



**U.S.T.T-B**

UNIVERSITE DES SCIENCES, DES TECHNIQUES  
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Année universitaire : 2022 – 2023

N° : .....

**MEMOIRE**

**LE PALUDISME TRANSFUSIONNEL DANS LE SERVICE DES MALADIES  
INFECTIEUSES ET TROPICALES DU CHU POINT G DE BAMAKO**

Présenté et soutenu publiquement le 30 / 12 / 2023 à la Faculté de Médecine et  
d'Odontostomatologie par :

**Dr. Ouou – Ouou LOUA**

Pour l'obtention du Diplôme d'Études Spécialisées (DES) de Maladies Infectieuses et  
Tropicales

**JURY**

Président : **Pr Sounkalo DAO**

Membres : **Pr Issa KONATE**

**Dr Oumar MAGASSOUBA**

Directeur : **Pr Yacouba CISSOKO**

Décembre 2023

## Dédicaces

Je dédie ce travail à ma famille, notamment à :

- ✓ Mes deux progéniteurs qui m'ont toujours accompagné avec leurs prières, qui sont à la base de ce que je suis aujourd'hui, même s'ils ne sont plus de ce monde, que Dieu les accorde son pardon et son paradis, Amen ;
- ✓ Mon épouse *Seny Chantal Loua*, qui me soutient inlâchablement dans mes parcours.
- ✓ Mes fils *François Junior* et *Nianga Nicéphore* ;
- ✓ Mes sœurs et frères : *Agnès, Nowaï Martine, Mariame, Töhon, Nyankoye, Antoine, Jean ..*;
- ✓ Mes oncles, tantes, cousins et cousines ;

## Remerciements

Mes remerciements s'adressent à :

**Dieu** le Tout et Très Miséricorde.

Mon Directeur de mémoire **Pr Yacouba CISSOKO**. Merci pour ces quatre années de formation acquise dans votre service. Votre disponibilité et votre humilité envers les patients et les étudiants en contraste avec l'immensité de votre savoir nous ont positivement marqué. Nous espérons toujours profiter de vos savoirs. Veuillez recevoir cher maître toute ma gratitude.

À nos Maîtres : Pr Sounkalo Dao, Pr Daouda K. Minta, Pr Issa Konaté, Pr Aboubacar Alassane Oumar (AAO), Pr Boubacar Maïga, Dr Jean Paul Dembélé, Dr Mariam Soumaré, Dr Assétou Fofana, Dr Oumar Magassouba, Dr Dramane Sogoba. Vous avez été toujours disponibles, accessibles et vous nous avez beaucoup appris durant ces quatre années.

À nos aînés, cadets et camarades de formation : Dr Mikaila Kaboré, Hama Hamidou Issa, Dr Mohamed Aly Oumar Cissé, Dr Souleymane Ag Aboubacrine, Dr Fodé Kouyaté, Dr Bintou Coulibaly épouse Keita, Dr Japhet Dembélé, Dr Ibrahim Aden, Dr Boubacar Zanga Koné, Dr Ténin Christine Kéita épouse Mounkoro, Dr Farimadianè Coulibaly, Dr Abdoulaye Kéita, Dr Dramane Ouedraogo, Dr Zémané Guelilou, Dr Merveille Zitu, Dr Hawa Traoré, Dr Oumou Sanogo, Dr Amavi Essénam Alle Akakpo, Dr Ezéchiel Gandaye, Dr Boubacar Barry. Merci pour ces moments passés ensemble. Puisses Dieu nous permettre de continuer la collaboration. Au Major du service pour sa courtoisie et ses conseils.

À tous nos cadets faisant fonction d'interne du service pour la franche collaboration.

À tout le personnel du service des Maladies infectieuses et tropicales du CHU Point G de Bamako.

### **Hommage aux membres du jury**

#### ☞ A notre maître et président du jury : **Pr Sounkalo Dao**

- Professeur titulaire des Maladies infectieuses et tropicales à la FMOS de l'USTTB ;
- Chef du service des Maladies infectieuses et tropicales du CHU Point G ;
- Coordinateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées de Maladies infectieuses et tropicales ;
- Investigateur clinique au Centre Universitaire de Recherche Clinique (UCRC/SEREF0)
- Président de la Société Malienne de Pathologies Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT)
- Président du comité éditorial de la Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie ;
- Membre du Collège Ouest Africain des Médecins ;
- Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI).

Cher Maître,

Nous sommes profondément marqués tant par l'honneur et le privilège que vous nous avez fait en acceptant de présider ce travail malgré votre calendrier chargé, que par les quatre années de meilleure formation spécialisée en maladies infectieuses et tropicales que vous nous avez fait bénéficier. Vos disponibilité, accessibilité, simplicité, grandeur scientifique et humanisme envers vos collègues et étudiants font de vous un encadreur intègre, admiré et respecté de tous. Veuillez recevoir, cher Maître, notre profond respect et toute notre gratitude.

Que Dieu vous comble de ses bénédictions au-delà de vos attentes dans la longévité.

#### ☞ A notre maître et directeur de mémoire : **Pr Yacouba CISSOKO**

- Maître de conférences des Maladies infectieuses et tropicales à la FMOS de l'USTTB ;
- Praticien hospitalier au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU Point G ;
- Titulaire d'un Master en immunologie et infection ;
- Secrétaire général de la Société Malienne de Pathologie Infectieuses et Tropicales ;
- Membre du comité éditorial de la Revue Malienne d'Infectiologie et de Microbiologie.

Cher Maître

Malgré vos multiples occupations, vous avez accepté diriger ce travail en plus des quatre années de formation DES que nous avons eu le privilège de bénéficier de vous. Vous êtes un maître modeste, disponible, humble, humaniste et rigoureux dans sa démarche scientifique. Toutes ces qualités font de vous un maître modèle et respecté de tout. Veuillez recevoir, cher maître, notre profonde gratitude et admiration.

Que la grâce et la bénédiction de l'Éternel Dieu se rependent sur vous dans la longévité.

#### ☞ A notre maître et membre du jury : **Pr Issa KONATE**

- Professeur titulaire des maladies infectieuses et tropicales à la FMOS de l'USTTB ;

- Titulaire d'un Diplôme Inter-universitaire d'antibiologie et d'antibiothérapie en Afrique Subsaharienne ;
- Praticien hospitalier au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU Point G ;
- Secrétaire administratif de la SOMAPIT ;
- Membre de la Société Africaine de Pathologie Infectieuse (SAPI) ;
- Membre de la cellule assurance qualité de l'USTTB ;
- Membre du groupe de coordination multisectoriel de lutte contre les résistances aux antimicrobiens.

Cher Maître,

Nous nous faisons le devoir de profonde reconnaissance à votre égard, pour la bonne qualité de l'enseigne spécialisé en maladies infectieuses et tropicales durant quatre ans. Nous sommes très honorés de vous avoir dans ce jury.

Vos disponibilité, simplicité, rigueur scientifique, humanisme et votre amour de transmission du savoir, font de vous un véritable maître intègre et respecté de tout.

En vous remerciant veuillez recevoir, cher maître, l'expression de notre profonde gratitude et meilleure considération.

Que toutes les bénédictions de Dieu soient sur vous et vos progénitures.

☞ A notre maître et membre du jury : **Dr Oumar Magassouba**

- Médecin spécialiste des maladies infectieuses et tropicales ;
- Chargé de recherche en maladies infectieuses et tropicales ;
- Praticien hospitalier au service des maladies infectieuses et tropicales du CHU Point G ;
- Membre de la Société Malienne de Pathologie Infectieuses et Tropicales (SOMAPIT).

Cher maître

En plus des formations spécialisées reçues de vous, qui nous a profondément marqué, vous nous avez honoré en constituant ce jury malgré votre calendrier chargé. Nous avons également été grandis par vos sages conseils durant quatre ans, tel un père.

Votre disponibilité et votre humanisme dans un esprit de formateur dévoué font de vous un maître spécial et respecté de tout.

Que Dieu illumine vos pas et vous couronne de bénédictions dans la longévité.

## Liste des abréviations

ABC :	Abacavir
ADN :	Acide désoxyribonucléique
AES :	Accident d'exposition au sang
AMA-1 :	Apical membrane antigen – 1
ARN :	Acide ribonucléique
ARV :	Antiretroviral
ATV/r :	Atazanavir booster de ritonavir
AZT :	Zidovudine
CD36 :	Cluster of differentiation 36
CellTOS :	Cell transversal protein for ookinete and sporozoite
CHU :	Centre hospitalier et universitaire
CGR :	Concentré de globules rouges
CLAG :	Cytoadherence linked asexual gene
CNTS :	Centre national de transfusion sanguine
COVID-19 :	Coronavirus disease 2019
CPS :	Chimio-prévention du paludisme saisonnier
CRP :	Protéine C-réactive
CSP :	Circum sporozoite protein
CTA :	Combinaison thérapeutique à base d'artémisinine
Dp :	Densité parasitaire
DTG :	Dolutégravir
ED :	Efficacité diagnostique
EDS-V :	Cinquième enquête démographique et de santé
EDTA :	Ethylène-diamine-tétra-acétique
EFV :	Efavirenz
ELISA :	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FM :	Frottis mince
GE :	Goutte épaisse
GPI :	Glycosyl phosphatidylinositol
GP6D :	Glucose-6-phosphate déshydrogénase
Hb :	Hémoglobine
HbC :	Hémoglobine C

HbE :	Hémoglobine E
HbS :	Hémoglobine S
HTA :	Hypertension artérielle
ICAM-1 :	Inter cellular adhesion molecule – 1
IFN- $\gamma$ :	Interféron gamma
IMC :	Inner membrane complex
IgG :	Immunoglobuline G
IgM :	Immunoglobuline M
iRBCs :	Infected red blood cells
IRIS :	Immune reconstitution inflammatory syndrome
LCS :	Liquide cérebrospinale
LPV/r :	Lopinavir booster de ritonavir
MAEBL :	Membrane antigen erythrocyte binding like protein
MILD :	Moustiquaire imprégnée d'insecticide de longue durée
MILDA :	Moustiquaire imprégnée d'insecticide à longue durée d'action
MVI :	Malaria vaccine initiative
NVP :	Névirapine
OMS :	Organisation mondiale de la santé
OR :	Odds ratio
ORSTOM :	Office de la recherche scientifique et technique outre-mer
PAMP :	Pathogen associated molecular patterns
PCR :	Polymerase Chain Reaction
PfEMP :	<i>Plasmodium falciparum</i> erythrocyte membrane protein
PfHRP :	<i>Plasmodium falciparum</i> histidine rich protein
PIH :	Pulvérisation d'insecticide à l'intérieur des habitations
pLDH :	<i>Plasmodium</i> lactate deshydrogenase
PLP-1 :	Perforine like protein – 1
PNLP :	Programme national de lutte contre le paludisme
PSL :	Produit sanguin labile
PvVIH :	Personne vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine
RIFINs :	Repetitive interspersed family
SARS-Cov2 :	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
Se :	Sensibilité

SLIS :	Système local d'information sanitaire
SMIT :	Service des maladies infectieuses et tropicales
SP :	Sulfadoxine - pyriméthamine
Sp :	Spécificité
TARV :	Traitement antiretroviral
TB :	Tuberculose
TDF :	Ténofovir
TDR :	Test de diagnostic rapide
TDR-Pan Ag :	Test de diagnostic rapide pan antigénique du <i>Plasmodium</i>
TDR-Pf :	Test de diagnostic rapide du <i>Plasmodium falciparum</i>
TNF :	Tumor necrosis factor
TPIg :	Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse
TPIIn :	Traitement préventif intermittent du paludisme chez le nourrisson
TPI-SP :	Traitement Préventif Intermittent-Sulfadoxine pyriméthamine
TRAP :	Thrombospondin-related anonymous protein
VHB :	Virus de l'hépatite B
VHC :	Virus de l'hépatite C
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine
VPN :	Valeur prédictive négative
VPP :	Valeur prédictive positive
3TC :	Lamivudine

### **Liste des figures**

<b>Figure 1</b> : Incidence mondiale du Paludisme en 2018 [17].....	12
<b>Figure 2</b> : structure d'un sporozoïte de <i>Plasmodium</i> [25].....	14
<b>Figure 3</b> : Cycle de multiplication du <i>Plasmodium</i> [53].....	20
<b>Figure 4</b> : Schématisation de l'invasion d'un globule rouge par un mérozoïte [47].....	20
<b>Figure 5</b> : mécanismes du paludisme grave à <i>P. falciparum</i> au niveau des capillaires cérébraux [54].....	23
<b>Figure 6</b> : Séroprévalence palustre et portage plasmodial des poches de sang selon les périodes de don.....	51
<b>Figure 7</b> : Répartition des receveurs selon la pathologie diagnostiquée au moment de la transfusion.....	53
<b>Figure 8</b> : Répartition des receveurs selon le stade clinique OMS.....	54

### **Liste des Tableaux**

<b>Tableau I</b> : Répartition des donneurs de sang selon le sexe, l'âge, les mesures prophylactiques, le statut de don et la période du don de sang.....	49
<b>Tableau II</b> : Répartition des poches de sang selon les données existantes.....	50
<b>Tableau III</b> : Distribution des poches de sang selon les résultats de la GE croisés à ceux du TDR – Pf et du TDR – Pan Ag.....	50
<b>Tableau IV</b> : Facteurs associés au portage plasmodial des poches de sang.....	51
<b>Tableau V</b> : Répartition des receveurs selon le sexe, l'âge et la profession.....	52
<b>Tableau VI</b> : Répartition des receveurs selon la fréquence des antécédents, le statut sérologique-VIH, le type du VIH et le schéma thérapeutique antiretroviral.....	53
<b>Tableau VII</b> : Répartition des receveurs selon le taux de CD4, la charge virale plasmatique, les indications transfusionnelles et le type de l'anémie.....	54
<b>Tableau VIII</b> : Répartition des receveurs selon l'évolution clinico-biologique post transfusion.....	55
<b>Tableau IX</b> : Répartition des receveurs selon le sang parasité et non parasité reçus croisé au gain en hémoglobine.....	56
<b>Tableau X</b> : Facteurs associés au décès des receveurs de transfusion sanguine.....	56

## Sommaire

<b>Introduction</b> .....	10
<b>1. Généralités</b> .....	11
<b>1.1. Définitions</b> .....	11
<b>1.2. Epidémiologie</b> .....	11
<b>2. Méthodologie</b> .....	43
<b>2.1. Cadre de l'étude</b> .....	43
<b>2.2. Type et période d'étude</b> .....	44
<b>2.3. Population d'étude</b> .....	44
<b>2.4. Echantillonnage</b> .....	45
<b>2.5. Moyens de collecte</b> .....	45
<b>2.6. Variables étudiées</b> .....	45
<b>2.7. Procédure technique de l'étude</b> .....	46
<b>2.8. Méthodes d'analyse des données</b> .....	47
<b>2.9. Définition opérationnelle</b> .....	47
<b>2.10. Ethique, déontologie et financement</b> .....	47
<b>3. Résultats</b> .....	49
<b>3.1. Fréquence globale de la transfusion sanguins dans le SMIT du CHU Point G</b> .....	49
<b>3.2. Aspect épidémiologique des donneurs de sang</b> .....	49
<b>3.3. Données initiales et biologiques des produits sanguins labiles étudiés</b> .....	50
<b>3.4. Les facteurs liés au portage plasmodial des poches de sang</b> .....	51
<b>3.5. Aspect épidémiologique des receveurs</b> .....	52
<b>3.6. Aspects clinico-biologiques et thérapeutique ARV des receveurs avant la transfusion</b> .....	53
<b>3.7. Aspect évolutif post transfusionnel des receveurs</b> .....	55
<b>4. Discussion</b> .....	57
<b>4.1. Fréquence globale de la transfusion sanguine dans le service des maladies infectieuses et tropicales</b> .....	57
<b>4.2. Caractéristiques épidémiologiques des donneurs de sang</b> .....	57
<b>4.3. Caractéristiques biologiques des produits sanguins labiles étudiés</b> .....	57
<b>4.4. Facteurs liés à la présence plasmodiale dans les poches de sang</b> .....	58
<b>4.5. Caractéristiques épidémiologiques des receveurs</b> .....	58
<b>4.6. Aspects clinico-biologique et thérapeutique ARV des receveurs avant la transfusion sanguine</b> .....	59
<b>4.7. Aspect évolutif post transfusionnel des receveurs</b> .....	59
<b>4.8. Limites</b> .....	60
<b>Conclusion</b> .....	61
<b>Recommandations</b> .....	61
<b>Références</b> .....	62
<b>Annexes</b> .....	71
<b>1. Diagramme de Gantt</b> .....	71
<b>2. Fiche d'enquête</b> .....	71
<b>3. Résumé – Abstract</b> .....	73

## Introduction

Le paludisme constitue un problème majeur de santé publique dans le monde, notamment dans les pays tropicaux, spécifiquement ceux de l'Afrique sub-saharienne, et demeure de loin la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde intertropical [1].

Au niveau mondial, environ 229 millions cas de paludisme dans 87 pays d'endémie palustre, responsable d'environ 409000 décès ont été rapportés par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 2019, dont 94% des cas (215 millions) cumulés par la région Afrique de l'OMS, où le nombre de décès s'élevait à 386 000 [2].

Au Mali, malgré l'application de la politique nationale de lutte contre le paludisme, le système local d'information sanitaire (SLIS) a enregistré 2 666 266 cas de paludisme, dont 843 961 cas graves et 1 708 décès (les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes étaient les plus affectées) en 2020 [3], contre 2 097 797 cas de paludisme dont 673 574 cas graves avec 1 050 décès et une prévalence nationale de 35,7 % (6 % à Bamako) en 2017 [4].

Concernant la transmission du paludisme par la transfusion sanguine, une méta-analyse de 71 études menées dans 21 pays de 5 continents, portant sur l'examen de 984 975 échantillons de sang issus de donneurs différents de 1982 au 10 Octobre 2017, la prévalence du paludisme parmi la population de donneurs de sang était de 10.54% par microscopie à la Goutte épaisse (GE), 5.36% par Polymerase Chain Reaction (PCR) et 0.38% par Test de diagnostic rapide (TDR) [5]. Ainsi, la preuve littéraire et concrète de la transmission du paludisme par la transfusion sanguine (paludisme transfusionnel ou nosocomial) est établie [5–9].

Contrairement à la plupart des pays de l'Europe et d'Amérique ayant éradiqué le paludisme, au Mali (zone endémique du paludisme), comme la plupart d'autres zones d'endémie palustre en Afrique, l'examen de la totalité des dons de sang à la recherche du *Plasmodium* n'est guère réalisable en pratique [10].

Ainsi au Mali, la transfusion sanguine étant une pratique courante dans les différentes structures hospitalières, le tropisme érythrocytaire du *Plasmodium*, la fréquence élevée du paludisme et l'absence d'étude similaire scientifiquement connue ont motivé cette étude.

## Questions de recherche

La non-recherche systématique du *Plasmodium* chez les donneurs de sang et le tropisme érythrocytaire du *Plasmodium* dans un contexte d'endémicité palustre ne contribuent-ils pas à la transmission du paludisme à travers la transfusion sanguine ?

La survenue du paludisme transfusionnel chez les receveurs ne majore-t-il pas le taux de mortalité hospitalière ?

## Hypothèses de recherche

- Une proportion de donneurs de sang pourrait faire un paludisme infection ou avoir un portage asymptomatique du *Plasmodium* au moment du don de sang.
- La positivité de la goutte épaisse sur les poches de sang transfusées constitue l'argument plausible de la transmission du *Plasmodium* par la transfusion sanguine.
- La survenue du paludisme dans les 21 jours suivant la transfusion sanguine chez les receveurs initialement impaludés et ayant reçu des érythrocytes infestés par le *Plasmodium* fera suspecter le paludisme transfusionnel chez ces derniers [11,12].

## **Objectifs**

### **Objectif général**

Étudier la transmission du paludisme à travers les poches de sang dans le Service des Maladies infectieuses et tropicales du Centre hospitalier et universitaire Point G de Bamako.

### **Objectifs spécifiques**

- Décrire l'aspect épidémiologique de la transfusion sanguine dans le service.
- Déterminer la fréquence du portage plasmodial des poches de sang ainsi que les facteurs associés.
- Déterminer les indications de la transfusion du sang total et du concentré érythrocytaire dans le service.
- Décrire l'évolution clinico-biologique des receveurs après la transfusion sanguine.
- Faire des recommandations en matière de transfusion sanguine.

## **1. Généralités**

### **1.1. Définitions**

Le paludisme est une érythrocytopathie parasitaire, hémolysante et endémique due au développement et à la multiplication dans les hématies d'un hématozoaire du genre *Plasmodium* [13].

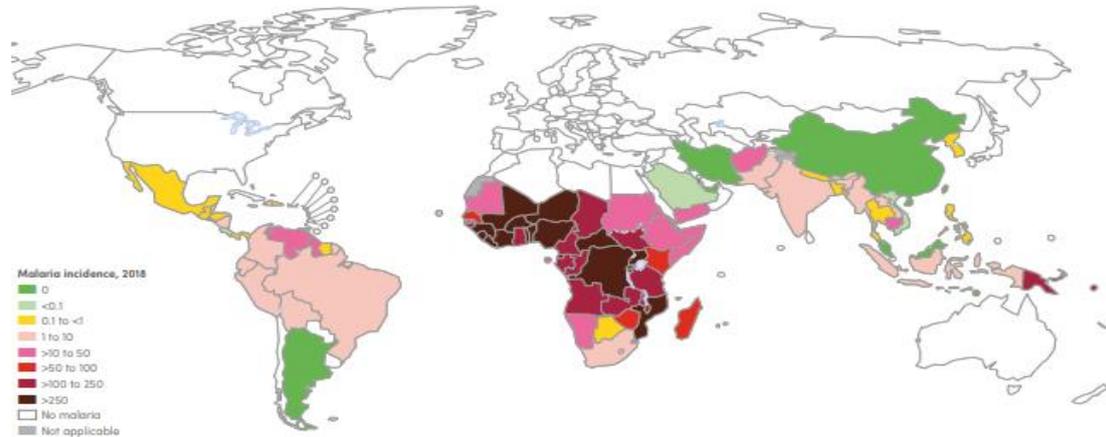
Le paludisme transfusionnel est une infection accidentelle par le *Plasmodium* secondaire à la transfusion de sang total ou de concentré érythrocytaire issu d'un donneur infecté chez un receveur, décrit pour la première fois par Woolsey en 1911 [11,14].

