Myoglobinuria secondary to
myositis from. Severe falciparum malaria. *AM J Nephrol* 2000; 20 :339-343.

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

Je ne permettrai pas que les 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 dès sa conception.

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

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

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

Que je sois couvert d'opprobres et méprisé de mes confrères si s'y manque.