### **1.2. Épidémiologie**

#### **1.2.1. Épidémiologie descriptive**

Dans le monde, selon le rapport de l'OMS sur le paludisme en 2020, les estimations font état d'une augmentation de 14 millions de cas de paludisme, soit 241 millions de cas par rapport à 227 à 229 millions de cas en 2019, en raison des impacts de la COVID-19 sur les systèmes de prise en charge du paludisme. La majorité, 215 millions (94%), est cumulée par la région

Afrique de l’OMS [2,15]. De même, les cas de décès liés au paludisme ont augmenté de 69 000 cas (627 000) en 2020 par rapport à 558 000 cas en 2019 dont la majorité était observée dans la région Afrique de l’OMS, et près des deux tiers (47 000) des décès supplémentaires dus au paludisme ont résulté des impacts de la pandémie de COVID-19 [2,15]. Cependant, il existe probablement d’autres raisons d’augmentation des cas de paludisme autres que l’impact de la pandémie à SARS-Cov2, car les analyses prouvent une augmentation des cas de paludisme dans le monde, passant de 216 millions en 2016 à plus de 227 millions en 2019 [2,15,16].



**Figure 1** : Incidence mondiale du Paludisme en 2018 [17]

L’Afrique constitue le continent le plus frappé par le paludisme, car en 2018, la région africaine de l’OMS représentait 93 % de tous les cas de paludisme. Plus de la moitié des cas se sont produits dans 6 pays : le Nigéria (25 % des cas), la République démocratique du Congo (12 %), l’Ouganda (5 %), la Côte d’Ivoire, le Mozambique et le Niger (4 % chacun) [18]. En 2018, les pays où le taux de paludisme grave forme anémique est élevé étaient le Sénégal (26%), le Mali (16%), la Guinée (14%) et le Mozambique (12%) ; pour les autres pays le taux d’anémie sévère palustre était de 5 à 10% [17].

En Guinée, le paludisme sévit à l’état d’endémie stable à recrudescence saisonnière longue (6 à 8 mois), avec 100 à 400 piqûres infestantes par homme et par an [19]. Toute la population est exposée à l’infection palustre, notamment chez les enfants de moins de 5 ans et les femmes enceintes [19]. La stratification du paludisme montre que ce pays se situe dans une zone de haute transmission. Selon les résultats de la cinquième Enquête Démographique et de Santé en Guinée (EDS-V) en 2012, la prévalence globale du paludisme dans ce pays était de 44%, avec de fortes variations selon le milieu de résidence (53 % en milieu rural contre 18% en milieu urbain) [19]. En 2020, le pays a enregistré environ 1 088 194 cas de paludisme infantile contre 750 903 cas en 2019 (soit une augmentation de 44,9%) [15].

Au Mali, cinq faciès épidémiologiques ont été décrits par Doumbo et coll. en 1989 [20] :

- **Zone soudano-guinéenne** : d'environ six mois (mai –novembre) avec une pluviométrie de 1500 mm d'eau /an, un portage parasitaire chez les enfants de moins de 5 ans et un indice plasmodique à 80 – 85% et une prémunition. À cette période l'anémie chez la femme enceinte peut atteindre 41,2%. Le paludisme y est holoendémique, car la transmission saisonnière longue.
- **Zone sahélienne** : de 3 mois (décembre – février) avec une pluviométrie de 200 - 800 mm d'eau /an. Le paludisme y est hyper endémique avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%. La transmission saisonnière y est courte.
- **Zone de transmission sporadique ou zone saharienne** : caractérisée par moins de 200 mm d'eau /an ; le paludisme y est hypo endémique et parfois épidémique avec un indice plasmodique est inférieur à 5%.
- **Zone urbaine** : impactée par la population de gites et la médicalisation. Le paludisme y est hypo endémique avec un indice plasmodique inférieur à 10%.
- **Zone de transmission bimodale ou plurimodale** : en début de pluie, c'est le delta inférieur du fleuve Niger et les zones de retenues d'eau et de riziculture (barrage). Le paludisme y est méso endémique avec un indice plasmodique est inférieur à 40%.

Au Mali en 2012, la prévalence nationale du paludisme était de 52% et variait selon les régions : Mopti (71 %), Sikasso (62 %), Ségou (56 %), Koulikoro (50 %), Kayes (37 %) et Bamako (10 %) [21]. En 2020, le Mali a enregistré 3 739 238 cas de paludisme contre 3 767 205 cas en 2019 (soit une réduction de 0,7%), malgré l'impact de la pandémie à COVID-19 [15].

## 1.2.2. Epidémiologie analytique

### 1.2.2.1. Taxonomie du parasite

L'agent pathogène du paludisme appartient :

- Phylum : *Apicomplexa*
- Classe : *Sporozoa*
- Sous-classe : *Coccidia*
- Ordre : *Eucoccidiidae*
- Sous-ordre : *Haemosporina*
- Famille : *Plasmodiidae*
- Genre : *Plasmodium*

Six espèces du genre *Plasmodium* sont connues comme agents pathogènes chez l'homme. Il s'agit de *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesii* et *P. cynomolgi* [22,23]. L'espèce *P. falciparum* est à la fois la plus répandue et responsable des complications mortelles en Afrique subsaharienne [24].

### 1.2.2.2. Structure du *Plasmodium*

Les sporozoïtes de *Plasmodium* sont des cellules polarisées de forme allongée, mesurant environ 10 à 15 µm de long et environ 1 µm de large [25]. Ils sont délimités par une triple membrane, constituée par la membrane plasmique du parasite, sous laquelle est apposé un ensemble de larges vésicules aplaties appelées complexe membranaire interne (IMC) [25]. Le cortex du sporozoïte est maintenu par des microtubules ancrés à l'anneau polaire antérieur [26]. Un moteur actine-myosine, à l'origine de la motilité des parasites, est situé dans l'espace étroit entre la membrane plasmique et la membrane extérieure de l'IMC [25]. La surface du sporozoïte est couverte d'une protéine membranaire abondante, la circum sporozoïte (CSP) [27]. Elle joue de multiples rôles chez les sporozoïtes, non seulement lors de la colonisation des glandes salivaires du moustique mais aussi dans la migration des sporozoïtes de la peau jusqu'au foie et pendant l'infection des hépatocytes [28].

Le sporozoïte contient à son extrémité apicale des vésicules sécrétoires spécifiques des Apicomplexa, les micronèmes et les rhoptries, qui définissent le complexe apical et sécrètent leur contenu de façon séquentielle lors de la migration des parasites et l'invasion des cellules [29]. Les micronèmes sont des petites vésicules de densité variable qui sécrètent une diverse protéine ayant un rôle dans la motilité du parasite, l'adhérence aux substrats, la migration des parasites, l'attachement et l'invasion des cellules. Parmi ces protéines, on compte la thrombospondin-related anonymous protein (TRAP), qui joue un rôle majeur dans la motilité du parasite, la Perforin like protein-1 (PLP-1) et la Cell traversal protein for ookinete and sporozoite (CeTOS), impliquées dans la traversée cellulaire, ainsi que la protéine Membrane Antigen Erythrocyte Binding Like Protein (MAEBL), indispensable à l'invasion des glandes salivaires du moustique, ou l'Apical membrane antigen-1 (AMA1), impliqué dans l'invasion des cellules de l'hôte mammifère [29].

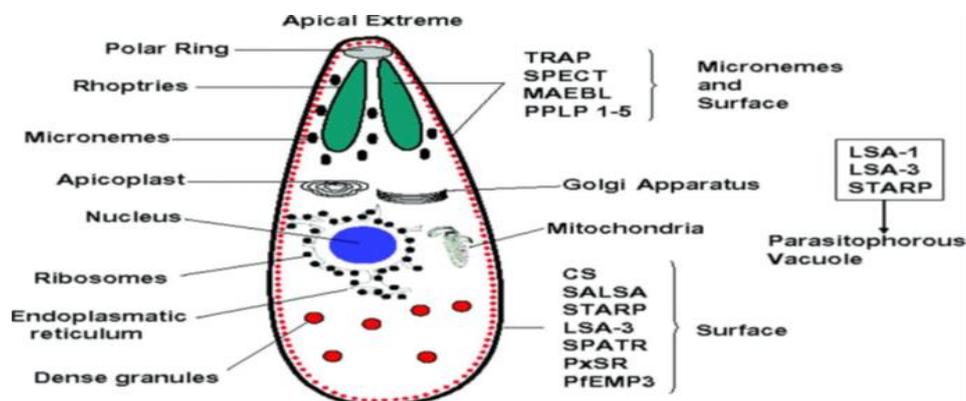


Figure 2 : structure d'un sporozoïte de *Plasmodium* [25]

Le *P. falciparum* comprend 23 millions de paires de bases (souche de référence 3D7), est extrêmement riche en adénines et thymines (environ 80%), et est composé d'environ 5300 gènes répartis sur 14 chromosomes [24].

### 1.2.2.3. Mobilité du *Plasmodium*

La motilité du parasite est assurée par un moteur actine-myosine situé dans l'espace étroit entre la membrane plasmique et la membrane extérieure de l'IMC [25]. Les sporozoïtes présentent un mode de déplacement relativement rapide appelé motilité par glissement (« gliding motility »), caractéristique des Apicomplexa [30], à l'aide de la protéine TRAP [29].

### 1.2.2.4. Caractéristiques physico-chimiques du *Plasmodium*

- **Sensibilité et résistance aux antipaludiques** : la sensibilité est avérée ces dernières années avec les combinaisons comprenant un dérivé de l'artémisinine [31,32] ; des cas de résistance à la chloroquine [33], à l'amodiaquine, aux antifolates, à la méfloquine, puis actuellement aux dérivés des artémisinines [34].
- **Inactivation physique** : tous les *Plasmodium* est inactivé à une température inférieure à + 4 °C (moins de 19 °C pour le *P. falciparum* et moins de 16 °C pour le *P. vivax*) [35].
- **Survie à l'extérieur de l'hôte** : Les Plasmodies résistent à une température de 4 °C pendant 2 semaines, ce qui explique que le paludisme post-transfusionnel soit possible dans la majorité des cas à partir de sang frais avec des globules rouges intacts [36].
- **Mécanisme de défense du *Plasmodium* au sein de l'hôte** : la persistance de *P. falciparum* durant la phase de prolifération intra-érythrocytaire dépend de l'expression de différentes molécules parasitaires à la surface des iRBCs.
- **La séquestration des globules rouges (GRs) infectées** : elle est réalisée par les antigènes de surface des iRBCs du parasite, libérés par les trophozoïtes à la surface des GRs dès le début de l'infection et agissent comme molécules d'adhésion des GRs infectés aux cellules endothéliales et de l'adhésion des iRBCs à des GR non parasités (phénomène connu sous le nom de « rosetting »), ce qui permet aux parasites d'échapper à leur élimination par la rate. Le CD36 est le récepteur le plus commun et est associé au phénomène de « rosetting » et L'ICAM-1 (« Inter Cellular Adhesion Molecule 1 ») est le récepteur associé au paludisme cérébral. L'adhérence des iRBC aux molécules de CSA (Chondroïtin Sulfate A) placentaire via la protéine parasitaire VAR2CSA est responsable de la forme congénitale du paludisme [37].
- **La variation phénotypique** : elle est basée sur l'expression coordonnée des différents antigènes de surface du parasite, lui permettant d'échapper à la pression du système immunitaire [35,38], soit par mécanisme génétique (mutation et/ou la recombinaison qui

apportent une modification de la séquence ADN du gène qui code pour l'antigène) ou par mécanisme épigénétique (régulation de l'expression des antigènes uniquement en affectant l'expression d'un gène sans modifier la séquence d'ADN) [39].

#### **1.2.2.5. Le vecteur du *Plasmodium***

Les espèces *An. gambiae*, *An. funestus*, *An. arabiensis*, *An. mascarensis* et *An. stephensi*, appartenant au genre *Anopheles*, à la famille *Culicidae*, à l'ordre des *Dipteres*, à la classe des *Insectes*, à l'embranchement des *Arthropodes* et au règne *Animal*, sont les principaux vecteurs du *Plasmodium*, parmi lesquels l'*An. Gambiae*, l'*An. Funestus*, l'*An. Mascarensis* et l'*An. Arabiensis*, vivent en Afrique sub-saharienne ; le complexe *An. gambiae* et *An. funestus* est rencontré au Mali [40,41].

#### **1.2.2.6. Réservoir et principales sources d'infection palustre**

##### **Type de réservoir**

L'homme, hôte réservoir (pour *P. knowlesii*, le réservoir est le singe), s'infecte par piqûre de moustique infecté (anophèle femelle) qui est le vecteur. Le moustique s'infecte en piquant l'homme parasité. Un cycle de reproduction et de multiplication a lieu chez le moustique qui pourra ainsi lui-même transmettre le parasite à d'autres hommes. Dans le sang humain, on peut retrouver différentes formes du parasite : les trophozoïtes (toujours présents) et, plus rarement, les gamétocytes et les schizontes (exceptionnels pour *P. falciparum*). Le *P. malariae* pourrait persister dans le sang et se réactiver après plusieurs années [36].

##### **Principales sources d'infection palustre**

La salive d'*Anopheles* contenant des sporozoïtes de *Plasmodium*. En cas de paludisme post-transfusionnel, après accident exposant au sang (AES), de paludisme nosocomial, après échange de seringues chez les toxicomanes IV ou materno-fœtal, la source est le sang contenant des trophozoïtes de *Plasmodium* [36].

#### **1.2.2.7. Transmission**

- **Mode de transmission** [36,42]
  - ✓ Transmission vectorielle par piqûre d'anophèle femelle.
  - ✓ Transmission par voie sanguine
    - Suite à un accident d'exposition au sang (AES) piqûre ou contact cutanéomuqueux : le taux moyen de transmission n'est pas connu ;
    - Par partage de matériel d'injection chez les usagers de drogues intra veineuses ;
    - Par transfusion. Le don de sang est exclu pendant 4 mois après le retour de zone d'endémie.
  - ✓ Transmission materno-fœtale : rares cas de transmission lors de l'accouchement.
- **Période de contagiosité**

L'*Anopheles* infesté est infestant 4 à 5 semaines après l'ingestion de sang contaminé [41].

La contagiosité est possible tant que les hématies sont intègres pour le sang conservé, démontrée pour *P. falciparum* jusqu'à 5 ans après séjour en zone d'endémie pour un sujet semi-immun non réinfesté donneur de sang [36].

#### **1.2.2.8. Facteurs favorisant la transmission du paludisme**

##### **▪ Liés au parasite**

La dose infectieuse est inconnue, mais un faible inoculum peut entraîner un accès palustre simple voire un paludisme grave (0,01 µl de sang avec une parasitémie à 0,1 % contient 50 globules rouges infectés). Dans un cas de paludisme post-AES décrit en France, l'inoculum infectant a été estimé à 2 300 parasites dans 1,29 µl de sang. Des données expérimentales suggèrent que seulement 10 globules rouges infectés peuvent transmettre l'infection [11,36]. Relation peu probable entre la dose de l'inoculum et la sévérité de l'accès palustre, liée notamment à l'immunité antipalustre de l'individu [36].

##### **▪ Liés à l'hôte [36,43–45]**

- Sujet possédant le récepteur CD36 ;
- Les enfants de 0 à 5 ans ;
- Les sujets immunodéprimés (les femmes enceintes non immunisées ou semi-immunisées et/ou infectées par le VIH, les diabétiques) ;
- Les sujets transfusés en zone d'endémie palustre ;
- La profession (missions en pays d'endémie palustre, personnels soignants, personnels de laboratoires qui manipulent des prélèvements sanguins et des anophèles parasités, les voyageurs).

##### **▪ Liés à l'environnement [11,43,45]**

- Le *P. falciparum* a une infectiosité plus importante dans les zones inter tropicales ;
- Manque d'hygiène de l'environnement (l'insalubrité, eaux usées)
- L'élevage de bétail à proximité des habitats ;
- Habitat dans des zones périphériques.

##### **▪ Liés au climat [41,43]**

- La transmission du paludisme nécessite des conditions climatiques, telles que le régime des précipitations, la température et l'humidité (température > 18°C pour *P. falciparum* et > 16°C pour *P. vivax*) et d'altitude (< 1 500 m en Afrique).
- D'où la notion de stabilité du paludisme :
  - paludisme instable : transmission brève, vie de l'anophèle brève, peu de prémunition, forte mortalité à tout âge ;

- paludisme stable : transmission prolongée, circulation anophélienne pérenne, anophèle anthropophile et à espérance de vie longue, prémunition rapide, mais mortalité infantile importante. Le paludisme stable existe dans toute l'Afrique intertropicale, sauf dans le centre des grandes villes, à une altitude supérieure à 1500 m et dans des zones de transmission faible (Sahel).

- La forte pluviométrie
- **Facteurs géographiques** [22,41,46]

Il existe schématiquement cinq faciès épidémiologiques du paludisme en Afrique, décrits en 1993 par le parasitologue Jean (1920-2014) de l'ORSTOM.

- **Le faciès équatorial dans la forêt et les savanes post-forestières** : paludisme stable avec transmission pérenne et prémunition forte dès l'âge de 5 ans ;
- **Le faciès tropical dans les savanes humides** : paludisme stable avec transmission saisonnière longue > 6 mois et une prémunition établie à 10 ans ;
- **Le faciès sahélien des savanes sèches et des steppes** : paludisme instable avec transmission saisonnière courte < 6 mois (par exemple : août à novembre au Mali), prémunition plus longue à établir liée à la régularité de la transmission ;
- **Le faciès austral des plateaux du sud de l'Afrique** : paludisme instable à transmission saisonnière, immunité apparemment peu solide, risque d'épidémies ;
- **Le faciès montagnoux (entre 1 000 et 1500 m)** : paludisme instable avec transmission limitée par la température (cap des 18 °C), peu ou pas d'immunité, épidémies violentes (exemple : Burundi), grandes variations interannuelles (température et pluies), problème du réchauffement climatique.

Les différentes catégories d'intensité de transmission ci-dessous en jouent un rôle important. Elles sont données à titre indicatif et fournissent un cadre adaptable grâce auquel chaque pays peut réaliser un exercice de stratification pour classifier les unités géographiques en fonction de la transmission locale du paludisme.

- Les zones de forte transmission sont caractérisées par une incidence parasitaire annuelle d'environ 450 cas pour 1000 habitants et une prévalence à *P. falciparum*/*P. vivax*  $\geq 35\%$ .
  - Les zones de transmission modérée présentent une incidence parasitaire annuelle de 250 à 450 cas pour 1000 habitants et une prévalence parasitaire à *P. falciparum*/*P. vivax* entre 10 et 35%.
  - Les zones de faible transmission ont une incidence parasitaire annuelle de 100 à 250 cas pour 1000 habitants et une prévalence parasitaire à *P. falciparum*/*P. vivax* comprise entre 1% et 10%.
- Il convient de noter que l'incidence des cas ou des infections est une mesure plus utile dans les unités géographiques où la prévalence est faible et donc difficile à évaluer avec précision.

- Les zones de très faible transmission sont associées à une incidence parasitaire annuelle < 100 cas pour 1000 habitants et à une prévalence parasitaire à *P. falciparum*/*P. vivax* > 0, mais < 1%.

#### 1.2.2.9. Facteurs favorisant l'aggravation du paludisme [36,43–45]

- **Liés au parasite :** le paludisme grave est imputable aux *P. falciparum*, *P. vivax* et *P. knowlesii*, et à une hyperparasitémie.
- **Liés à l'hôte**
  - Les sujets atteints d'hémoglobinopathies (formes SS, SC, beta thalassémie) ;
  - Toute personne exposée, surtout en l'absence d'expositions répétées antérieures, mais plus particulièrement les femmes enceintes, les âges extrêmes (0 à 5 ans et 65 ans et plus), les patients infectés par le VIH ou aspléniques.

#### 1.2.2.10. Cycle évolutif du parasite

Le cycle du *Plasmodium* implique deux hôtes différents (intermédiaire = l'homme et définitif = l'*Anopheles*) et se compose de trois phases de multiplication du parasite : une phase sexuée appelée **sporogonie** chez l'*Anopheles* et deux phases asexuées, appelées **schizogonie intra-hépatique** puis **schizogonie intra-érythrocytaire** chez l'homme [45,47–53].

- **Chez l'*Anopheles***

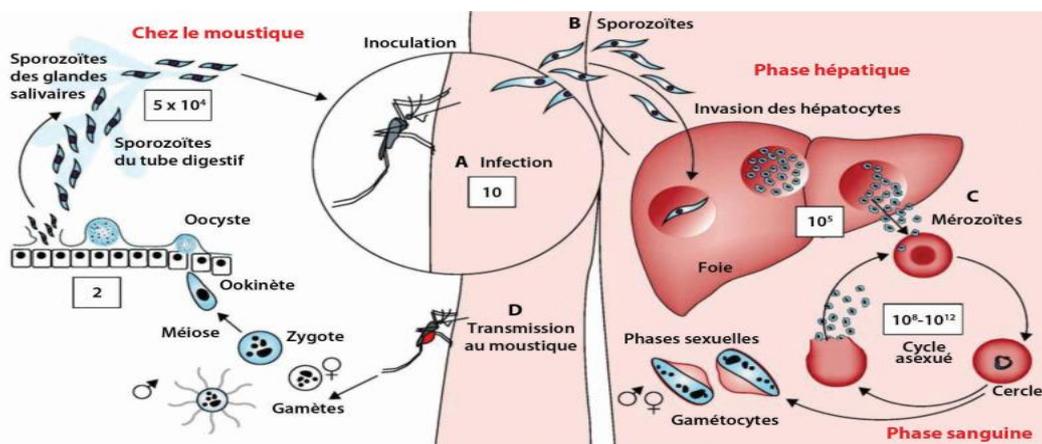
Les gamétocytes ingérés par le moustique lors de la piqûre d'un sujet infecté se transforment (15 minutes après) en gamètes mâles et femelles qui fusionnent en un œuf libre, mobile, dénommé **ookinète**. Cet ookinète quitte la lumière du tube digestif, se fixe ensuite à la paroi externe de l'estomac et se transforme en **oocyste**. Les cellules parasitaires se multiplient à l'intérieur de cet oocyste, produisant des centaines de sporozoïtes (formes infectantes) qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique pour être inoculées avec la salive du moustique lors de la piqûre d'un hôte vertébré. Ce cycle dit **sporogonique** dure chez l'insecte de 12 à 30 jours pour *P. falciparum*, suivant la température (à 28 °C, la durée de la sporogonie est de 9 à 10 jours). Lorsque la température est inférieure à 18°C, *P. falciparum* n'est généralement plus transmis. Pour *P. vivax*, le cycle est plus court soit 8 à 30 jours suivant la température (à 28° C, le cycle est de 8 à 10 jours). Il est long pour *P. malariae* et *P. ovale* (à 28° C, le cycle est de 12 à 14 jours pour *P. ovale* et 14 à 16 jours pour *P. malariae*). *P. vivax* et *P. malariae* ne sont plus transmis à une température inférieure à 15° C [45,48–51,53].

- **Chez l'hôte intermédiaire (homme)**

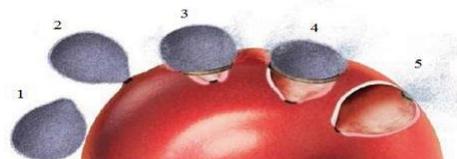
**La phase hépatique ou schizogonie hépatique ou pré-érythrocytaire :** lors d'une piqûre infestante, les sporozoïtes inoculés par l'*Anopheles* atteignent le foie en 45 minutes environ, via la peau, la lymphe et le sang, où ils pénètrent dans les hépatocytes. Là, le parasite mononucléé prend le nom de trophozoïte. Lors de la schizogonie, le noyau du parasite amplifie son ADN et

se divise de façon binaire, alors que son cytoplasme ne se divise pas. Ils évoluent ainsi en schizontes pré-érythrocytaires (formes multinucléées) qui, après 7 à 15 jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes uninucléés de première génération dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes). Dans le foie, le *P. falciparum* se reproduit une seule fois et plusieurs fois pour les espèces *P. ovale* et *P. vivax*. Pour ces 2 espèces, certains sporozoïtes vont persister dans les hépatocytes sous forme dormante, les hypnozoïtes, responsables des reviviscences tardives de la maladie liées à ces 2 espèces. Cette phase asymptomatique dure en moyenne 8 jours pour *P. vivax*, 6 jours pour *P. falciparum*, 13 jours pour *P. malariae* et 9 jours pour *P. ovale* [36,45,47,53].

**La phase sanguine ou schizogonie intra-érythrocytaire** : dans le sang les mérozoïtes pénètrent rapidement dans les érythrocytes en cinq étapes (figure 4), où ils deviennent matures pour donner des trophozoïtes puis schizontes en 24 à 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 4 à 32 nouveaux mérozoïtes, qui à leur tour infectent des globules rouges. Cette phase est symptomatique (hyper parasitémie fébrile : c'est l'accès palustre). Au cours du cycle sanguin, certains parasites se différencient, une semaine environ, en formes sexuées, les gamétocytes mâles et femelles [45,47,53].



**Figure 3** : Cycle de multiplication du *Plasmodium* [53]



**Figure 4** : Schématisation de l'invasion d'un globule rouge par un mérozoïte [47]  
Le contact initial entre le parasite et le globule rouge se fait de manière aléatoire (étape 1) ; Le parasite se réoriente ensuite pour pouvoir former la jonction entre l'extrémité apicale et la membrane du globule rouge (étape 2) ; Le processus d'internalisation commence alors par la formation d'une jonction autour du parasite (étape 3 et 4) et se termine par la formation d'une vacuole parasitaire (étape 5).

### 1.2.2.11. Physiopathologie [42,54]

Malgré de nombreux travaux récents fondamentaux et expérimentaux, la physiopathologie du paludisme n'est pas encore parfaitement élucidée. Ce qui explique son caractère complexe et plurifactoriel. Les études ont dans la majorité des cas porté sur le paludisme à *P. falciparum*.

- **La séquestration des hématies parasitées**

La séquestration peut schématiquement se décomposer en 3 mécanismes : la cytoadhérence, la formation de rosettes et l'autoagglutination.

- **La cytoadhérence** : est le mécanisme prépondérant et correspond à l'adhérence des hématies parasitées (HP) aux cellules endothéliales. La cytoadhérence a lieu principalement dans les capillaires de la microcirculation profonde. Elle se fait au niveau des protubérances électrodenses (*knobs*) situées à la surface de la membrane des HP, en regard de la zone de contact avec la cellule endothéliale. Elle implique de multiples interactions entre les ligands de l'hématie et les ligands de l'endothélium. Les principaux ligands de la paroi des HP sont *P. falciparum Erythrocyte Membrane Proteine-1, 2 et 3 (PfEMP-1, 2 et 3)* et *P. falciparum Histidine Rich Protein-1 et 2 (PfHRP-1 et 2)*. Les protéines *PfHRP-1, PfEMP-2, PfEMP-3* ne sont pas exprimées à la surface de l'HP, mais localisées à la face interne de sa membrane, où elles interagissent entre elles et avec les protéines du squelette membranaire. En revanche, *PfEMP-1* est exprimée en surface et semble être la plus importante. Parmi les autres ligands d'origine parasitaire, on retrouve également le *Repetitive Interspersed Family (RIFINS)* et le *Cytoadherence Linked Asexual Gene (CLAG)*. Le principal ligand de l'HP, d'origine érythrocytaire et non parasitaire est une glycoprotéine de surface, la bande 3 qui, modifiée par le parasite, aurait un rôle dans la séquestration. Les principaux ligands de la surface endothéliale font partie de la superfamille des immunoglobulines (ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1), des glycoprotéines (CD-36, sélectine E, thrombospondine, sélectine P) ou des glycosaminoglycanes comme la chondroïtine sulfate A (CSA). L'intensité de la séquestration est au moins en partie corrélée avec la gravité du paludisme.
- **La formation de rosettes** : la capacité des HP à lier des hématies non parasitées conduit à la formation de rosettes (*rosetting*).
- **L'autoagglutination** : correspond à l'adhérence entre plusieurs HP, phénomène secondaire et probablement favorisé par les plaquettes.
- **Conséquences** : les amas d'hématies, parasitées ou non, par cytoadhérence, *rosetting* et autoagglutination, réduisent le flux sanguin au niveau des micro vaisseaux profonds, principalement cérébraux (figure 5). Ce phénomène d'altération du flux est aggravé par la réduction de la déformabilité des H. Même si les nécroses tissulaires sont rares, et que les

signes, notamment neurologiques, peuvent être réversibles, l'hypoxémie et la perfusion tissulaire inadéquates, aggravées par l'anémie et l'hypoglycémie, sont responsables des lésions cérébrales et d'autres viscères.

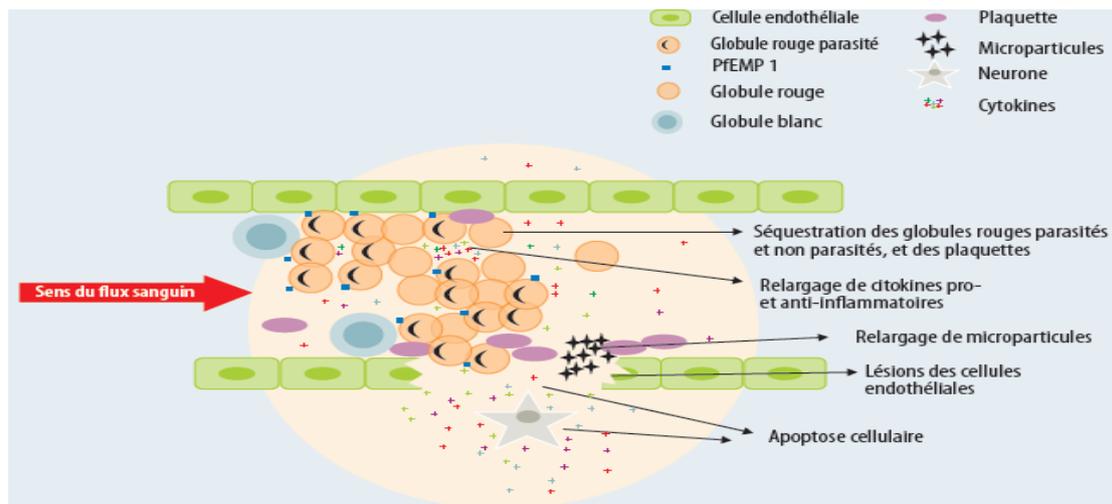
- **La réponse immunitaire**

- **La réponse cellulaire immunitaire** : l'infection par *P. falciparum* stimule la réponse immunitaire de l'hôte. Ces réponses mettent en jeu le système immunitaire inné aussi bien que le système adaptatif. L'immunité innée se mobilise dès les premières heures de l'infection, et l'immunité adaptative est opérationnelle dans les 10 jours suivants. Les neutrophiles, les monocytes et les cellules NK (*Natural Killer*) semblent jouer un rôle prépondérant dans l'immunité innée observée au cours de la phase précoce du paludisme. Le taux des cellules NK augmente tant qu'elles sont capables de détruire les globules rouges parasités par *P. falciparum*. Elles sont aussi de puissantes productrices de cytokines telles que l'IFN $\gamma$ . Les cytokines libérées lors de l'activation endothéliale peuvent recruter les monocytes et activer les neutrophiles (figure 5). Les monocytes recrutés peuvent ensuite se différencier en macrophages, qui se mobilisent dans les micro vaisseaux. Les macrophages peuvent aussi être activés directement par le GPI, comme pourrait le faire une endotoxine bactérienne. Ce processus est accru par l'IFN $\gamma$ . Les macrophages activés produisent plus de chémokines, ce qui amplifie l'infiltration cellulaire, la séquestration des HP et le relargage de microparticules. C'est seulement après plusieurs cycles que les lymphocytes T entrent en jeu, libérant à leur tour des cytokines et des chémokines responsables de lésions.

- **Les cytokines** : la réponse immunitaire aux agents infectieux est principalement initiée par l'interaction des *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMP) avec les récepteurs exprimés par les cellules de l'hôte. Beaucoup d'études impliquent la principale toxine de *P. falciparum*, le glycosylphosphatidylinositol (GPI), en tant que PAMP du parasite. Le GPI purifié induit l'expression de nombreux gènes impliqués dans la pathogénèse du paludisme, par exemple les gènes qui codent pour les cytokines proinflammatoires, comme le *Tumor Necrosis Factor* (TNF), l'interleukine 1 (IL-1) et différentes molécules d'adhésion qui sont exprimées à la surface de l'endothélium. Ce dernier mécanisme illustre bien la synergie entre réaction humorale et cytoadhérence. Le rôle des cytokines dans la pathogénie n'est pas connu avec précision. La sécrétion de TNF serait secondaire à la rupture paroxystique des schizontes qui libèrent les mérozoïtes ; il augmente l'expression d'ICAM-1 à la surface des cellules endothéliales, favorisant ainsi la cytoadhésion des HP. Il en résulte alors une réaction inflammatoire adaptée (paludisme simple) ou inadaptée (paludisme grave).

- **Rôle des plaquettes et des microparticules**

- **Les plaquettes** : le rôle des plaquettes au cours du paludisme grave fait l'objet de plus en plus de publications (figure 5). Il y a de nombreuses voies possibles par lesquelles les plaquettes pourraient affecter la fonction et la viabilité des cellules endothéliales et promouvoir l'adhésion des leucocytes. Les plaquettes, avec d'autres types de cellules, peuvent moduler l'expression des molécules d'adhésion (ICAM-1) et la production de cytokines comme l'IL-6 par les cellules endothéliales via le relargage d'IL-1. Ainsi, elles peuvent améliorer l'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales et augmenter la susceptibilité des cellules endothéliales au TNF. Ces mécanismes peuvent participer à la séquestration et favoriser les hémorragies constatées au cours du neuropaludisme. Ensuite, les microparticules dérivées des plaquettes modulent le métabolisme endothélial et augmentent l'adhérence entre les plaquettes, les leucocytes et les cellules endothéliales par une régulation positive de l'expression des molécules d'adhésion et des intégrines comme ICAM-1 et le récepteur aux macrophages 1. Les plaquettes peuvent aussi altérer les cellules endothéliales en potentialisant la production de cytokines par les leucocytes. Elles sont également capables de moduler l'interaction avec les HP par le biais de leur antigène de surface CD-36 et de participer ainsi à l'occlusion des capillaires. Enfin, les plaquettes jouent le rôle d'intermédiaire dans l'agglutination des HP.
- **Les microparticules** : elles jouent un rôle important dans le développement du neuropaludisme (figure 5). Ce sont des vésicules microscopiques (de 0,2 à 1 µm) dérivées des membranes cellulaires de différentes cellules, extériorisées durant un phénomène physiologique connu sous le nom de "vésiculation".



**Figure 5** : mécanismes du paludisme grave à *P. falciparum* au niveau des capillaires cérébraux [54]

- **Rôle de la rate dans la physiopathologie du paludisme**

La grande fréquence de la splénomégalie en zone d'endémie palustre, la survenue de ruptures spléniques pathologiques au cours ou au décours immédiat d'accès palustres et, surtout, la gravité plus fréquente et plus marquée des premiers accès chez les patients splénectomisés illustrent le rôle central de la rate dans la physiopathologie du paludisme.

Les stades pathogènes de *P. falciparum* se développent dans les globules rouges et en modifient les propriétés. Lors de leur passage par la rate, les globules rouges entrent en contact étroit avec les macrophages de la pulpe rouge et sont alors phagocytés si leur surface est altérée ou opsonisée. Les globules rouges franchissant cette première étape, traversent ensuite une structure micro anatomique spécifique (la paroi sinusale) qui contrôle leurs propriétés mécaniques et retient ceux qui sont insuffisamment déformables. Il survient alors une rétention splénique d'une partie des globules rouges parasités par *P. falciparum*, tant au stade asexué responsable des symptômes du paludisme qu'au stade sexué impliqué dans la transmission (gamétocytes). Ce processus inné réduirait la biomasse susceptible de cytoadhérer quelques heures plus tard dans les capillaires des organes cibles (cerveau, rein) et capable de poursuivre la multiplication. L'âge de l'hôte a, indépendamment du niveau d'endémie, une influence sur la gravité des premiers accès. Il est possible que l'intensité variable de cette rétention splénique détermine en partie l'évolution ou bien vers l'anémie palustre grave du nourrisson (rétention forte, évolution subaiguë, charge parasitaire moyenne), ou bien vers le neuropaludisme du jeune enfant (faible rétention, évolution rapide, forte charge parasitaire). La rétention mécanique est très probablement un déterminant important de la circulation des gamétocytes et donc de la transmission.

L'hépto-splénomégalie témoigne l'hyperactivité du système histio-monocytaire (cellule de Küpffer pour le foie, formations lymphoïdes et histiocytes pour la rate).

#### **1.2.2.12. Immunité contre le paludisme : notion de prémunition**

L'immunité contre le paludisme est complexe. Le paludisme stimule l'immunité innée et l'immunité adaptative (CD4 et CD8). C'est un état d'immunité relative ou prémunition : équilibre hôte-parasite acquis après plusieurs années d'exposition si la transmission est constante, acquis progressivement en 5 à 10 ans au prix d'une mortalité infantile élevée. C'est une immunité labile, qui disparaît en 12 à 24 mois chez le sujet immun en l'absence de répétition de l'exposition, chez la femme enceinte au 2ème et 3ème trimestre de la grossesse et chez le splénectomisé [36,41].

L'acquisition lente et progressive de la prémunition est couplée avec l'acquisition d'anticorps protecteurs dont la spécificité reste inconnue. Ceci permet cependant de comprendre la fréquence du paludisme chez les femmes enceintes primipares car au niveau du placenta, les

GR parasités vont exprimer un nouveau variant antigénique PfEMP1, lequel étant inconnu du système immunitaire, l'immunité préexistante devient inopérante. Ce variant antigénique entraîne la sécrétion d'IgG spécifiques à la grossesse, anticorps apparaissant après 20 semaines d'aménorrhée chez les primipares et réapparaissant plus tôt chez les multipares, pour ensuite diminuer dans le post-partum [41].

Des facteurs génétiques confèrent une résistance, en particulier des facteurs de résistance érythrocytaires : modifications de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine (HbS, HbC, HbE), modifications des taux de synthèse des chaînes de globine (thalassémies), modifications d'un enzyme érythrocytaire essentiel (G6PD), modifications des caractères de la membrane et du cytosquelette des érythrocytes (groupe sanguin Duffy, ovalocytose héréditaire) [41].

### **1.2.2.13. Diagnostic**

#### **1.2.2.13.1. Diagnostic positif**

##### **☛ Diagnostic clinique [13,36]**

##### **→ Incubation**

La durée d'incubation entre la piqûre d'anophèle et les premiers signes cliniques dépend de l'espèce en cause : minimum 7 jours et généralement inférieur à 2 mois pour *P. falciparum* (pas de reviviscence possible), 15 jours à 10 mois pour *P. vivax* (reviviscence possible pendant 3 à 4 ans à partir d'hypnozoïtes hépatiques), 15 jours à plusieurs mois pour *P. ovale* (reviviscence possible pendant 5 ans à partir d'hypnozoïtes hépatiques), 18 à 40 jours pour *P. malariae* (pas d'hypnozoïtes mais longévité du parasite jusqu'à 20 ans avec recrudescences possibles), 9 à 12 jours pour *P. knowlesii*.

L'incubation moyenne après exposition à du sang parasité (AES, transfusion sanguine) est de  $11,6 \pm 3,4$  jours (extrêmes 4 et 17 jours) pour *P. falciparum*.

##### **→ Phase d'invasion**

Les manifestations cliniques du paludisme sont diverses dans leur expression et leur gravité et dépendent à la fois de l'espèce plasmodiale et de son hôte.

Il survient pratiquement toujours lors de la primo-invasion durant 5 à 10 jours, la fièvre (en plateau, ou avec de grandes oscillations irrégulières et plusieurs pics par jour, pouvant atteindre 39 – 41°C) tierce (J1, J3, J5) pour les *P. falciparum*, *P. ovale* et *P. vivax*, ou quarte (J1, J4, J7) pour le *P. malariae*, toutes les 24h pour le *P. knowlesii* ; généralement faite d'un stade de frissons (température à 39°C, baisse de la pression artérielle, dure une heure environ), d'un stade de chaleurs (température à 40 – 41°C, dure 3 à 4 heures) et d'un stade de sueurs (hypothermie, sueurs abondantes, la pression artérielle remonte, dure 2 à 4 heures) ; les

céphalées, les myalgies, les douleurs abdominales avec diarrhées (le plus souvent chez les enfants et nourrissons), nausées ou vomissements, l'oligurie.

L'examen physique est peu contributif à cette phase.

→ **Phase d'état**

L'installation est brutale (chez l'enfant) et généralement progressive (chez l'adulte). La fièvre intermittente (tierce ou quarte) ou quasi permanente est présente, mais son absence ne doit cependant pas faire récuser le diagnostic.

L'examen physique peut retrouver une hépatomégalie, de même que la splénomégalie, surtout dans certaines formes (accès de reviviscence ou paludisme viscéral évolutif). Les signes de gravité (troubles neurologiques, détresse respiratoire, œdème aigu pulmonaire de type lésionnel, défaillance circulatoire ou choc, syndrome hémorragique, hypoglycémie, insuffisance rénale, l'ictère, l'anémie, l'hémoglobinurie) peuvent être présents.

Il s'agit d'un syndrome de défaillance poly viscérale tel qu'il est décrit au cours des états infectieux sévères.

☞ **Diagnostic para clinique**

→ **Aspécifique**

- ✓ **D'intérêt diagnostique** : la thrombopénie, l'absence d'hyperleucocytose, une hémoglobine « limite » ou basse à l'hémoграмme ; une hyperbilirubinémie, stigmate d'une hémolyse, des ALAT augmentées (< 2 N) [36,41].
- ✓ **D'intérêt pronostique** : la thrombopénie, l'acidose, altération de la fonction rénale, l'hypoglycémie (critères de gravité) [36,41].

→ **Spécifique**

✓ **Diagnostic direct**

- **Les techniques microscopiques conventionnelles, frottis mince (FM), goutte épaisse (GE)** [13,36,41,55–59]

Elles demeurent la référence (Gold Standard) et nécessitent une méthodologie simple, mais précise et rigoureuse avec un long apprentissage. La sensibilité est corrélée au temps d'observation (pour un frottis : lecture d'au moins 100 champs, en pratique 20 minutes).

- **Le FM** : permet l'étude morphologique des hématozoaires et le diagnostic différentiel entre les espèces plasmodiales (il reste toujours un défi même pour un lecteur averti).
- **La GE** : examen de référence de l'OMS, est largement utilisée pour le diagnostic de routine. Sa sensibilité (seuil de détection d'hématies parasitées/μL) est de 20 hématies parasitées/μL, 10 à 20 fois plus élevée que celle du frottis mince (100 à 200). Elle quantifie la parasitémie, et l'hyper parasitémie, lorsqu'elle est supérieure ou égale à 4% chez un sujet non immun,

est l'un des indicateurs de la gravité de l'accès palustre. Le problème du diagnostic d'espèce se pose rarement et l'incertitude est le plus souvent sans conséquence sur la conduite thérapeutique. Malgré sa sensibilité, le faux négatif est possible dans les formes pauci parasitaires, particulièrement chez les voyageurs sous chimioprophylaxie et éventuellement dans certains cas d'infection par *P. falciparum*, où les parasites sont séquestrés dans les capillaires des organes profonds.

- **La technique microscopique par fluorescence** : la coloration fluorescente des acides nucléiques par l'acridine orange : le malaria-test QBC (*quantitative buffy-coat*). Elle a une sensibilité de 5 hématies parasitées/ $\mu$ L, et serait comparable à celle de la GE pour des infections supérieures à 100 parasites/ $\mu$ L. Elle varie de 41% à 93% pour des parasitemies inférieures à 100 parasites/ $\mu$ L [60]. La spécificité pour *P. falciparum* est élevée (93-98%) mais chute à environ 50% pour les infections causées par les autres espèces et la concordance avec la goutte épaisse de 95 % [61]. Cette méthode ne permet pas de porter un diagnostic d'espèces ni une densité parasitaire.
- **La détection des antigènes du paludisme par immunochromatographie : les tests de diagnostic rapide (TDR)**

Plusieurs TDR par immunochromatographie sont disponibles et classés en fonction du nombre d'antigènes détectés. Certaines mettent en évidence l'HRP2 (*Histidin Rich Protein 2*) spécifique du *P. falciparum* dont la sensibilité est de 95% ; d'autres permettent la mise en évidence de la pLDH (*Plasmodium lactate deshydrogenase*) Pf pour *P. falciparum*, Pv pour *P. vivax*, dont la sensibilité varie entre 76 et 100% ; Pan-LDH commune aux quatre espèces plasmodiales [41]. Leur positivité permet une prise en charge adéquate et rapide des patients. En revanche, leur négativité ne doit pas écarter le diagnostic [62].

Les limites des tests antigéniques rapides sont :

- Les faux négatifs sont dus à une faible parasitemie de l'ordre de 100 parasites par  $\mu$ L, soit 0,002 % d'hématies infectées. Or, il est fréquent de mettre en évidence en pathologie d'importation ou chez le voyageur non immun en zone d'endémie sous chimioprophylaxie non ou mal adaptée des parasitemies très faibles.
- Les faux positifs, moins bien connus, sont dus à une lecture trop tardive après le dépôt des réactifs, à la présence d'auto anticorps ou de facteur rhumatoïde à des taux élevés [63]. Les tests utilisant HRP2 peuvent rester positifs 2 à 3 semaines après un paludisme traité, et par conséquent ce test ne pourra pas être utilisé pour le diagnostic d'une rechute après traitement [36,41].

- Un fait nouveau : des niveaux croissants de suppression de l'HRP2 menacent la capacité à dépister et à traiter de manière appropriée les personnes infectées par *P. falciparum*. Le gène HRP2 manquant permet au parasite d'échapper au dépistage par un TDR spécifique de *P. falciparum*, causant de faux résultats de TDR négatifs [64].
- **La mise en évidence des antigènes parasitaires** : technique ELISA (pLDH, HRP2) [41].
- **La technique de biologie moléculaire** : la PCR permet la détection de parasitémies très faibles (intérêt : voyageurs sous chimioprophylaxie) et un lien étiologique dans le paludisme transfusionnel). C'est la technique la plus sensible qui permet de détecter de très faibles parasitémies de l'ordre de 0.3 parasite/ $\mu$ l de sang avec une possibilité de quantification de l'ADN plasmodial en utilisant la PCR quantitative [65,66]. La PCR a également une excellente valeur prédictive négative avec une spécificité absolue si elle est réalisée dans de bonnes conditions [65], sa sensibilité est de 100 %, la spécificité de 75 %, la valeur prédictive positive de 77 %, la valeur prédictive négative de 100 % et la concordance avec la goutte épaisse de 86 % [61]. Malgré sa sensibilité et sa spécificité, elle est incompatible avec le diagnostic d'urgence [36,41].
- **Le test Illumigene Malaria** : nouveau test pour la détection directe de *P. falciparum*, il s'appuie sur la technique moléculaire LAMP innovante (détection d'ADN par *Loop-Mediated Amplification*). Le résultat est obtenu en une heure. Ce test ne pourra pas être utilisé pour le diagnostic d'une rechute après traitement [36,41].
- ✓ **Diagnostic indirect**
  - **La détection des anticorps** : dans le sérum ou le plasma par technique ELISA, elle n'a pas de place pour le diagnostic des accès palustres sur le terrain car elle ne permet pas de différencier une infection palustre en cours d'un paludisme antérieur. les Ac peuvent persister 2 à 3 ans après l'infection [41,67]. Elle permet un diagnostic rétrospectif du paludisme chez un sujet non immun. Elle a néanmoins trois indications : étude d'une fièvre prolongée inexplicée hors zone d'endémie, dépistage chez les donneurs de sang, études épidémiologiques [41,67].
  - **Confirmation diagnostique**

Le diagnostic de paludisme devrait associer une technique sensible (goutte épaisse, QBC ou technique de biologie moléculaire à réponse rapide) à un frottis mince [36].

En pratique, l'association frottis mince et test de diagnostic rapide est une alternative si cet algorithme de base ne peut être mis en œuvre [36].

Il faut répéter les tests 12 à 24h plus tard en cas de suspicion clinique et de résultats initiaux négatifs ou douteux [36].

### ☞ Evolution

La guérison du paludisme simple est obtenue dans les 72 heures suivant le traitement bien conduit, en dehors de toute résistance [45]. L'évolution de la maladie peut être fatale à court terme en cas de paludisme à *P. falciparum*, en passant par une défaillance multiviscérale, si un traitement n'est pas instauré précocement [36,45].

### ☞ Formes cliniques

#### • L'accès palustres simples

- **Chez les sujets non immuns** : l'incubation est classiquement de 11 jours (entre 7 et 14 jours), mais peut être longue chez le sujet sous chimioprophylaxie inadéquate (parfois supérieur à un an) ; caractérisé par la fièvre > 39 °C, les frissons, les sueurs, les céphalées, les myalgies, un malaise général, l'anorexie ; ou il peut s'agir d'un tableau trompeur : fièvre modérée (syndrome grippal), cytopénie isolée chez des sujets suivant une chimioprophylaxie incorrecte [41].
- **Chez les sujets immuns** : le portage d'infections plasmodiales asymptomatiques est fréquent dans les zones où la transmission est pérenne [41].
- **Les accès intermittents** : caractérisé par les frissons, la chaleur et les sueurs, sous mode répété tous les deux jours (fièvre tierce maligne à *P. falciparum* ou bénigne à *P. vivax*, *P. ovale*), ou tous les trois jours (fièvre quarte bénigne à *P. malariae*). Ils s'accompagnent d'une splénomégalie, témoin de la prémunition, dont sa présence et son degré chez les enfants de moins de 10 ans constituent un des marqueurs du niveau d'endémie palustre (indice splénique) [41].

#### • Les accès palustres graves

Imputable aux *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax* et *Plasmodium knowlesii*.

Caractérisés par des critères de gravité actualisés par l'OMS en 2015 [31].

### Troubles de la conscience

- *Score de Glasgow modifié < 11 chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans.*
- *Score de Blantyre < 3 chez le petit enfant.*

### Convulsions répétées

- *Plus de deux épisodes par 24h, malgré la correction de l'hyperthermie.*

### Prostration

- *Extrême faiblesse empêchant le patient de rester assis, debout, ou de marcher sans assistance.*
- *Chez l'enfant : Impossibilité de tenir assis pour un enfant en âge de le faire.*
- *Chez le petit enfant : Impossibilité de boire pour un enfant trop jeune pour tenir assis.*

### **Ictère**

- *Clinique, ou biologique avec bilirubine > 50 µmol/l.*

### **Hémoglobinurie macroscopique**

- *Urines rouge foncé ou noires ; Hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette.*

### **Hypoglycémie**

- *Glycémie < 2,2 mmol/l (0,4 g/l).*

### **Œdème aigu pulmonaire**

- *De type lésionnel et Confirmé radiologiquement.*
- *Désaturation < 92%, hyperventilation > 30/mn.*
- *Crépitants en marée montante à l'auscultation.*

### **Acidose métabolique**

- *pH < 7,35 ; Déficit en base > 8 mEq/l ; Bicarbonates < 15 mmol/l.*
- *Détresse respiratoire (respiration Kussmaul).*

### **Hyperlactatémie**

- *Lactates ≥ 5mmol/l.*

### **Anémie sévère**

- *Enfant de moins de 12 ans : hémoglobine ≤ 5 g/l ou hématocrite ≤ 15%.*
- *Adulte et grand enfant : hémoglobine ≤ 7 g/l ou hématocrite ≤ 20%.*

### **Hémorragies**

- *Hémathémèse ou méléna.*
- *Saignements répétés ou prolongés du nez, des points de ponctions...*

### **Collapsus circulatoire**

- *Temps de recoloration > 3 secondes.*
- *PAs < 80 mmHg chez l'adulte ou < 60 mmHg chez l'enfant (moins de 5 ans).*
- *Utilisation de drogues vasoactives.*

### **Insuffisance rénale**

- *Créatininémie > 265 µmol/l ; Urée sanguine > 20 mmol/l.*
- *Diurèse < 400 ml/24h chez l'adulte, < 12 ml/kg/24h chez l'enfant.*

## Hyperparasitémie

- Parasitémie > 4% chez le sujet non immun (définition française).
- Parasitémie > 10% (définition OMS).
- Selon le contexte (pays, sujet immun ou non), l'hyperparasitémie est définie de 4% à 20%.
- **Les formes graves à *P. vivax* [41]**
  - Les symptômes sont classiques : frissons ; fièvre, malaise, céphalées, myalgies comme pour les autres espèces, mais la fièvre est souvent plus élevée qu'avec *P. falciparum*.
  - L'évolution de l'infection par *P. vivax* peut durer plusieurs années entraînant une hypoprotidémie, des œdèmes et une perte pondérale importante. Une évolution mortelle est possible par anémie sévère, troubles respiratoires, malnutrition, voire coma. Chez la femme enceinte, le *P. vivax* est une cause fréquente d'anémie et de réduction du poids de naissance.
- **Accès pernicleux palustre ou neuropaludisme ou paludisme cérébral [41]**
  - Température : 39 °C jusqu'à 42 °C ;
  - Coma calme avec hypotonie et aréflexie. Chez l'adulte ; coma hypotonique (Score de Glasgow < 9) sans convulsion ni signe focal. Chez l'enfant : convulsions > 2 / 24 h ;
  - Absence de signes méningés, mais ponction lombaire obligatoire ;
  - Parfois, manifestations psychiatriques au début ;
  - Anémie ± autres critères de gravité.
- **Les néphropathies du paludisme : la néphrite quartane [41]**

Néphropathie glomérulaire chronique de l'enfant avec syndrome néphrotique impur due à *P. malariae*, liée à une glomérulopathie par dépôts de complexes immuns et les néphropathies aiguës glomérulaires et/ou tubulaires du paludisme grave à *P. falciparum*, souvent chez l'adulte.
- **Paludisme viscéral évolutif (PVE) [41]**
  - Il s'agit d'une infections palustres répétées, touchant les enfants de 2 à 5 ans non encore prémunis vivant en zones d'endémie, expatriés dans des zones où existent des souches chloroquinorésistantes, et dû au *Plasmodium*, surtout le *P. falciparum*.
  - Il est caractérisé d'anémie, de cytopénie, de fièvre modérée et intermittente, de splénomégalie constante et modérée, une recherche d'hématozoaires positive par intermittence avec parasitémie faible, la sérologie antipalustre révélant un titre des anticorps très élevés (IgG), et une réponse au traitement assez rapide.
- **Fièvre bilieuse hémoglobinurique (FBH) [41]**

Bien connue avant 1950, en rapport avec les prises de quinine dans une zone d'endémie à *P. falciparum*. La FBH associe :

- Fièvre élevée + hémoglobinurie macroscopique (urines couleur porto) due à une hémolyse intravasculaire aiguë ;
- Choc, anémie aiguë, insuffisance rénale aiguë (IRA) ;
- Pronostic sévère : mortalité de l'ordre de 20 %, morbidité élevée : 90 % des patients présentent une IRA nécessitant dans un cas sur deux une épuration extra-rénale ;
- Diagnostic différentiel avec l'hémolyse aiguë associée à une forte parasitémie au cours d'un paludisme grave et avec l'hémolyse médicamenteuse (amino-8-quinoléines, sulfamides et sulfones en cas de déficit en G6PD).

La FBH est une contre-indication absolue à l'emploi d'amino-alcools.

Le paludisme viscéral évolutif (PVE) et la FBH sont des formes sévères du paludisme à *P. falciparum*, mais restent classées en dehors des accès palustres graves.

- **Splénomégalie palustre hyper-immune (SPH) [41,67]**
  - Il s'agit de la forme chronique du paludisme avec le PVE et la néphropathie quartane.
  - Principales caractéristiques de la SPH : adultes vivant en zones d'endémie, splénomégalie volumineuse, absence de fièvre, recherche d'hématozoaires négative, sérologie antipalustre objectivant un titre très élevé d'anticorps (IgM), et réponse au traitement très lente (prescrire en premier les dérivés de l'artémisinine, puis relais par la chloroquine pendant 6 mois pour son action immunomodulatrice).
- **Paludisme de l'enfant (non encore prémuni en zone d'endémie) [41]**
  - Le paludisme de l'enfant apparaît après la disparition de la protection du nouveau-né par les Ac maternels et le remplacement progressif de l'HbF par l'HbA, après l'âge de 3 mois.
  - L'enfant acquiert une immunité labile et incomplète, au prix de nombreux accès palustres graves. Il faut insister d'emblée sur la nécessité d'un traitement rapide et efficace et sur le rôle protecteur d'une supplémentation en vitamine A.
- **Le paludisme congénital [41,68]**
  - Le paludisme congénital-maladie dû à l'infection transplacentaire du fœtus par le *Plasmodium* est rare.
  - Il apparaît après un délai variable de 5 à 60 jours et le signe clinique constant est la fièvre.
- **Paludisme de l'adulte [41]**
  - Par rapport au paludisme de l'enfant, l'hypoglycémie et l'anémie sont rares. Cependant on note la fréquence des tableaux polymorphes associant état de choc, insuffisance rénale, coagulopathie, hémoglobinurie et détresse respiratoire, l'atteinte neurologique étant alors au second plan.

- La mortalité est environ 20 %, avec des infections nosocomiales et décès par choc septique.
- **Paludisme de la femme enceinte** [36,41]
  - Le paludisme est beaucoup plus fréquent chez la femme enceinte, surtout chez la primipare, pendant le 3<sup>ème</sup> trimestre et à l'accouchement.
  - Chez la femme enceinte impaludée, risque accru de forme grave, d'avortement précoce, de souffrance fœtale, de prématurité, de mort fœtale et d'hypotrophie à la naissance.
  - D'autres complications sont notées : l'hypoglycémie sévère après début du traitement par la quinine (qui favorise la libération d'insuline), de l'œdème pulmonaire, de l'anémie.
- **Le paludisme transfusionnel** [36,41,69]
  - Le délai moyen d'incubation après une transfusion sanguine infestante est de  $11,6 \pm 3,4$  jours (extrêmes 4 et 17 jours) pour le *P. falciparum*.
  - Pour les autres espèces de *Plasmodium* pathogènes à l'homme, le paludisme transfusionnel survient 2 à 3 semaines après une transfusion infestante, d'où dans les pays développés, où le dépistage des donneurs de sang est systématique, le don de sang est exclu pendant 4 mois après le retour de zone d'endémie.
- **Le paludisme et l'infection par le VIH/Sida** [36,41]
  - L'infection par le VIH augmente l'incidence des accès palustres d'autant que l'immunodépression est profonde. L'existence d'une parasitémie est associée à une majoration transitoire de la charge virale, surtout lorsque le niveau de parasitémie est élevé. Ces patients sont alors victimes des formes graves du paludisme.
  - Ce qui renforce la recommandation sur l'amélioration de la sécurité transfusionnelle et des autres mesures prophylactiques, même en pays d'endémie palustre.
  - Le cotrimoxazole diminuait l'incidence des accès palustres et de la mortalité chez les patients infectés par le VIH.
- **Le paludisme d'importation** [41,70]
  - Les pays à l'origine des contaminations sont toujours majoritairement situés en Afrique subsaharienne (99,3%), et les patients infectés sont majoritairement d'origine africaine (75,6%). Le *P. falciparum* est responsable dans 85,1%.
  - La proportion des formes graves est actuellement en augmentation (183 sur 995, soit 18,4%) par rapport à 2019 (441 sur 2747, soit 16,1%), et la létalité est de 0,6% pour l'ensemble des cas. En raison des retards diagnostiques lié à l'impact de la pandémie de COVID-19 qui a d'ailleurs plusieurs symptômes identiques à ceux du paludisme.
- **Le syndrome neurologique post-paludisme (SNPP)** [41]

- Le SNPP est défini comme une encéphalopathie post-infectieuse survenant dans les deux mois qui suivent une infection par *P. falciparum* traitée et guérie.
- Les signes cliniques sont un syndrome confusionnel aigu, des crises d'épilepsie ou d'autres signes neurologiques ou psychiatriques. L'amélioration est spontanée, sans corticothérapie.

### 1.2.2.13.2. Diagnostic différentiel

Devant la fièvre chez un sujet venant d'un pays d'endémie palustre ou y vivant, ou chez un transfusé en zone impaludée, il faut évoquer au premier rang en urgence le paludisme jusqu'à preuve de contraire [41,45].

#### ➤ **Devant la fièvre dans un contexte endémique**

##### ☉ **Les infections parasitaires fébriles**

###### • **La babésiose** [41,71]

- **Arguments communs** : la fièvre, les céphalées, les myalgies, les arthralgies, l'asthénie physique.
- **Arguments différentiels** : la piqûre par un tique, l'isolement dans le sang du malade du *Babesia spp* par le frottis sanguin et la goutte épaisse, ou la PCR, sont en faveur de la babésiose.

###### • **La leishmaniose** [72,73]

- **Arguments communs** : la fièvre, l'hépto-splénomégalie et l'anémie normochrome et normocytaire.
- **Arguments différentiels** : la piqûre infectante par un phlébotome, le terrain d'infection par le VIH (taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>) ou une thérapeutique immunosuppressive, la fièvre au long cours ou une splénomégalie isolée non étiquetées, parfois des lésions cutanée, les adénopathies, l'anémie normochrome, normocytaire et arégénérative, l'isolement dans la moelle osseuse (MO), le sang ou le ganglion, du patient des leishmanies par l'examen direct des frottis de MO après coloration au May-Grünwald-Giemsa ou au Giemsa, sur culture, ou par PCR, sont en faveur de la leishmaniose.

###### • **La trypanosomiase africaine** [73–75]

- **Arguments communs** : la fièvre, les céphalées, la somnolence
- **Arguments différentiels** : la piqûre par la glossine ou mouche tsé-tsé, les adénopathies, l'amaigrissement, les trypanides (placards érythémateux), la présence du trypanome avec adénopathie satellite, et/ou une méningo-encéphalique (tardive), l'isolement du *Trypanosoma gambiens* dans le sang par le *Card Agglutination Test for Trypanosomosis* (CATT) ou le suc ganglionnaire par examen microscopique, ou le liquide cérébro-spinal

par *mini-Anion Exchange Centrifugation Technique* (mAECT) et le test de trypanolyse, sont en faveur de la trypanosomiase.

- **La filariose lymphatique** [73]

- **Arguments communs** : fièvre, céphalées.
- **Arguments différentiels** : l'insomnie, la lymphangite, l'adénite aiguë axillaire et/ou inguinale, plus tard des signes d'obstruction lymphatique, l'hyperéosinophilie sanguine et l'isolement des microfilaires dans le sang du patient par la goutte épaisse ou un frottis sanguin colorés au May Grunwald Giemsa, sont en faveur de la filariose lymphatique.

- ☞ **Les infections virales**

- **Les hépatites virales** [76–78]

- **Arguments communs** : la fièvre, la céphalée, les myalgies, les arthralgies, l'asthénie physique, l'anorexie, l'ictère.
- **Arguments différentiels** : l'urticaire (moins constant), la fièvre quasi permanente, et la détection des marqueurs viraux des hépatites dans le sang du malade sont en faveur d'une hépatite virale.

- **La COVID-19** [79–81]

- **Arguments communs** : la fièvre, les céphalées, les myalgies, les arthralgies, l'anorexie et l'asthénie physique.
- **Arguments différentiels** : la notion de contact avec un malade COVID-19, la fièvre quasi permanente, parfois les signes respiratoires avec un syndrome interstitiel (verre dépoli), et la positivité des tests Covid-19 chez le malade, sont en faveur de la COVID-19.

- **La primo-infection VIH** [82]

- **Arguments communs** : la fièvre, les céphalées, les myalgies, les arthralgies, l'anorexie et l'asthénie physique.
- **Arguments différentiels** : le syndrome mononucléosique, la dysphagie, l'amaigrissement, le rash, les adénopathies, les sueurs nocturnes, et la détection des marqueurs du VIH dans le sang du patient, sont en faveur de l'infection par le VIH.

- **La Grippe** [83]

- **Arguments communs** : la fièvre, les céphalées, les myalgies, les arthralgies, l'anorexie et l'asthénie physique.
- **Arguments différentiels** : la notion de contact avec un malade de grippe, les éternuements, la rhinite, la toux sèche, les maux de gorge, et l'isolement du virus en culture, la détection

d'antigènes par immunofluorescence ou tests immunoenzymatiques, ou de l'ARN par RT-PCR sur les sécrétions respiratoires du patient, sont en faveur de la grippe.

### ☞ Les infections bactériennes

- **La Rickettsiose** [84,85]

- **Arguments communs** : la fièvre dans un contexte tropical.
- **Arguments différentiels** : la notion de piqûre par un tique, les mites, les puces ou des poux, la fièvre permanente, les rashes cutanés, l'IgM+ (taux > à 1/32) et IgG ≥ à 1/128 ou identification du génome de *Rickettsia* par la PCR sur un écouvillon de l'escarre du malade, sont en faveur de la Rickettsiose.

- **La Brucellose** [86,87]

- **Arguments communs** : la fièvre, les arthromyalgies et les sueurs.
- **Arguments différentiels** : la consommation de produits laitiers non pasteurisés, la fièvre quasi permanente, le syndrome rachidien, la sérologie *Brucella* positive, et l'isolement du *Brucella* spp dans les hémocultures chez le patient, sont en faveur de brucellose.

- **Leptospirose** [88,89]

- **Arguments communs** : la fièvre dans un contexte tropical, les myalgies et l'ictère.
- **Arguments différentiels** : la notion de baignade à l'eau douce, l'atteinte conjonctivale, l'hémorragie, parfois uvéite, encéphalite, les arguments biologiques (thrombopénie, cholestase, rhabdomyolyse, élévation franche de la CRP), la sérologie *Leptospira* et la mise en évidence des spirochètes dans le sang, le liquide cébrospinal (LCS) ou l'urine du patient, sont en faveur de la leptospirose.

- **La borréliose de Lyme** [90,91]

- **Arguments communs** : la fièvre intermittente, les céphalées, les myalgies, arthralgies.
- **Arguments différentiels** : macule érythémateuse ovale et progressivement pluri centimétrique dans 48 à 72 h, survenant dans les 3 à 30 jours après au site de piqûre par un tique, les méningo-radiculites, l'acrodermatite chronique atrophiante, et l'isolement de *Borrelia sp* dans le sang du patient par la goutte épaisse et le frottis mince, sont en faveur de la borréliose.

### ➤ **Devant les critères de gravité du paludisme dans une zone tropicale**

### ☞ Les infections virales

- **La fièvre jaune** [92]

- **Arguments communs** : l'ictère fébrile, myalgies, arthralgies.

- **Arguments différentiels** : le contexte épidémique, la non-immunisation, la fièvre permanente, le « masque amaril » (le faciès vultueux, la rougeur du cou et du thorax, la langue rouge vif, la conjonctivite), parfois l'hémorragie, la sérologie amarile et l'isolement du génome viral par la PCR sur les sécrétions biologiques du malade, sont en faveur de la fièvre jaune.
- **La dengue** [93,94]
  - **Arguments communs** : la fièvre, les céphalées, les myalgies, les arthralgies, la nausée et l'état de choc.
  - **Arguments différentiels** : le contexte épidémique ou endémique, une éruption cutanée, le signe de Tourniqué (pétéchies), parfois les hémorragies, la sérologie dengue positive ou la détection du virus par amplification génique de l'ARN viral présent dans le sang des patients, sont en faveur de la dengue.
- ☛ **Autres pathologies**
  - **Les autres chocs septiques** [95,96]
    - **Arguments communs** : état de choc dans un contexte fébrile.
    - **Arguments différentiels** : la présence d'un foyer infectieux (parfois non retrouvé), la fièvre permanente ou l'hypothermie, une neutrophilie et l'isolement d'un germe aux hémocultures.
  - **Les autres causes d'OAP** [97,98]
    - **Arguments communs** : la dyspnée d'installation brutale.
    - **Arguments différentiels** : dyspnée en général cardiogénique (insuffisance cardiaque gauche), ou lésionnel et la goutte épaisse est négative.
  - **Les méningites** [99,100]
    - **Arguments communs** : les convulsions fébriles et l'altération de la conscience.
    - **Arguments différentiels** : fièvre permanente, les signes de Kernig et de Brudzinski et l'isolement d'une bactérie, d'un champignon ou d'un virus dans le liquide cérébro-spinal.
  - **Une hémolyse immuno-allergique** [101]
    - **Arguments communs** : la fièvre, l'anémie et l'ictère.
    - **Arguments différentiels** : la fièvre permanente, fièvre bilieuse hémoglobininurique avec test d'antiglobuline ou test de Coombs positif et goutte épaisse négative.

#### 1.2.2.14. Traitement

##### 1.2.2.14.1. Traitement curatif

- ☛ **Buts du traitement** [31,41,102]

- Eliminer dans le sang du malade tous les parasites plasmodiaux ;
- Corriger les troubles hydroélectrolytiques ;
- Éviter les échecs thérapeutiques ;
- Prévenir ou traiter les complications ;
- Guérir le malade et éviter les séquelles.
- ☛ **Moyens du traitement** [21,31,41,102]
- ✓ **Traitement étiologique (antipaludiques)**
  - **Schizonticides érythrocytaires**
    - **Amino-4-quinoléines** : chloroquine, amodiaquine, pipéraquline.
    - **Amino-alcools** : quinine, méfloquine, halofantrine, luméfantrine.
    - **Sesquiterpènes** : artémisinine et ses dérivés (dihydroartémisinine, artéméther, artésunate).
    - **Antimétabolites** : antifoliques (sulfadoxine, dapsonne), antifoliniques (proguanil, pyriméthamine), antibiotiques (cyclines, clindamycine), analogues de l'ubiquinone (atovaquone).
  - **Schizonticides intra hépatiques**
    - **Amino 8 quinoléines** : primaquine, tafenoquine.
    - **Antimétabolites** : proguanil, cyclines.
  - **Gamétocytocides**
    - **Amino 8 quinoléines** : primaquine, tafenoquine.
  - **Associations d'antipaludiques à effet synergique schizonticide**
    - **Anciennes associations** : quinine + tétracyclines (en zones de quininorésistance), sulfadoxine + pyriméthamine, méfloquine + sulfadoxine + pyriméthamine, chloroquine + proguanil.
    - **Nouvelles associations** : associations libres (artésunate + sulfadoxine/pyriméthamine, artésunate + amodiaquine, artésunate + méfloquine) ; associations fixes (atovaquone + proguanil et les CTA : artéméther + luméfantrine, artésunate + amodiaquine, artésunate + méfloquine, dihydroartémisinine + pipéraquline et artésunate + sulfadoxine-pyriméthamine).
  - **Les antipaludiques retenus par le PNLP sur la base des recommandations de l'OMS et des résultats de recherches effectuées au Mali**
    - **Les CTA** : artésunate + amodiaquine et artéméther + luméfantrine ;
    - **En monothérapie** : artésunate, artéméther et la quinine.
- ✓ **Traitement adjuvant** [31,41]
  - **Correction de l'anémie** : produits sanguins labiles ;

- **Correction du déficit hydroélectrolytique** : ringer lactate, sérum salé, électrolytes ;
- **Correction de l'hypoglycémie** : glucosé hypertonique (10%, 50%, ...), sérum glucosé 5% ;
- **Traitement symptomatique** : antipyrétique (paracétamol), anticonvulsivant (diazépam, phénobarbital), oxygénothérapie.

☞ **Indications du traitement** [36,41,102]

Il n'y a pas de traitement présomptif du paludisme. Le traitement n'est indiqué que lorsqu'il y a une preuve parasitologique et/ou le TDR positif pour le paludisme chez un sujet non traité pour paludisme dans les 15 premiers précédant le diagnostic, ou au-delà de 15 jours suivant le traitement d'un paludisme.

✓ **Traitement du paludisme simple à *Plasmodium falciparum***

- Les CTA sont indiquées en per os, en ambulatoire, pendant 3 jours (ou 6 jours dans les régions de résistance surtout au CTA). Lorsque la quinine est utilisée, la durée du traitement est de sept jours ;
- **En 1<sup>ère</sup> intention** : artéméther 20 mg + luméfántrine 120 mg comprimé en raison de 1 cp toutes les 12 heures (enfant de 05-14 kg ou 6 mois à 3ans) ; 2 cp toutes le 12 heures (patient de 15-24 kg ou 4 à 6 ans) ; 3 cp toutes les 12 heures (patient de 15-34 kg ou 4 à 10 ans) ou 4 cp toutes les 12 heures (patient de 35kg et plus) ; tout en observant 8 heures d'intervalle entre les deux premières prises.
- **En 2<sup>ème</sup> intention** : artésunate + amodiaquine comprimé en raison de 25mg/67,5mg/jour (patient  $\geq 4,5$  kg à  $< 9$  kg ou de 2 à 11 mois) ; 50mg/135mg/jour (patients  $\geq 9$ kg à  $< 18$ kg ou de 1 à 5 ans) et 100mg/270mg/jour (patient  $\geq 18$ kg ou de 14 ans et plus) ; ou dihydroartémisinine + pipéraquline cp en raison de 2,5mg+20mg/kg/jour (patient  $< 25$ kg).
- **En 3<sup>ème</sup> intention** : quinine comprimée à la posologie classique de 24 mg/kg/j per os (en pratique 8 mg/kg toutes les 8 heures).

✓ **Traitement du paludisme grave**

- Les formes injectables des antipaludiques associées au traitement adjuvant (selon les complications et les signes présentés par le patient) sont indiquées en hospitalisation ;
- **En 1<sup>ère</sup> intention** : artésunate en raison de 2,4 mg/kg en intraveineuse ou intramusculaire à heure 0, heure 12, heure 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours ou jusqu'à ce que la voie orale soit possible, puis relais par une CTA orale sans dépasser 7 jours.
- **En 2<sup>ème</sup> intention** : artéméther en raison de 3,2mg /kg (dose de charge le 1er jour), puis 1,6mg/kg (dose d'entretien) par jour pendant quatre jours, en intra musculaire profond.
- **En 3<sup>ème</sup> intention** : sel de quinine injectable en raison de 20mg/kg (16,66mg/kg de quinine base) dose de charge à l'admission, puis 10mg/kg (8,33mg/kg de quinine base) toutes les

8h. Chaque dose est administrée en perfusion intraveineuse, diluée dans 10 ml/kg de soluté salin isotonique ou glucosé 5% en 2 à 4 heures, ou en injection IM à la même posologie (chaque dose peut être diluée dans un soluté salin à une concentration de 60-100 mg de sel/ml puis injectée en deux sites différents.

- ✓ **Traitement du paludisme à *P. falciparum* chez la femme enceinte ou allaitante**
  - **Paludisme simple** : premier trimestre de grossesse (quinine + clindamycine en per os pendant 7 jours, ou artémisinine + clindamycine si échec) ; au-delà du 1<sup>er</sup> trimestre (artéméter + luméfántrine à la même posologie en per os pendant 3 jours, ou artémisinine + clindamycine pendant 7 jours).
  - **Paludisme grave** : artésunate aux mêmes posologie et durée du traitement, quel que soit l'âge de la grossesse, ou perfusion de sel de quinine à la même posologie pendant 7 jours.
- ✓ **Traitement d'un séropositif pour le VIH faisant le paludisme simple à *P. falciparum***
  - Eviter les associations artésunate + SP (s'il prend le cotrimoxazole) et artésunate + amodiaquine (s'il prend l'éfavirenz ou la zidovudine).
- ✓ **Traitement de pré-transfert du paludisme grave**
  - Administrer une dose unique d'artésunate ou d'artéméter ou de quinine, en intramusculaire ou par voie rectale (10 mg/kg d'artésunate chez les enfants <6 ans) et orienter le malade vers un établissement approprié pour la suite des soins.
- ✓ **Traitement du paludisme simple en zone de quininorésistance**
  - Administrer la quinine à la même posologie + doxycycline 200 mg/j, ou clindamycine 10 mg/kg toutes les 8 heures, pendant 7 jours.
- ✓ **Traitement de l'accès palustre à *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae***
  - Traitement de choix : chloroquine 25 mg/kg en 3 jours (J1 et J2 : 10mg/kg, J3 : 5mg/kg).
- ✓ **Traitement du paludisme à *P. falciparum* résistant à l'artémisinine**
  - L'adjonction à l'artémisinine d'une monodose de primaquine par voie orale en raison de 0,75mg base/kg pour une dose maximale de 45 mg base pour un adulte).
- ➡ **Surveillance du traitement** [41,102]
- ✓ **Efficacité du traitement**
  - **Clinique** : amendement de la symptomatologie dans les 24 premières heures du traitement ;
  - **Para clinique** : négativation de la goutte épaisse à la fin du traitement (J3, J7, puis J28). Le TDR n'est pas l'examen approprié à la détermination de la guérison du malade.
- ✓ **Tolérance du traitement**
  - **Clinique** : recherche du syndrome anémique après le traitement par l'artésunate.

- **Para clinique** : faire l'hémogramme une fois par semaine pendant un mois (à la recherche d'une anémie hémolytique due à l'artésunate), doser quotidiennement la glycémie chez tout patient traité à base de quinine.

#### 1.2.2.14.2. Prophylaxie

##### ☞ Mesures générales [41,102]

##### ✓ Lutte antivectorielle

- L'aménagements de l'environnement destiné à diminuer le nombre de gîtes anophéliens, ou élimination des gîtes larvaires ;
  - L'aspersions intra-domiciliaires d'insecticides à effet rémanent (PID) : mesure qui consiste à pulvériser d'insecticides les murs intérieurs des maisons ;
  - Dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide (pyréthrine ± le pipéronyle butoxyde, en raison de la résistance du principal ou des principaux vecteur.s du paludisme) de longue durée d'action (MILDA) ;
  - Atteindre la couverture optimale en moustiquaires imprégnées d'insecticide (MII) ou de la pulvérisation d'insecticide à effet rémanent à l'intérieur des habitations (PIH), à défaut, intervention complémentaire (traitements larvicides) ;
  - Ports de vêtements imprégnés d'insecticides (utilisés par les armées), ou usage de répulsifs cutanés (insecticides ou repellents).
- ✓ **Renforcer la sécurité transfusionnelle** : recommandé dans les pays exemptes du paludisme)
- Eviction des dons de sang par des donneurs impaludés ou provenant des zones d'endémie palustre ;
  - La recherche systématique du *Plasmodium* dans les produits sanguins labiles avant de transfuser ;

##### ✓ Education des populations à risque

- Education des mères et des femmes enceintes dans la prévention du paludisme.

##### ☞ Mesures spécifiques [41,102–104]

##### ✓ Chimio prophylaxie antipaludique

- **Indications** : femmes enceintes, enfants de moins de 5 ans, les PvVIH et les expatriés, ayant un lien épidémiologique (séjour en zone d'endémie palustre).
- **Traitement préventif intermittent du paludisme pendant la grossesse (TPIg)** : dans les régions d'Afrique où le paludisme est endémique, administrer un traitement préventif intermittent par sulfadoxine-pyriméthamine à toutes les femmes au cours de leur première ou deuxième grossesse (TPIg-SP) dans le cadre des soins prénatals. L'objectif est

d'administrer au moins trois doses en commençant au cours du deuxième trimestre, les doses devant être administrées à au moins 1 mois d'intervalle.

- **Traitement préventif intermittent du paludisme chez le nourrisson (TPIIn)** : dans les zones de transmission modérée à forte d'Afrique et lorsque l'association sulfadoxine–pyriméthamine (SP) est encore efficace, administrer un traitement préventif intermittent par SP aux nourrissons (<12 mois) (TPIIn-SP) au moment de leur deuxième et troisième séance de vaccination antidiphthérique, antitétanique et anticoquelucheuse (DTC) et de la vaccination antirougeoleuse.
- **Chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS)** : dans les zones où la transmission du paludisme saisonnier est forte, dans la sous-région du Sahel (Afrique), administrer une chimioprévention du paludisme saisonnier (CPS) par l'association amodiaquine + SP une fois par mois durant chaque saison de transmission à tous les enfants âgés <6 ans.
- **Traitement préventif chez les expatriés** : administrer aux expatriés (adultes et adolescents de 15 ans et plus et pesant au moins 50 kg) en pays d'endémie palustre de la savarine (chloroquine + proguanil) à la posologie de 1cp/jour pendant 6 jours avec une fenêtre d'un mois pendant un an.
- Prophylaxie antipaludique chez les PvVIH : celle recommandée chez les patients infectés par le VIH est l'atovaquone-proguanil, mais il y a un risque potentiel d'échec de la prophylaxie par atovaquone-proguanil chez les patients recevant l'éfavirenz, le lopinavir, ou l'atazanavir. Chez ces derniers le cotrimoxazole est l'alternative.
- ✓ **Vaccination**
  - **Le vaccin RTS,S/AS01** : est constitué de protéines pseudo-virales exprimant la protéine du sporozoïte de *P. falciparum*, de l'antigène de surface de l'hépatite B et de l'adjuvant AS01E.
  - **Initiative** : le vaccin a été initié par la *Malaria Vaccine Initiative* (MVI) et sponsorisée par la Fondation Bill-et-Malinda Gates.
  - **Validation et qualification** : Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 a reçu un avis scientifique favorable de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) en Juillet 2015. L'OMS a recommandé en octobre 2021 l'utilisation généralisée du vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants en Afrique subsaharienne et dans d'autres régions où la transmission du paludisme à *P. falciparum* est modérée ou forte.
  - **Schéma vaccinal** : il comporte 3 doses initiales espacées d'au moins un mois et une 4ème dose administrée 15 à 18 mois après la 3ème dose. L'administration de la 1<sup>ère</sup> dose doit débiter à partir de l'âge de 5 mois.

## **2. Méthodologie**

### **2.1. Cadre de l'étude**

#### **2.1.1. Profil géographique du Mali**

##### **2.1.1.1. Situation géographique [21,105]**

Situé au cœur de l'Afrique de l'ouest, le Mali est un pays continental d'une superficie de 1 246 814 km<sup>2</sup>, avec une densité de 16,79 habitants/km<sup>2</sup> et une population d'environ 20 933 072 habitants (en 2020). Il partage 7.200 km de frontières avec l'Algérie et la Mauritanie au nord, le Niger à l'est, le Burkina Faso et la Côte d'Ivoire au sud, la Guinée Conakry au sud-ouest et le Sénégal à l'ouest.

Le Mali compte 19 régions, 156 cercles, 466 arrondissements, 819 communes et 12712 villages. Bamako, la capitale, est aussi érigée en sept arrondissements avec une collectivité unique.

La population du Mali se caractérise par son extrême jeunesse. Les moins de 15 ans représentent 46,6% de la population, la tranche d'âge de 15-64 ans représente 48,4% et la population de 65 ans et plus est de 5%. L'espérance de vie à la naissance varie de 55 à 59 ans.

##### **2.1.1.2. Écosystème, environnement et climat du Mali [21,105]**

Le Mali est constitué de 3 zones climatiques : une zone sahélienne (50%), une zone saharienne (25%) et une zone soudano-guinéenne (25%). La pluviométrie est faible (200 à 1300mm) avec des périodes de sécheresse très variées sur une saison pluvieuse de 5 mois (juillet à novembre) au sud et 3 mois au nord. Le relief est peu accidenté et le pays est arrosé par deux grands fleuves (le Niger et le Sénégal) qui desservent surtout le sud du pays et une partie du Nord.

##### **2.1.2. Bamako [105]**

Bamako est la capitale et la plus grande ville du Mali. Elle est aussi le principal centre administratif du pays et compte 2 529 300 habitants en 2020. Elle est érigée en district et divisée en six communes.

Située sur les rives du fleuve Niger, la ville de Bamako est construite dans une cuvette entourée de collines. Elle s'étend d'ouest en est sur 22 km et du nord au sud sur 12 km, pour une superficie de 267 km<sup>2</sup>.

Bamako occupe la frange correspondant à la zone de la savane soudanienne occidentale. Elle bénéficie de ce fait d'un climat tropical assez humide avec un total des précipitations annuelles de 878 millimètres mais avec une saison sèche et une saison des pluies bien marquées.

##### **2.1.3. Le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU Point G de Bamako**

Le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G, service de référence en matière de prise en charge des pathologies infectieuses au Mali, nous a servi de cadre d'étude. Ce service est abrité par un bâtiment sous vidéo surveillance, composé de 2 compartiments :

**Un rez-de-chaussée**, constitué de 11 salles d'hospitalisation dont une (grande) servant de soins intensifs (avec une capacité d'hospitalisation de 36 lits), une salle d'accueil, une des accompagnants de malades, 2 salles de consultations, une salle d'observation du jour, 5 salles servant de bureaux (du surveillant, des infirmiers, des médecins en spécialisation, des thésards et des techniciens), des toilettes pour le personnel, un hall pour les malades et les accompagnants, des toilettes pour les malades.

**Un étage**, abritant 10 bureaux (un pour le chef de service et 9 pour les médecins), une salle de cours servant aussi de réunions, une salle des archives, deux toilettes pour le personnel.

Le personnel du service est composé de 6 Professeurs des maladies infectieuses et tropicales (3 titulaires dont un est le chef de service, et 3 maîtres de conférences), d'un maître assistant, de 2 chargés de recherche, 2 praticiens hospitaliers, 3 médecins généralistes, des médecins en cours de spécialisation (nombre annuellement variable), un technicien supérieur dans le cadre d'appui du fond mondial, un infirmier (major du service), des étudiants en fin de cycle de médecine (nombre annuellement variable), 5 infirmiers, 6 techniciens de surface, et temporairement des étudiants stagiaires de la faculté de médecine et d'odontostomatologie.

Le service assure la formation initiale et continue des étudiants, des professionnels de santé, et apporte son expertise dans la recherche clinique et en conseil au niveau national en matière de prévention et de prise en charge des pathologies infectieuses.

## **2.2. Type et période d'étude**

Il s'agissait d'une étude transversale retro-prospective, descriptive et analytique, portant sur des données obtenues du 1er avril au 30 novembre 2020.

## **2.3. Population d'étude**

L'étude portait sur :

- Les donneurs de sang ainsi que leurs produits sanguins labiles (sang total et concentré érythrocytaire) transfusés aux receveurs hospitalisés dans le SMIT du CHU Point G de Bamako pendant la période d'étude.
- Les receveurs de sang total et de concentrés érythrocytaire hospitalisés dans le SMIT du CHU Point G de Bamako pendant la période d'étude.

### **2.3.1. Critères d'inclusion**

Ont été inclus de l'étude toutes les poches de sang total ou de concentrés érythrocytaire transfusées dans le SMIT du CHU Point G de Bamako, leurs donneurs ainsi que leurs receveurs, ayant donné leur consentement éclairé écrit.

### **2.3.2. Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus de l'étude les poches de sang total ou de concentré érythrocytaire reçues dans le service, mais non transfusées aux malades, ainsi que les autres produits sanguins labiles, les donneurs et les receveurs de sang non consentants à l'étude.

#### **2.4. Echantillonnage**

L'échantillonnage a été exhaustif, dont la taille minimale de l'échantillon (348) a été obtenue selon la formule de Schwartz [ $n = (\varepsilon \alpha)^2 \times p \times q / i^2$ ] sur la base de la fréquence du paludisme au Mali en 2017 [4] et la démographie du Mali en 2020 [105], avec une confiance à 95 %.

**n** = taille de l'échantillon

**ε** (écart-réduit) = niveau de confiance selon la loi normale centrée réduite (pour un niveau de confiance de 95%,  $\varepsilon = 1,96$ )

**α** = risque = 0,05

**p** = proportion estimée de la population qui présente la caractéristique (prévalence du paludisme est  $p = 35,7\%$ ).

**q** =  $1 - p$

**i** = précision ou marge d'erreur tolérée est  $i = 5\%$

$n = 1,96^2 \times 0,357 \times (1-0,357) / 0,05^2 = 3,8 \times 0,229 / 0,0025 = 348$

#### **2.5. Moyens de collecte**

Les données ont été collectées au moyen des registres de don de sang du centre national de transfusion sanguine (CNTS) de Bamako et de conservation des poches de sang, le registre d'hospitalisation du service, les poches de sang incluses et les fiches d'enquête pré établies.

#### **2.6. Variables étudiées**

##### **Chez le donneur**

- ✓ Les caractéristiques épidémiologiques ;
- ✓ Les données biologiques des poches de sang : la nature du PSL, le groupage sanguin (GS), le facteur rhésus (Rh), le taux d'hémoglobine, la fréquence du portage plasmodial (par la goutte épaisse), la séroprévalence du paludisme dans les poches de sang ;
- ✓ Les facteurs liés au portage plasmodial des poches de sang.

##### **Chez le receveur**

- ✓ Les caractéristiques épidémiologiques ;
- ✓ Les caractéristiques clinico-biologiques et thérapeutiques antirétrovirales (ARV) avant la transfusion ;
- ✓ Les caractéristiques évolutives (clinico-biologique).

## 2.7. Procédure technique de l'étude

- Les donneurs ont été classés en donneurs réguliers (sujets ayant fait au moins 5 dons de suites) et donneurs occasionnels (sujets ayant fait moins de 5 dons de suites) et sélectionnés selon qu'ils soient aptes au don sur la base des critères cliniques et biologiques ne tenant pas en compte le dépistage du paludisme. Leurs origines ont été réparties en région selon la stratification du paludisme au Mali en 2012 [21].
- Dans un tube EDTA étiqueté, un ml de sang a été prélevé sur chaque poche de sang incluse dans l'étude, sur lequel une goutte épaisse (GE), examen de référence selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [56], a été réalisée par un microscopiste dans un premier temps. Sur une lame étiquetée, la GE a été colorée au Giemsa, la lecture a été faite à l'aveugle par un microscopiste, une seconde lecture et validation ont été faites par un autre microscopiste plus expérimenté pour minimiser les biais, et la densité parasitaire a été déterminée selon la formule retenue par l'OMS (Densité parasitaire = nombre de parasites comptés × nombre de leucocytes par  $\mu\text{l}$ /nombre de leucocytes comptés) [106]. La parasitémie, exprimée par microlitre ( $\mu\text{l}$ ), était estimée en comptant les parasites asexués pour 200 leucocytes, soit un  $\mu\text{l}$  de sang en se basant sur une moyenne de 8 000 leucocytes/ $\mu\text{l}$ . Lorsque le nombre de parasites comptés était inférieur à 10 pour 200 leucocytes, la numération était effectuée par rapport à 500 leucocytes. Etait considérée infectée par le *Plasmodium* toute poche de sang contenant au moins 10 trophozoïtes/ $\mu\text{l}$  de sang, sous réserve des faibles parasitémies de moins 10 trophozoïtes/ $\mu\text{l}$  qui n'ont pas été évaluées. L'hémoglobine de chaque poche de sang a été dosée par un HemoCue.
- Dans un second temps, les tests immunochromatographiques TDR-Pf « Kat-Quick Malaria® » détectant l'antigène *Plasmodium falciparum histidin-rich protein 2* (PfHRP2) et TDR-Pan Ag « CareStart™ Malaria HRP2/pLDH (Pf/PAN) Combo » détectant l'antigène *Plasmodium falciparum histidin-rich protein 2* et *Plasmodium lactate dehydrogenase* des autres espèces (HRP2/pLDH), valides et ayant un seuil moyen de détection 100 parasites/ $\mu\text{l}$ , ont été réalisés par un opérateur formé. Le frottis mince (FM) et la Polymerase Chain Reaction (PCR) n'ont pas été réalisés pour des raisons de moyens. Les échantillons ont ensuite été centrifugés après les tests et le surnageant a été conservé de même la confection de papiers confettis pour des examens ultérieurs.
- Une GE a été réalisée chez chaque receveur les minutes précédant la transfusion sanguine.

- Le suivi clinico-biologique a été fait dans les jours qui suivaient la transfusion par un examen clinique quotidien, la réalisation d'un hémogramme et d'une goutte épaisse à la moindre suspicion de paludisme.
- Les receveurs, non impaludés, de sang contenant du *Plasmodium* chez qui la GE était positive sans critère de gravité ont bénéficié d'une cure à l'artemether 80 mg + luméfantrine 480 mg en raison d'un comprimé toutes les 12 heures per os pendant trois jours, avec 8 heures d'intervalle entre les deux premières prises, ou l'artésunate en raison de 2.4 mg/kg toutes les 12h (1<sup>ère</sup>, 12<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> heures) si critère de gravité [102].

## **2.8. Méthodes d'analyse des données**

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS 21.0. Les variables qualitatives ont été présentées sous forme de tableaux de fréquences, tableaux croisés et de figure. La comparaison des proportions a été faite par la méthode de régression logistique binaire avec un seuil de significativité du test Khi carré de Pearson à  $p < 0.05$ , et détermination du risque relatif (RR) encadré par son intervalle de confiance (IC) à 95%.

## **2.9. Définition opérationnelle**

A été suspecté paludisme transfusionnel tout cas de paludisme confirmé par une GE, survenant dans les 21 jours d'hospitalisation, chez un receveur initialement impaludé ayant reçu du sang infesté par le *Plasmodium* [7,11].

## **2.10. Ethique, déontologie et financement**

### **✓ Consentement libre et éclairé écrit**

Un consentement libre, écrit et éclairé a été signé par chaque participant, dans lequel il a été précisé que les tests sur les poches de sang prélevées au moment de la transfusion sont réalisés à distance de celle-ci. Ce consentement comportait une partie signée par l'enquêteur attestant qu'il a expliqué au patient l'objet de l'étude, et une autre partie signée par le participant attestant qu'il a compris et qu'il adhère librement et volontairement à l'étude.

### **✓ Confidentialité et respect de l'anonymat**

Les prélèvements ont été faits dans les règles strictes de l'anonymat et de bonnes pratiques. A chaque patient, il a été attribué un code unique porté sur sa fiche et ses prélèvements, déchiffrable uniquement par le médecin traitant afin d'assurer la prise en charge. Les fiches ont été gérées dans la confidentialité, et sont inaccessibles à tout le monde sauf les investigateurs impliqués dans l'étude.

### **✓ Sécurité du patient et du préleveur**

Les prélèvements ont été faits dans des conditions de sécurité et d'asepsie par des agents de prélèvement expérimentés. Les risques chez le patient ont été des douleurs minimales au niveau

du site de prélèvement. Il n'y a eu aucun incident chez le préleveur. La gestion des risques a été prévue comme indiquée dans la législation en vigueur et des dernières recommandations.

✓ **Intérêt individuel pour le patient**

Les examens ont été gratuitement réalisés et n'ont en aucun cas été imposés. Il s'agissait des examens prévus dans l'étude qui avaient déjà fait l'objet d'explication au patient avant la signature du consentement. L'étude a présenté un avantage pour les patients parce qu'ils ont bénéficié d'un diagnostic biologique précoce dûment établi.

✓ **Intérêt collectif pour la communauté**

L'étude présente un intérêt pour la communauté car les recommandations contribueront non seulement à améliorer le traitement des poches de sang en leur sécurisant davantage afin d'éliminer la transmission du paludisme par la transfusion, mais également d'optimiser les dépenses des patients liés au paludisme transfusionnel.

✓ **Financement**

Cette étude n'a fait l'objet d'aucun financement particulier par une quelconque institution ou un bailleur, en dehors de l'autofinancement.

### 3. Résultats

#### 3.1. Fréquence globale de la transfusion sanguins dans le SMIT du CHU Point G

Du 1er avril au 30 novembre 2020, nous avons examiné 322 poches de concentré érythrocytaire et 26 poches de sang total, soit un total de 348 poches de sang transfusées chez 108 des 152 malades hospitalisés. D'où une fréquence globale de la transfusion à 71.1% et une moyenne de 3 poches transfusées par patient avec des extrêmes de 1 et 9 poches.

#### 3.2. Aspect épidémiologique des donneurs de sang

**Tableau I** : Répartition des donneurs de sang selon le sexe, l'âge, les mesures prophylactiques, le statut de don et la période du don de sang

N = 348		Effectif	Pourcentage (%)
<b>Sexe</b>	Masculin	310	89
	Féminin	38	11
<b>Âge</b>	18 à 40 ans	229	66
	41 à 60 ans	119	34
<b>Mesures prophylactiques (Usage des MILD)</b>	Oui	166	48
	Non	182	52
<b>Statut des donneurs</b>	Donneurs occasionnels	194	56
	Donneurs réguliers	154	44
<b>Période du don de sang</b>	Saison de transmission	195	56
	Hors saison de transmission	153	44

Tous les donneurs de sang venaient de Koulikoro, les hommes prédominaient (sex-ratio de 8,1 homme/femme) de même que la tranche d'âge de 18 à 40 ans avec un âge moyen de  $35,3 \pm 9,3$  ans (extrêmes de 18 et 60 ans).

### 3.3. Données initiales et biologiques des produits sanguins labiles étudiés

Tableau II : Répartition des poches de sang selon les données existantes

N = 348		Effectif	Pourcentage (%)
<b>Durée de conservation des poches du sang</b>	≤ 7 jours	303	87,1
	8 à 14 jours	30	8,6
	15 à 21 jours	5	1,4
	22 à 28 jours	2	0,6
	29 jours et plus	8	2,3
<b>Produits sanguins labiles</b>	CGR	322	92,5
	Sang total	26	7,5
<b>Groupes sanguins ABO</b>	O	113	38,2
	B	86	24,7
	A	85	24,4
	AB	44	12,6
<b>Groupes sanguins rhésus</b>	Positif	330	95
	Négatif	18	5
<b>Hb des poches de concentré érythrocytaire (N=322)</b>	10 à 18g/dl	117	36
	Plus de 18g/dl	205	64
<b>Hémoglobine (Hb) des poches de sang total (N = 26)</b>	10 à 18g/dl	23	88,5
	Plus de 18g/dl	3	11,5

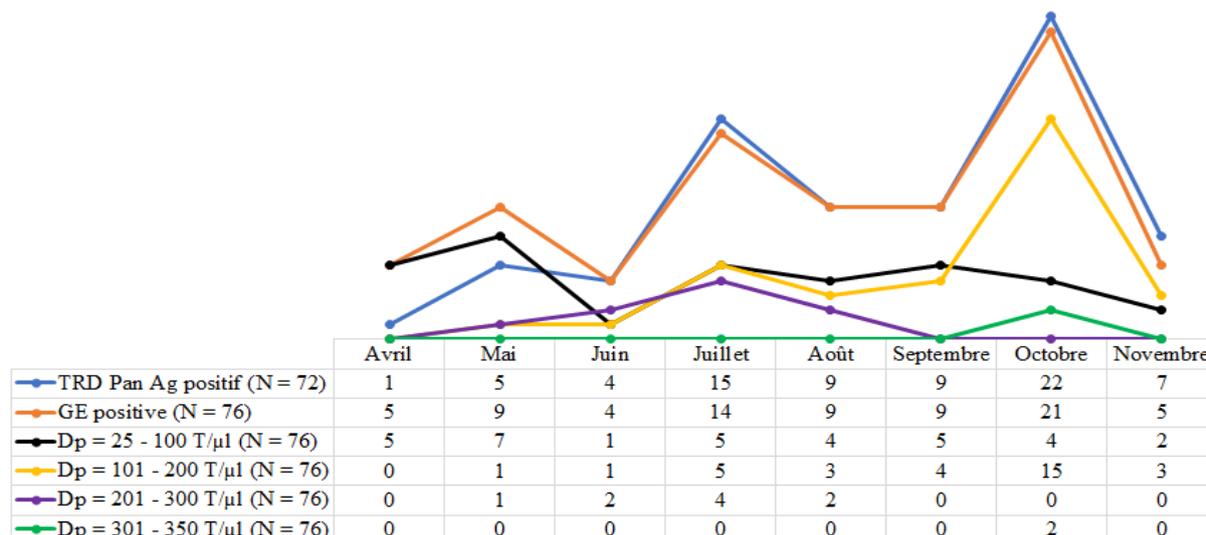
Parmi les poches de sang 303 (87.1%) avaient une durée de conservation ≤ à 7 jours (en moyenne 5 jours), avec des extrêmes de moins 24 heures et 31 jours. Le taux d'hémoglobine moyen des poches de concentré érythrocytaire était de  $19.45 \pm 3.41$  g/dl avec des extrêmes de 10.2 et 26 g/dl. Celui des poches de sang total était de  $15.11 \pm 2.37$  g/dl avec des extrêmes de 10.1 et 20.3 g/dl.

Tableau III : Distribution des poches de sang selon les résultats de la GE croisés à ceux du TDR – Pf et du TDR – Pan Ag

		GE		Total	
		Positive	Négative		
<b>TDR – Pf</b>	Positif	27(7,8%)	4(1,1%)	31(8,9%)	VPP= 87,1%
	Négatif	49(14,1%)	268(77%)	317(91,1%)	VPN= 84,5%
<b>Total</b>		<b>76(22%)</b>	<b>272(78%)</b>	<b>348(100%)</b>	
		<b>Se= 35,5%</b>	<b>Sp= 98,5%</b>		<b>ED= 84,8%</b>
<b>TDR–Pan Ag</b>	Positif	71(20,4%)	1(0,3%)	72(20,7%)	VPP= 98,6%
	<i>P. falciparum</i>	32(45%)			
	<i>Autres espèces</i>	39(55%)			
	Négatif	5(1,4%)	271(77,9%)	276(79,3%)	VPN= 98,2%
<b>Total</b>		<b>76(22%)</b>	<b>272(78%)</b>	<b>348(100%)</b>	
		<b>Se= 93,4%</b>	<b>Sp= 99,6%</b>		<b>ED= 98,3%</b>

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; ED : efficacité diagnostique.

Le TDR – Pan Ag avait une sensibilité, une spécificité et une efficacité diagnostic, supérieures au TDR – Pf.



**Figure 6** : Séroprévalence palustre et portage plasmodial des poches de sang selon les périodes de don

[Parmi les poches de sang parasitées, 14/76 (18.4%) et 21/76 (28%) ont été respectivement produites en juillet et octobre ; dont 7/76 (9.2%), 4/76 (5.3%), 2/76 (3%) et 15/76 (20%) avaient des densités parasitaires respectives de 25 – 100 t/µl en mai, 201 – 300 t/µl en juillet, 301 – 350 t/µl puis 101 – 200 t/µl en octobre, soit deux périodes de pics maximaux (juillet et octobre)]

### 3.4. Les facteurs liés au portage plasmodial des poches de sang

**Tableau IV** : Facteurs associés au portage plasmodial des poches de sang

N = 348	GE		OR [IC à 95%]	P
	Positive	Négative		
Dons occasionnels	73/194(38%)	121/194(62%)	0.04[0.01–0.19]	p = 0,000
Dons réguliers	3/154(2%)	151/154(98%)		
18-40 ans	71/229(31%)	158/229(69%)	0.14[0.10–0.38]	p = 0,000
41-60 ans	5/119(4%)	114/119(96%)		
Usage de MILD	32/166(19%)	134/166(81%)		
Non-usage de MILD	44/182(24%)	138/182(76%)	0.53[0.29–1]	p = 0,048
Saison de transmission	53/238(22%)	185/238(78%)	0,57[0,27–1,19]	p = 0,135
Saison de non transmission	23/110(21%)	87/110(79%)		

Le jeune âge et le statut de donneur occasionnel des donneurs de sang, et le non-usage des MILD par les donneurs étaient les facteurs indépendamment associés au portage plasmodial des poches de sang. Contrairement au don de sang en saison de transmission du paludisme.

### 3.5. Aspect épidémiologique des receveurs

Au total, 108 patients ont été transfusés durant la période de l'étude et le nombre de poches de sang reçues par patient était compris entre 1 et 9 inclusivement.

**Tableau V** : Répartition des receveurs selon le sexe, l'âge et la profession

N = 108		Effectif	Pourcentage (%)
<b>Sexe</b>	Masculin	41	38
	Féminin	67	62
<b>Âge</b>	15 à 40 ans	56	52
	41 ans et plus	52	48
<b>Situation matrimoniale</b>	Célibataire	11	10
	Marié(e)	85	79
	Veuf(ve)	8	7
	Divorcé(e)	4	4
<b>Profession</b>	Ménagère	40	37
	Commerçant	16	14,8
	Ouvrier	14	13
	Cultivateur	5	4,6
	Agent de sécurité	5	4,6
	Autres*	28	26

Tous les receveurs venaient de Bamako (100%). Le sexe féminin était prédominant avec un sex-ratio F/H = 1,6. L'âge moyen était de  $40 \pm 12$  ans avec des extrêmes de 15 et 75 ans.

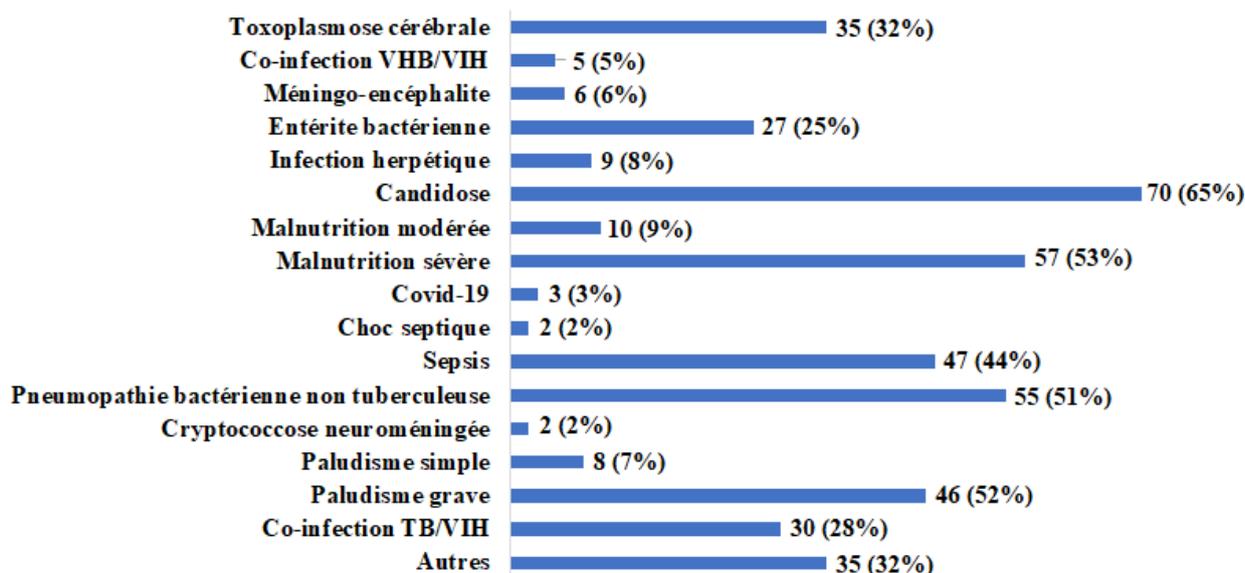
\***Autres** : étudiant/élève = 3 ; agent de santé = 2 ; chauffeur = 7 ; coiffeuse = 6 ; marabout = 2 ; enseignant = 4 ; secrétaire = 4.

### 3.6. Aspects clinico-biologiques et thérapeutique ARV des receveurs avant la transfusion

**Tableau VI :** Répartition des receveurs selon la fréquence des antécédents, le statut sérologique-VIH, le type du VIH et le schéma thérapeutique antiretroviral

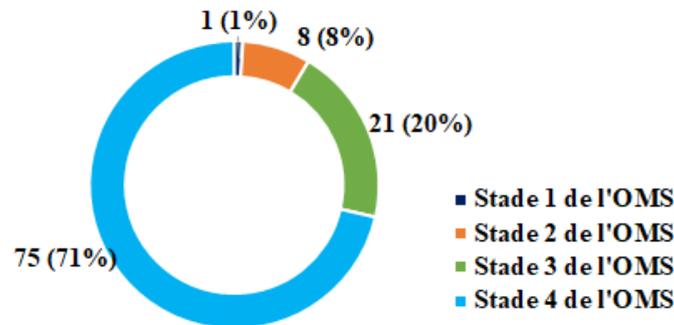
		<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Antécédents</b>	Ulcère gastro-duodéal	5/108	4,6
	Gastrite	1/108	0,9
	Diabète	2/108	2
	HTA	3/108	2,8
	Tuberculose	3/108	2,8
<b>Statut sérologique pour le VIH et le type du VIH N = 108</b>	VIH-1	101	93,5
	VIH-2	1	0,9
	VIH-1 et 2	3	2,8
	Séronégatifs pour le VIH	3	2,8
<b>Sous TARV N = 105</b>	Oui	88	84
	Non	17	16
<b>Schéma ARV N = 88</b>	TDF+3TC+DTG	11	12,5
	TDF+3TC+EFV	69	78,4
	TDF+3TC+LPV/r	3	3,4
	TDF+3TC+ATV/r	1	1,1
	TDF+3TC+NVP	2	2,3
	AZT+3TC+NVP	1	1,1
	ABC+3TC+LPV/r	1	1,1

Parmi nos receveurs, 105 (97.2%) étaient séropositifs pour le VIH, parmi lesquels 88 (83.8%) étaient sous traitement antiretroviral (TARV) reposant majoritairement sur la combinaison fixe (TDF+3TC+EFV), avant la transfusion sanguine.



**Figure 7 :** Répartition des receveurs selon la pathologie diagnostiquée au moment de la transfusion

[N = 108 ; autres (pneumocystose = 2, IRIS démasquant = 4, vaginite bactérienne = 6, péricardite = 1, pyélonéphrite = 1, cystite = 5, abcès hépatique = 1, insuffisance rénale = 3, AVC ischémique = 5, coccidiose digestive = 3, aspergillose invasive = 1, otite moyenne aiguë suppurée = 2) ; plus de la moitié des receveurs était impaludée].



**Figure 8 :** Répartition des receveurs selon le stade clinique OMS

Sur 105 receveurs de sang et séropositifs pour le VIH, 75 (71%) étaient au stade 4 de l'OMS.

**Tableau VII :** Répartition des receveurs selon le taux de CD4, la charge virale plasmatique, les indications transfusionnelles et le type de l'anémie

		Effectif	Pourcentage (%)
<b>Taux de CD4</b> N = 97	≥ 500 cellules/mm <sup>3</sup>	5	5,2
	200 à 499 cellules/mm <sup>3</sup>	41	42,3
	< 200 cellules/mm <sup>3</sup>	51	52,6
<b>Charge virale plasmatique</b> N = 96	Indétectable	2	2,1
	Faible (< 30000 copies/ml)	64	66,7
	Moyenne (30000 à 100000 copies/ml)	6	6,3
	Elevée (> 100000 copies/ml)	24	25
<b>Indications de la transfusion sanguine et type de l'anémie (N = 108)</b>			
<b>Indications de la transfusion</b>	Anémie sévère (Hb ≤ 7 g/dl)	37	34
	Anémie décompensée (Hb > 7 g/dl)	71	66
<b>Type de l'anémie</b>	Anémie microcytaire	42	39
	Anémie normocytaire	64	59
	Anémie macrocytaire	2	2
	Anémie hypochrome	8	7
	Anémie normochrome	100	93

Sur 105 séropositifs pour le VIH, 97 (92.4%) avaient leur taux de CD4 connu (en moyenne 215 cellules/mm<sup>3</sup>) et 96 (91.4%) avaient leur charge virale plasmatique connue (en moyenne 165189 copies/ml). Sur les 108 receveurs, la majorité a été transfusée pour une anémie normocytaire (59%) normochrome (93%) décompensée (66%) avec une hémoglobine moyenne à 7.7 ± 1.7 g/dl (extrêmes de 2.5 et 11.9 g/dl).

### 3.7. Aspect évolutif post transfusionnel des receveurs

**Tableau VIII** : Répartition des receveurs selon l'évolution clinico-biologique post transfusion

		<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage(%)</b>
<b>Gain en hémoglobine des patients ayant reçu du concentré érythrocytaire (N = 321)*</b>	Hb ≤ 1 g/dl	47	15
	Hb = 1,01 à 2g/dl	265	82
	Hb ≥ 2,01 g/dl	9	3
<b>Gain en hémoglobine des patients ayant reçu du sang total (N = 26)</b>	Hb ≤ 1 g/dl	25	96
	Hb = 1,01 à 2g/dl	1	4
<b>Survenue du paludisme en post transfusion (N = 76)</b>	Oui	54	71
	Non	22	29
<b>Incubation du paludisme post transfusionnel (N = 71)</b>	1 à 7 jours	65	92
	8 à 14 jours	5	7
	15 à 21 jours	1	1
<b>Durée d'hospitalisation des receveurs (N= 108)</b>	≤ 10 jours	23	21
	11 à 20 jours	32	30
	21 à 30 jours	30	28
	≥ 31 jours	23	21
<b>Issu des receveurs (N = 108)</b>	Amélioration	64	59,3
	Décès	36	33,3
	Décharge	8	7,4

Le gain moyen en hémoglobine (Hb) des poches de concentré érythrocytaire était de  $1.30 \pm 0.32$  g/dl avec des extrêmes de 0.37 et 2.80 g/dl. Celui des poches de sang total était de  $0.84 \pm 0.13$  g/dl avec des extrêmes de 0.5 et 1.10 g/dl (\* un patient ayant reçu une poche de concentré érythrocytaire est décédé avant le contrôle de l'hémoglobine). 54 (71%) cas de paludisme post transfusionnel sont survenus chez les receveurs ayant bénéficié les 76 poches de sang parasitées. L'incubation moyenne du paludisme post transfusionnelle était de  $4 \pm 3,5$  jours, avec des extrêmes de moins 24h et 25 jours. La densité parasitaire était inférieure à 500 trophozoïtes/ $\mu$ l, soit en moyenne  $162 \pm 89$  trophozoïtes/ $\mu$ l avec des extrêmes de 50 et 475 trophozoïtes/ $\mu$ l. la durée moyenne d'hospitalisation des receveurs était de 23 jours, avec les extrêmes de moins 24h et 94 jours.

**Tableau IX** : Répartition des receveurs selon le sang parasité et non parasité reçus croisé au gain en hémoglobine

		Receveurs de sang	
		Non parasité	Parasité
Gain en Hb pour le concentré érythrocytaire (N = 321)	Hb ≤ 1 g/dl	36 (77%)	11 (23%)
	Hb = 1,01 à 2 g/dl	205 (77%)	60 (23%)
	Hb ≥ 2,01 g/dl	6 (67%)	3 (33%)
Gain en Hb pour le sang total (N = 26)	Hb ≤ 1 g/dl	23 (92%)	2 (8%)
	Hb = 1,01 à 2 g/dl	1 (100%)	0

Les receveurs ayant reçu du concentré érythrocytaire infesté par le *Plasmodium* avait un gain en hémoglobine ≤ 2 g/dl dans la majorité des cas.

Tous les patients ayant reçu du sang total infesté par le *Plasmodium* avaient un gain en hémoglobine ≤ 1 g/dl.

Plus les globules rouges transfusées aux patients sont infestées par le *Plasmodium*, moins le gain en hémoglobine après transfusion est faible.

**Tableau X** : Facteurs associés au décès des receveurs de transfusion sanguine

Facteurs	Issu du receveur		P	RR [IC à 95%]
	Vivant (%)	Décédé (%)		
CD4 < 200 cellules/mm <sup>3</sup>	26/51 (51)	25/51 (49)	0,002	0,2 [0,10–0,52]
CD4 ≥ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	38/46 (83)	8/46 (17)		
Survenue du PT	12/20 (60)	8/20 (40)	0,512	1,74 [0,33–9,19]
Non-survenue du PT	60/88 (68)	28/88 (32)		
Reception de sang parasité	18/28 (64)	10/28 (36)	0,650	1,67[0,18–15,13]
Reception de sang non parasité	54/80(67.5)	26/80(32.5)		
AS (Hb ≤ 7 g/dl)	20/37 (54)	17/37 (46)	0,034	0,26 [0,10–0,90]
AD (Hb > 7 g/dl)	52/71 (73)	19/71 (27)	0,034	3,88[1,11–13,56]

RR : Risque relatif ; IC : Intervalle de confiance ; PT : Paludisme transfusionnel ; AS : Anémie sévère ; AD : Anémie décompensée ; Hb : Hémoglobine

Le faible taux de CD4 (facteur aggravant), l'anémie sévère (facteur aggravant) et l'anémie décompensée (facteur protecteur) étaient les facteurs indépendamment associés au décès des receveurs, contrairement à la reception de sang parasité et à la survenue du paludisme transfusionnel.

## **4. Discussion**

### **4.1. Fréquence globale de la transfusion sanguine dans le service des maladies infectieuses et tropicales**

Dans notre étude, la fréquence globale de la transfusion sanguine dans le service était élevée, de même que le portage plasmodial des poches de sang. Cette élévation de la fréquence globale de la transfusion sanguine s'explique par le fait que la majorité (97 et 50%) des receveurs étaient respectivement séropositifs pour le VIH et impaludés. L'infection par le VIH qui a des critères de transfusion plus large et le paludisme font partie des infections pourvoyeuses de l'anémie [107–110].

### **4.2. Caractéristiques épidémiologiques des donneurs de sang**

Comme observés dans deux études similaires à Kisangani en 2013 et au Sénégal en 2003 [111,112], la prédominance des hommes, jeunes et donneurs occasionnels dans notre étude s'explique par le fait que les jeunes constituent la majorité des populations maliennes, les hommes sont considérés comme les plus aptes et la plupart des receveurs avait des parents et proches aptes au don. Dans la majorité des cas, en zone d'endémie palustre les donneurs de sang ne sont soumis à aucune prophylaxie antipalustre, à part l'usage volontaire des MILD. Cette situation s'expliquerait dans notre contexte par la négligence ou l'ignorance de la transmission du paludisme à partir des donneurs.

### **4.3. Caractéristiques biologiques des produits sanguins labiles étudiés**

Le taux d'hémoglobine moyen ( $19.45 \pm 3.41$  g/dl) retrouvé dans les poches de concentré érythrocytaire est compris entre les valeurs normales (16 et 23 g/dl) de la littérature [113,114] et corrobore celui d'une étude à Lomé en 2018 (21 g/dl avec des extrêmes de 16 et 24 g/dl) [115]. Pour les poches de sang total, l'hémoglobine reflète celle du donneur au moment du don. Selon une revue littéraire et d'autres études, la prévalence du portage plasmodial chez les donneurs de sang en Afrique subsaharienne varie d'un pays à un autre avec des facteurs différents [9,111,116,117]. Ainsi dans notre contexte cette prévalence de portage plasmodial chez les donneurs de sang est élevée en raison du niveau d'endémicité palustre élevé dans la région de Koulikoro [21] d'où venaient tous les donneurs et le manque de prophylaxie antipalustre chez ces donneurs. Les faibles densités parasitaires observées dans notre étude seraient dues au fait que la GE a été réalisée sur des poches de sang qui étaient conservées à une température inférieure à 19°C (+2 et +6 °C) [113,114] durant 5 jours en moyenne, facteur qui empêche la multiplication du *Plasmodium* [35]. Contrairement à deux études africaines similaires dans lesquelles la densité parasitaire atteignait respectivement 800 et 2000 / $\mu$ L à la

GE réalisée directement chez les donneurs de sang [111,118]. Parmi les tests de diagnostic rapide utilisés, le TDR – Pan Ag (Pf/PAN) était le plus sensible et spécifique, avec une grande efficacité diagnostique en raison de l'existence d'autres espèces de *Plasmodium* [119]. La survie du *Plasmodium* dans les globules rouges dépendant de la durée de vie de ces dernières, de l'espèce plasmodiale et des conditions dans lesquelles se trouvent les érythrocytes, en plus de la piqûre infestante de l'anophèle femelle, les érythrocytes parasités peuvent transmettre le *Plasmodium* à un receveur à travers la transfusion, la piqûre par une aiguille creuse, la transplantation d'organe, ou de la mère à l'enfant [5,7,8,111,120]. Ainsi, nous en déduisons que certaines poches de sang transfusées dans notre contexte sont responsables de la survenue du paludisme chez les receveurs.

Contrairement à d'autres études [121] la PCR n'a pas été réalisée pour évaluer les éventuelles faibles parasitémies (inférieures à 10 trophozoïtes/ $\mu$ l) non détectables par la GE, du fait de nos moyens limités. Ce qui a négativement impacté sur la fréquence du portage parasitaire.

#### **4.4. Facteurs liés à la présence plasmodiale dans les poches de sang**

Les facteurs associés au portage plasmodial identifiés dans notre étude, en plus de l'endémicité palustre, étaient le jeune âge des donneurs, le don de sang occasionnel et le non-usage des MILD par les donneurs. Ces facteurs ont aussi été identifiés dans une étude similaire chez des donneurs de sang à Kisangani en 2013 [111]. Contrairement à une autre étude africaine similaire (à Yaoundé, publiée en 2012) qui a souligné que le portage plasmodial chez les donneurs de sang n'était pas lié à leur jeune âge [118], du fait probable de l'inégalité des échantillons et/ou de l'endémicité palustre différente. Le don en période de grandes pluies n'était pas associé au portage plasmodial chez les donneurs du fait que certains portaient le *Plasmodium* même en période de rares pluies, bien que les pluies créent des conditions climatiques favorables à la multiplication des moustiques et à la transmission du *Plasmodium* dans les zones endémiques [120].

#### **4.5. Caractéristiques épidémiologiques des receveurs**

La prédominance des femmes dans notre étude, de même que dans certaines études au Cameroun en 2014 [122] et en Côte d'Ivoire en 2013 [123], s'expliquerait par la structure anatomique de l'organe génital féminin faite d'une cavité tapissée par une muqueuse fragile, les exposant ainsi à l'infection par le VIH lors des rapports sexuels. La prédominance des ménagères (du fait que les femmes sont plus exposées à l'infection par le VIH), des mariés et de la tranche d'âge de 15 à 40 ans, et l'âge moyen de  $40 \pm 12$  ans observés dans notre étude corroborent ceux deux autres études au Mali en 2019 (29.2% de ménagère, tranche d'âge de 35

à 50 ans et 42 ans en moyenne) [124] et en 2017 (32.4% de ménagères, 69% de mariés, tranche d'âge de 35 à 54 ans et en moyenne  $40.5 \pm 11.7$  ans) [125], puis d'autres études similaires africaines [126–129]. Ces situations s'expliqueraient dans notre contexte par le fait que la quasi-totalité des receveurs était séropositive pour le VIH, et cette tranche d'âge est constituée de sujets sexuellement plus actifs, les exposant ainsi à l'infection par le VIH.

#### **4.6. Aspects clinico-biologique et thérapeutique ARV des receveurs avant la transfusion sanguine**

La prédominance du stade clinique OMS avancé des patients dans notre étude, aussi observée dans une étude au Mali en 2017 [125], s'expliquerait par le recours à la consultation et le diagnostic tardifs pour certains patients et l'inobservance thérapeutique ARV pour d'autres.

Les diagnostics de candidose, malnutrition, pneumopathie bactérienne non tuberculeuse, sepsis et toxoplasmose cérébrale prédominaient chez les receveurs du fait qu'ils étaient quasiment infectés par le VIH. Plus de la moitié des receveurs était impaludée du fait qu'ils résidaient tous à Bamako, qui fait partie de la région de Koulikoro où le niveau d'endémicité palustre est élevé [21]. La prédominance de l'infection par le VIH type 1 dans notre étude, aussi décrite dans certaines études [123–125,128,130], s'explique par le fait que ce virus est historiquement le plus répandu en Afrique subsaharienne selon la littérature [131,132]. Comme dans la plupart des études au Mali en 2017 (88.2%) [125] et à Brazzaville en 2016 (75%) [127], le taux de CD4 des receveurs était majoritairement inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> à cause du diagnostic tardif de l'infection par le VIH pour certains et de l'inobservance thérapeutique ARV pour d'autres, mais aussi la présence de certains états pathologiques (malnutrition, tuberculose) qui provoquent également l'immunodépression [133,134]. La prédominance de l'anémie normocytaire normochrome chez les receveurs est majoritairement liée à l'infection par le VIH d'une part, et au paludisme et sepsis d'autre part, comme décrite dans la littérature [107–110].

La majorité des receveurs étaient sous le schéma antirétroviral TDF+3TC+EFV conformément aux recommandations de la littérature [135,136], comme dans une autre étude [125], du fait que c'était le schéma de première ligne recommandé à l'époque chez les infectés par le VIH-1 qui représentaient la majorité des receveurs.

#### **4.7. Aspect évolutif post transfusionnel des receveurs**

Le gain moyen en hémoglobine ( $1.30 \pm 0.32$  g/dl) observé chez les patients ayant reçu chaque poche de concentré érythrocytaire corrobore le gain moyen de 1 g/dl après la transfusion d'une poche de concentré érythrocytaire contenant 16 à 23 g/dl d'hémoglobine selon la littérature [113,114]. Vingt-deux (29%) des receveurs ayant reçu les poches de sang parasité (infestant)

n'ont pas développé le paludisme du fait qu'ils étaient déjà sous traitement antipaludique. Contrairement aux 54 (71%) autres receveurs. L'incubation du paludisme post transfusionnel (1 à 7 jours, en moyenne  $4 \pm 3.5$  jours) observée chez les receveurs, est inférieure à celle décrite dans la littérature (4 à 17 jours, en moyenne  $11.6 \pm 3.4$  jours) [7,13,36,69] du fait que la majorité des receveurs était immunodéprimée. Le diagnostic de « **Paludisme transfusionnel** » a été retenu devant les arguments suivants : la survenue d'au moins un symptôme palustre et la GE positive chez les patients chez qui la GE était négative le même jour avant la transfusion et ayant reçu des poches de sang infestant, la contagiosité des poches de sang parasité possible tant que les hématies sont intègres pour le sang conservé (démontrée pour *P. falciparum* jusqu'à 5 ans) [36], la transmission non imputable à l'*Anopheles* dans notre étude du fait que l'*Anopheles* infestée est infestante 4 à 5 semaines après l'ingestion de sang contaminé [41] et survie rarement au-delà de 5 semaines [137], alors que les receveurs ont développé le paludisme en moins de 21 jours (1 à 7 jours pour la majorité). Comme observée dans une étude portant sur les personnes vivant avec le VIH au Mali en 2017 [125], la mortalité était élevée et significativement associée à l'immunodépression sévère (taux de CD4 < 200cellules/mm<sup>3</sup>) faisant impliquer les infections opportunistes qui contribuent au décès des patients et à l'anémie sévère/décompensée dans notre série. Cette situation est due au diagnostic tardif de l'infection par le VIH (considérée comme maladie honteuse par les sociétés) et/ou l'inobservance thérapeutique antirétrovirale souvent motivée par le déni de l'infection-VIH. Le paludisme transfusionnel n'était pas significativement associé au décès des patients du fait que son diagnostic et son traitement étaient faits précocement.

#### **4.8. Limites**

Du fait de nos moyens limités, nous n'avons pas pu évaluer les faibles parasitémie par la PCR ni déterminer le lien de causalité du paludisme transfusionnel par le génotypage, ni étendre l'étude sur toutes les saisons afin de déterminer respectivement la prévalence exacte du portage plasmodial des poches de sang, le lien génétique entre les *Plasmodium* isolés dans les poches de sang et ceux isolés chez les receveurs après la transfusion, et les variations saisonnières du portage plasmodial chez les donneurs.

## Conclusion

L'incidence du paludisme est encore élevée dans les zones d'endémie palustre malgré les efforts des programmes de lutte contre le paludisme. Cette incidence y est majorée par les transfusions de sang issus des donneurs impaludés, faisant du paludisme transfusionnel une réalité, qui alourdit la prise en charge des patients déjà fragilisés par des affections chroniques. La transfusion de globules rouges infectées par le *Plasmodium* réduit le gain en hémoglobine chez les receveurs. Le paludisme transfusionnel doit être évoqué et recherché chez tout receveur de sang présentant un symptôme palustre dans les 25 jours suivants la transfusion sanguine. Une bonne sélection des donneurs de sang et/ou un traitement antipaludique à titre prophylactique post exposition dans un contexte endémique (à la limite), permettraient de réduire l'incidence du paludisme qui est une pathologie meurtrière dans les pays d'endémie palustre.

## Recommandations

A l'issu de cette étude, nous formulons les recommandations suivantes :

- **Aux travailleurs des centres de don et transfusion sanguine** : vérifier systématiquement l'absence du paludisme en réalisant une GE ou un TDR-Pan Ag chez tout donneur de sang avant le don, conseiller aux donneurs fidélisés l'usage des MILDA.
- **Aux soignants** : d'être vigilant, rechercher et traiter systématiquement le paludisme chez tout receveur de sang surtout en zone d'endémie palustre, et de ne transfuser les malades que si nécessaire.
- **Aux populations** : dormir sous MILDA, se faire volontairement dépistés pour le VIH, éviter l'automédication et consulter à temps dans une structure sanitaire en cas de n'importe quel symptôme.

## Références

1. Maïga B, Sacko K, Cissouma A, Dembélé A, Cissé M, Diakité AA, et al. Caractéristiques du paludisme grave chez les enfants de 0 à 5 ans à l'hôpital de Sikasso au Mali. *Mali Med* 2019 ; 34(2):1-5
2. World Health Organization. World malaria report 2020 : 20 years of global progress and challenges. 2020. Geneva. World Health Organization
3. Cissé YA. Paludisme au Mali en 2020 : Plus de 2,6 millions de cas enregistrés. 2021. Bamako. *Santé Tropicale - Revu de presse*
4. Doumbia S. Lutte contre le paludisme : Des résultats tangibles enregistrés au Mali [Internet]. Maliweb.net. 2018. <https://www.maliweb.net/sante/lutte-contre-le-paludisme-des-resultats-tangibles-enregistres-au-mali-2753681.html>. Consulté le 20 mars 2020
5. Ahmadpour E, Foroutan-Rad M, Majidiani H, Moghaddam SM, Hatam-Nahavandi K, Hosseini S-A, et al. Transfusion-Transmitted Malaria : A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2019 ; 6(7): ofz283
6. Bekker L-G, Wood R. Blood safety--at what cost ?. *JAMA* 2006 ; 295(5):557-8
7. Alweis RL, DiRosario K, Conidi G, Kain KC, Olans R, Tully JL. Serial nosocomial transmission of *Plasmodium falciparum* malaria from patient to nurse to patient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004 ; 25(1):55-9
8. Candolfi E. Le paludisme transfusionnel, les mesures de prévention. *Transf Clin Biol* 2005 ; 12(2):107-13
9. Owusu-Ofori AK, Parry C, Bates I. Transfusion-transmitted malaria in countries where malaria is endemic : a review of the literature from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2010 ; 51(10):1192-8
10. Organisation mondiale de la Santé. Situation actuelle de la sécurité transfusionnelle et approvisionnement en sang dans la Région africaine de l'OMS : Rapport de l'enquête 2013. 2017. Bureau régional de l'Afrique. OMS
11. Verra F, Angheben A, Martello E, Giorli G, Perandin F, Bisoffi Z. A systematic review of transfusion-transmitted malaria in non-endemic areas. *Malar J* 2018 ; 17(1):36
12. Dover AS, Schultz MG. Transfusion-induced malaria. *Transf* 1971 ; 11(6):353-7
13. Gentilini M, Caumes E, Danis M, Richard-Lenoble D, Bégué P, Touze J-E, et al. *Médecine tropicale - 6ème édition*. 2012. Paris. Lavoisier
14. Woolsey G. Transfusion for pernicious anemia. *Trans NY Surg Soci* 1911 ; 132-3
15. OMS. Rapport 2021 sur le paludisme dans le monde. 2021. Genève. Organisation mondiale de la Santé
16. WHO. World malaria report 2017. In Global malaria programme. 2017. Geneva. World Health Organization
17. WHO. World malaria report 2019. In Global malaria programme. 2019. Geneva. World Health Organization

18. OMS. Rapport 2019 sur le paludisme dans le monde : dossier d'informations. 2019. Genève. Programme mondial de lutte antipaludique
19. Programme national de lutte contre le paludisme. Politique nationale de lutte contre le paludisme. 3ème édition. 2014. Conakry. Ministère de la santé et de l'hygiène publique de Guinée
20. Doumbo O. Epidémiologie du paludisme au Mali : étude de la chloroquinorésistance, essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation de rideaux imprégnés de perméthrine associée au traitement systématique des accès fébriles [thèse de doctorat]. Montpellier 2; 1992
21. Programme national de lutte contre le paludisme. Plan stratégique de lutte contre le paludisme 2013-2017 - 2ème édition. 2013. Bamako. Ministère de la santé
22. Singh B, Kim Sung L, Matusop A, Radhakrishnan A, Shamsul SSG, Cox-Singh J, et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings. Lancet 2004 ; 363(9414):1017-24
23. Bykersma A. The New Zoonotic Malaria : *Plasmodium cynomolgi*. Trop Med Infect Dis 2021 ; 6(2):46
24. Gardner MJ, Hall N, Fung E, White O, Berriman M, Hyman RW, et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Nature 2002 ; 419(6906):498-511
25. Kappe SHI, Buscaglia CA, Nussenzweig V. *Plasmodium* sporozoite molecular cell biology. Annu Rev Cell Dev Biol 2004 ; 20:29-59
26. Morrissette NS, Sibley LD. Cytoskeleton of apicomplexan parasites. Microbiol Mol Biol Rev 2002 ; 66(1):21-38
27. Ménard R, Sultan AA, Cortes C, Altszuler R, van Dijk MR, Janse CJ, et al. Circumsporozoite protein is required for development of malaria sporozoites in mosquitoes. Nature 1997 ; 385(6614):336-40
28. Ménard R, Tavares J, Cockburn I, Markus M, Zavala F, Amino R. Looking under the skin : the first steps in malarial infection and immunity. Nat Rev Microbiol 2013 ; 11(10):701-12
29. Carruthers VB, Giddings OK, Sibley LD. Secretion of micronemal proteins is associated with *Toxoplasma* invasion of host cells. Cell Microbiol 1999 ; 1(3):225-35
30. Wetzel DM, Håkansson S, Hu K, Roos D, Sibley LD. Actin Filament Polymerization Regulates Gliding Motility by Apicomplexan Parasites. Mol Biol Cell 2003 ; 14(2):396-406
31. World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. 2015. Geneva. World Health Organization
32. WHO. Guidelines for the Treatment of Malaria. 2nd ed. 2010. Geneva. World Health Organization
33. Wongsrichanalai C, Pickard AL, Wernsdorfer WH, Meshnick SR. Epidemiology of drug-resistant malaria. Lancet Infect Dis 2002 ; 2(4):209-18
34. Amaratunga C, Sreng S, Suon S, Phelps ES, Stepniewska K, Lim P, et al. Artemisinin-resistant *Plasmodium falciparum* in Pursat province, western Cambodia: a parasite clearance rate study. Lancet Infect Dis 2012 ; 12(11):851-8

35. OMS. La prise en charge du paludisme : Guide du praticien. 3ème édition. 2014. Genève. Organisation mondiale de la Santé
36. Centre national de référence Paludisme. Paludisme : Agent pathogène - Base de données. 2019. Paris. INRS - EFICATT - GERES
37. Janes JH, Wang CP, Levin-Edens E, Vigan-Womas I, Guillotte M, Melcher M, et al. Investigating the host binding signature on the *Plasmodium falciparum* PfEMP1 protein family. PLoS Pathog 2011 ; 7(5):e1002032
38. Scherf A, Lopez-Rubio JJ, Riviere L. Antigenic variation in *Plasmodium falciparum*. Annu Rev Microbiol 2008 ; 62:445-70
39. Deitsch KW, Lukehart SA, Stringer JR. Common strategies for antigenic variation by bacterial, fungal and protozoan pathogens. Nat Rev Microbiol 2009 ; 7(7):493-503
40. Holstein M. Guide pratique de l'anophélisme en Afrique Occidentale Française (AOF). Entomol Med Vet 1949 ; 386:1-53
41. Aubry P, Gaüzère B-A. Paludisme. 2021. Paris. Médecine Tropicale
42. Dei-Cas E, Maurois P, Vernes A. Physiopathologie du paludisme. Med Sci 1986 ; 2(6):322-30
43. Ouédraogo CMR, Nébié G, Sawadogo L, Rouamba G, Ouédraogo A, Lankoandé J. Étude des facteurs favorisant la survenue du paludisme à *Plasmodium falciparum* chez les femmes enceintes dans le district sanitaire de Bogodogo à Ouagadougou, Burkina Faso. J Gynécol Obst Biol Reprod 2011 ; 40(6):529-34
44. Gilles HM, Lawson JB, Sibelas M, Voller A, Allan N. Malaria, anaemia and pregnancy. Ann Trop Med Parasitol 1969 ; 63(2):245-63
45. ANOFEL. Paludisme. 2014. Paris. Université Médicale Virtuelle Francophone
46. OMS. Cadre pour l'élimination du paludisme. 2017. Genève. Organisation mondiale de la Santé
47. Cowman AF, Crabb BS. Invasion of red blood cells by malaria parasites. Cell 2006 ; 124(4):755-66
48. Garcia JE, Puentes A, Patarroyo ME. Developmental biology of sporozoite-host interactions in *Plasmodium falciparum* malaria : implications for vaccine design. Clin Microbiol Rev 2006 ; 19(4):686-707
49. Han YS, Thompson J, Kafatos FC, Barillas-Mury C. Molecular interactions between *Anopheles stephensi* midgut cells and *Plasmodium berghei* : the time bomb theory of ookinete invasion of mosquitoes. EMBO J 2000 ; 19(22):6030-40
50. Aly ASI, Matuschewski K. A malarial cysteine protease is necessary for *Plasmodium* sporozoite egress from oocysts. J Exp Med 2005 ; 202(2):225-30
51. Matuschewski K, Ross J, Brown SM, Kaiser K, Nussenzweig V, Kappe SHI. Infectivity-associated changes in the transcriptional repertoire of the malaria parasite sporozoite stage. J Biol Chem 2002 ; 277(44):41948-53

52. Ghosh AK, Devenport M, Jethwaney D, Kalume DE, Pandey A, Anderson VE, et al. Malaria Parasite Invasion of the Mosquito Salivary Gland Requires Interaction between the *Plasmodium* TRAP and the Anopheles Saglin Proteins. PLoS Pathog 2009 ; 5(1):e1000265
53. Argy N, Houzé S. Épidémiologie et cycle parasitaire d'un fléau mondial, le paludisme. Act Pharma 2018 ; 57(574):18-20
54. Laurent V, Buffet P, Jauréguiberry S, Bruneel F. Physiopathologie du paludisme à *Plasmodium falciparum* : principaux mécanismes et avancées récentes. Let Infectiol 2012 ; 27(6):222-6
55. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Prise en charge et prévention du paludisme d'importation à *Plasmodium falciparum* : recommandations pour la pratique clinique 2007 (Révision de la conférence de consensus 1999). Réanimation 2008 ; 17:e1-54
56. World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000 ; 94(Suppl 1):S1-90
57. Makler MT, Palmer CJ, Ager AL. A review of practical techniques for the diagnosis of malaria. Ann Trop Med Parasitol 1998 ; 92(4):419-33
58. De Gentile L, Geneviève F. Le paludisme d'importation : diagnostic au laboratoire. Rev Fr Labor 2000 ; 2000(321):25-9
59. Delaunay P, Estran-Pomares C, Marty P. Diagnostic du paludisme : frottis sanguin, goutte épaisse et tests antigéniques. Med Mal Infect 2008 ; 38(S2):121-3
60. Adeoye GO, Nga IC. Comparison of Quantitative Buffy Coat technique (QBC) with Giemsa-stained Thick Film (GTF) for diagnosis of malaria. Parasitol Int 2007 ; 56(4):308-12
61. Gaye O, Laughlin GMC, Diouf M, Diallo S. Étude comparative de cinq méthodes de diagnostic biologique du paludisme : la goutte épaisse, la méthode QBC, la sonde à ADN, la PCR et le Parasight f test. Médecine de l'Afrique Noire 1998 ; 45(4):245-8
62. Hance P, Garnotel E, De Pina JJ, Vedy S, Ragot C, Chadli M, et al. Tests immunochromatographiques rapides de détection du paludisme, principes et stratégies d'utilisation. Med Trop 2015 ; 65(4):389-93
63. Grobusch MP, Alpermann U, Schwenke S, Jelinek T, Warhurst DC. False-positive rapid tests for malaria in patients with rheumatoid factor. Lancet 1999 ; 353(9149):297
64. Lee N, Baker J, Andrews KT, Gatton ML, Bell D, Cheng Q, et al. Effect of sequence variation in *Plasmodium falciparum* histidine- rich protein 2 on binding of specific monoclonal antibodies : Implications for rapid diagnostic tests for malaria. J Clin Microbiol 2006 ; 44(8):2773-8
65. Hänscheid T, Grobusch MP. How useful is PCR in the diagnosis of malaria ?. Trends Parasitol 2002 ; 18(9):395-8
66. De Monbrison F, Angei C, Staal A, Kaiser K, Picot S. Simultaneous identification of the four human *Plasmodium* species and quantification of *Plasmodium* DNA load in human blood by real-time polymerase chain reaction. Trans R Soc Trop Med Hyg 2003 ; 97(4):387-90

67. Camara B, Kantambadouno JB, Martin-Blondel G, Berry A, Alvarez M, Benoit-Vical F, et al. Splénomégalie palustre hyperimmune : à propos de trois cas cliniques et revue de la littérature. *Med Mal Infect* 2009 ; 39(1):29-35
68. Nagalo K, Dao F, Minodier P, Sawadogo O, Sanon H, Tall FH, et al. Le paludisme congénital maladie à *Plasmodium falciparum* : aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et pronostiques à Ouagadougou, Burkina Faso. *Pan Afr Med J* 2014 ; 18:47
69. Pike RM. Laboratory-associated infections : summary and analysis of 3921 cases. *Health Lab Sci* 1976 ; 13(2):105-14
70. El Mezouari EM, Belhadj A, Ziani M, Boughanem M, Moutaj R. Le paludisme grave d'importation chez l'adulte : étude rétrospective de treize cas admis en réanimation à Marrakech. *Pan Afr Med J* 2016 ; 25:179
71. Vannier E, Krause PJ. Human babesiosis. *N Engl J Med* 2012 ; 366(25):2397-407
72. Siala E, Bouratbine A, Aoun K. La leishmaniose viscérale méditerranéenne : Actualités du diagnostic biologique. *Tunis Med* 2022 ; 100(1):13-26
73. Société Africaine de Parasitologie (SoAP). Maladies parasitaires endémiques en Afrique. 2ème édition Tome 1. Dakar. SoAP
74. Kambiré R, Lingué K, Courtin F, Sidibé I, Kiendrébéogo D, N'gouan KE, et al. La Trypanosomose Humaine Africaine dans l'espace ivoiro-burkinabé : optimisation des stratégies de surveillance épidémiologique. *Parasite* 2012 ; 19(4):389-96
75. Soro DM, Elodie CMA, Coulibaly B, Nanan VK. Active Dépistage actif vers dépistage passif de la Trypanosomiase Humaine Africaine en Côte d'Ivoire : impact sur l'efficacité de la lutte médicale. *Rev Afr Sci Soc Santé Pub* 2022 ; 4(1):64-75
76. Moradpour D, Müllhaupt B. Hépatite C : épidémiologie, histoire naturelle et diagnostic. *Rev Med Suisse* 2015 ; 11(471):896-901
77. Diallo S, Bassène ML, Gueye MN, Thioubou MA, Dia D, Mbengue M, et al. Hépatite virale B : aspects cliniques, paracliniques et évolutifs dans le service d'Hépatogastroentérologie de l'Hôpital Aristide Le Dantec : à propos de 728 cas. *Pan Afr Med J* 2018 ; 31:82
78. Buffet C. Hépatite virale B. *Arch Mal Prof Env* 2005 ; 66(3):254-62
79. Waechter C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *Npg* 2021 ; 21(125):297-303
80. SIT, SFR, Cerf. Pandémie de covid-19 : rôle diagnostique fondamental de l'imagerie. *J Imag Diagn Interv* 2020 ; 3(4):230
81. Jawerth N. La COVID-19 vue de l'intérieur de notre corps. *Bull AIEA* 2020 ; 61(2):12-4
82. Schiffer V. Primo-infection VIH : mise au point. *Rev Med Suisse* 2005 ;36(1):2310-4
83. Vabret A, Dina J, Cuvillon-Nimal D, Nguyen E, Gouarin S, Petitjean J, et al. La grippe saisonnière. *Pathol Biol* 2010 ; 58(2):e51-7

84. Hammami A, Znazen A. Les Rickettsioses : Aspects bactériologiques et particularités diagnostiques. Rev Tunis Infect 2011 ; 5(2):68-71
85. Renvoisé A, Raoult D. L'actualité des rickettsioses. Med Mal Infect 2009 ; 39(2):71-81
86. Kefi A, Abid R, Sayhi S, Boussetta N, Battikh R, Louzir B, et al. La brucellose : manifestations cliniques, diagnostic et traitement. Rev Med Int. 2015 ; 36(Suppl 2):A103
87. Maurin M. La brucellose à l'aube du 21<sup>e</sup> siècle. Med Mal Infect 2005 ; 35(1):6-16
88. Le Turnier P, Epelboin L. Mise au point sur la leptospirose. Rev Med Int 2019 ; 40(5):306-12
89. Bourhy P, Hochedez P, Picardeau M. Leptospirose. EMC - Maladies infectieuses. 2012 ; 9(1): 1 - 2
90. Haute autorité de santé. Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. 2018. Paris. Haute autorité de santé
91. Klopfenstein T, Jaulhac B, Blanchon T, Hansmann Y, Chirouze C. Épidémiologie de la borréliose de Lyme en France : entre incertitudes et certitudes. Santé Publique 2019 ; S1(HS1):51-63
92. Bourée P, Bisaro F, Delaigue S, Djibo N, Resende P. Le diagnostic de la fièvre jaune. Rev Franc Laborat 2011 ; 2011(430):27-32
93. Daudé É, Vaguet A, Paul R. La dengue, maladie complexe. Nat Sci Soc 2015 ; 23(4):331-42
94. Flamand M, Desprès P. La dengue. Med Sci 2002 ; 18(8-9):816-8
95. Novosad J. Le choc septique. L'Aide-Soignante 2016 ; 30(182):26-7
96. Calandra T, Delaloye J, Baumgartner J-D. Sepsis sévère et choc septique. Rev Med Suisse 2006 ; 60(2):6-902
97. Payen A. L'œdème aigu du poumon. L'Aide-Soignante 2018 ; 32(201):22-3
98. Hénaux S. L'œdème aigu du poumon. L'Aide-Soignante 2013 ; 27(151):29-30
99. Loua O-O, Akakpo AEA, Ouedraogo D, Cissoko Y, Soumaré M, Konaté I, et al. Cryptococcose neuroméningée chez une patiente séronégative pour le VIH atteinte de tuberculose pulmonaire au service de Maladies infectieuses et tropicales du CHU du Point G de Bamako, Mali. Rev MTSI 2022 ; 2(4):1-6
100. Loua O-O, Alle Akakpo AE, Ouédraogo D, Soumaré M, Cissoko Y, Konaté I, et al. Sepsis post abortif compliqué de méningo-encéphalite à *Escherichia coli* chez une patiente VIH-négative au service d'infectiologie du centre hospitalier universitaire Point G de Bamako, Mali. Jaccr Infectiol 2022 ; 4(3):14-8
101. Bollotte A, Vial T, Bricca P, Bernard C, Broussolle C, Sève P. Les anémies hémolytiques immunologiques médicamenteuses : étude rétrospective de 10 observations. Rev Med Int 2014 ; 35(12):779-89
102. OMS. Lignes directrices de l'OMS sur le paludisme. 2021. Genève. Organisation mondiale de la Santé
103. Vandoolaeghe P, Schuerman L. Le vaccin antipaludique RTS,S/AS01 chez les enfants âgés de 5 à 17 mois au moment de la première vaccination. Pan Afr Med J 2018 ; 30:142

104. Biaou COA, Kpозehouen A, Glèlè-Ahanhanzo Y, Ayivi-Vinz G, Ouro-Koura A-R, Azandjémé C. Traitement préventif intermittent à la sulfadoxine-pyriméthamine chez la femme enceinte et effet sur le poids de naissance du bébé : application de la politique à 3 doses en zone urbaine au Sud Bénin en 2017. *Pan Afr Med J* 2019 ; 34:155
105. Sanogo M. Réorganisation administrative et territoriale : le découpage passe [Internet]. 27 février 2023. <http://news.abamako.com/h/281153.html>. Consulté le 30 juin 2023
106. OMS, UNICEF/PNUD/Banque mondiale/OMS pour la recherche sur les maladies de la Pauvreté. Microscopie pour la détection, l'identification et la quantification des parasites du paludisme sur frottis sanguins ou gouttes épaisses colorés dans les environnements de recherche : procédures - guide méthodologique. 2020. Genève. OMS
107. Diakite M, Kone A, Kante AS, Sangare M, Traore C, Adjambri AS, et al. Anomalies quantitatives et morphologiques de l'Hémogramme chez les clients reçus à l'Unité De CDV Du Laboratoire Central Du CHU De Yopougon. *Mali Med* 2017 ; 32(3):28-33
108. Diallo DA, Baby M, Dembélé M, Kéita A, Sidibé AT, Cissé IAH, et al. Frequency, risk factors and prognostic value of anemia associated with HIV/AIDS in the adult in Mali. *Bull Soc Pathol Exot* 2003 ; 96(2):123-7
109. Masaisa F, Gahutu JB, Mukiibi J, Delanghe J, Philippé J. Anemia in human immunodeficiency virus-infected and uninfected women in Rwanda. *Am J Trop Med Hyg* 2011 ; 84(3):456-60
110. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2019 ; 1450(1):15-31
111. Bassandja JO, Agasa SB, Likwela JL. Prévalence du portage asymptomatique du *Plasmodium* chez les donneurs bénévoles de sang à Kisangani, République Démocratique du Congo. *Pan Afr Med J* 2014 ; 17:320
112. Diop M, Ndiaye S, Seck M, Chevalier B, Jambou R, Sarr A, et al. Prévention du paludisme post-transfusionnel en zone d'endémie. *Transf Clin Biol* 2009 ; 16(5-6):454-9
113. Coordination Régionale d'Hémovigilance. Les clés de l'hémovigilance : Manuel d'aide à la formation en transfusion sanguine. 2010. Pars. Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales Midi-Pyrénées
114. Conseil supérieur de la santé. Bonnes pratiques de transfusion à l'usage des hôpitaux. 2ème édition. 2010. Bruxelles. Conseil supérieur de la santé
115. Magnang H, Padaro E, Mawussi K, Ouenangou T, Layibo Y, Kuéviakoé MDI, et al. Evaluation de la qualité des concentrés de globules rouges produits au Centre National de Transfusion Sanguine de Lomé. *Pan Afr Med J* 2019 ; 32:171
116. Uneke CJ, Ogbu O, Nwojiji V. Potential risk of induced malaria by blood transfusion in South-eastern Nigeria. *Mcgill J Med* 2006 ; 9(1):8-13
117. Kinde-Gazard D, Oke J, Gnahoui I, Massougbojji A. Le risque de paludisme transfusionnel à Cotonou, Bénin. *Cah Etu Rech Franc* 2001 ; 10(6):389-90

118. Noubouossie D, Tagny CT, Same-Ekobo A, Mbanya D. Asymptomatic carriage of malaria parasites in blood donors in Yaoundé. *Transfus Med Oxf Engl* 2012 ; 22(1):63-7
119. Doumbo O, Koita O, Traoré S, Sangare O, Coulibaly A, Robert V, et al. Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le Sahara malien. *Med Afr Noire* 1991 ; 38(2):103-9
120. Dembele L, Konate I, Goita D, Oumar AA, Sangare S, Coulibaly B, et al. Utilisation des facteurs climatiques pour la surveillance de la fréquence des occurrences de méningite/ paludisme à Bamako. *Rev Malienne Infect Microbiol* 2016 ; 8(2):33-42
121. Hassanpour G, Mohebal M, Raeisi A, Abolghasemi H, Zeraati H, Alipour M, et al. Detection of malaria infection in blood transfusion : a comparative study among real-time PCR, rapid diagnostic test and microscopy. *Parasitol Res* 2011 ; 108(6):1519-23
122. Mbopi-Keou F-X, Nguefack-Tsague G, Kalla GCM, Abessolo SA, Angwafo F, Muna W. Facteurs de risque de l'infection par le VIH dans le district de santé de Meyomessala au Cameroun. *Pan Afr Med J* 2014 ; 18:161
123. Dagnan NS, Tiembré I, Bénie Bi Vroh J, Diaby B, Zengbé-Acray P, Attoh-Touré H, et al. Séroprévalence de l'infection à VIH en conseil et dépistage volontaire par stratégie mobile en Zone rurale en Côte d'Ivoire. *Santé Publique* 2013 ; 25(6):849-56
124. Diarra S, Nasser MM, Konaté I, Dembélé M, Doucouré D, Doumbia Y, et al. Co-infection VIH/Tuberculose dans le Service de Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier Universitaire du Point G : Aspects Épidémiocliniques et Thérapeutiques à propos de 48 Cas. *Health Sci Dis* 2019 ; 20(3):11-3
125. Soumaré M, Loua O-O, Sabeya ZN, Cissoko Y, Fofana A, Konaté I, et al. Aspects radiologiques de la tuberculose pulmonaire chez les patients vivant avec le virus d'immunodéficience humaine dans les services de Maladies infectieuses et de Pneumophtisiologie du centre hospitalier universitaire Point G de Bamako. *Rev Mali Infectiol Microbiol* 2022 ; 17(2):54-60
126. Ka D, Ndiaye R, Ndour CT, Mbaye Ndiaye N, Diouf A, Fortes Déguenonvo L, et al. Aspects radiologiques de la tuberculose pulmonaire chez les patients infectés par le VIH hospitalisés au service des maladies infectieuses et tropicales de Fann de Dakar, Sénégal. *Med Afr Noire* 2016 ; 63(5):292-8
127. Bemba ELP, Bopaka RG, Moyikoua R, Ossibi-Ibara R, Ebenga-Somboko NB, Toungou SN, et al. Tuberculose pulmonaire à Brazzaville en hospitalisation pneumologique : impact du diagnostic tardif à l'infection au VIH sur les anomalies radiographiques. *Pan Afr Med J* 2016 ; 24:1-8
128. Ka D, Guéye NFN, Fall N, Touré-Badiane NO, Diop N, Batista G, et al. Prévalence de la co-infection tuberculose/VIH chez les patients naïfs d'ARV suivis au centre de traitement ambulatoire (CTA) de Fann à Dakar (Sénégal). *Med Santé Trop* 2017 ; 27(4):392-6
129. Ammouri W, Akkaoui L, Harmouche H, Mezalek ZT, Adnaoui M, Aouni M, et al. Co-infection VIH - Tuberculose. *Maroc Med* 2009 ; 31(2):91-9
130. Eholie SP, Ehui E, Domoua K, Kakou A, Diarrassouba M, Mobio N, et al. La tuberculose à l'heure du sida au centre antituberculeux de Bouaké (Côte-d'Ivoire). *Med Mal Infect* 1999 ; 29(2):99-104

131. Amat-Roze J-M. L'infection à VIH/sida en Afrique subsaharienne, propos géographiques. *Hérodote* 2003 ; 111(4):117-55
132. Anglaret X, Salamon R. Épidémie de sida en Afrique subsaharienne. *Med Sci* 2004 ; 20(5):593-8
133. Afane Ze E, Guiedem E, Okomo Assoumou MC, Pefura Yone EW. Impact dépressif de l'infection tuberculeuse sur les cellules immunitaires de défense. *Health Sci Dis* 2013 ; 14(2):1-5
134. Dumas G, Bigé N, Lemiale V, Azoulay E. Patients immunodéprimés, quel pathogène pour quel déficit immunitaire ? (en dehors de l'infection à VIH). *Med Intens Rea* 2018 ;27(4):344-66
135. Médecins Sans Frontières. Manuel clinique VIH / TB. 8ème édition. 2015. Afrique du Sud. MSF
136. Padmapriyadarsini C, Narendran G, Swaminathan S. Diagnosis & treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients. *Indian J Med Res* 2011 ; 134(6):850-65
137. Carnevale P, Robert V. 3. Bio-écologie. 2009. Marseille. IRD Éditions

## Annexes

### 1. Diagramme de Gantt

Périodes	Mai 2023	Juin-Juil 2023	Août 2023	Sept 2023	Oct-Nov 2023	Décem 2023
Activités						
Rédaction et validation du protocole						
Collecte des données						
Saisie des données						
Analyse des données						
Rédaction du document						
Correction						
Soutenance						

### 2. Fiche d'enquête

#### Q1. Données sociodémographiques et prophylactique du donneur      Fiche N° : .....

Identifiant : ..... âge (ans) : ....., Sexe F  M  , Profession : ....., Résidence : ..... Ancien donneur  Nouveau donneur  , Usage de MILD ( Oui, Non), Symptomatique (  Oui,  Non).

Q2. Lieu du don  Centre national de transfusion  Autre (à préciser) : .....

#### Q3. Données sociodémographiques du receveur

Identifiant : ....., âge (ans) : ....., Sexe : F M, GS/Rh : ....., Profession : ....., Résidence : ..... Statut matrimonial (Célibataire, Marié(e), Veuf(ve), Divorcé(e))

#### Q4. Antécédents, statut sérologique-VIH, statut immuno-virologique et traitement ARV des receveurs

Antécédent : HTA, Diabète, Tuberculose, UGD, Gastrite, Autres : .....

Statut sérologique :  VIH-négatif,  VIH-1,  VIH-2,  VIH-1 & 2

Statut immuno-virologique : CD4= .....Cell/mm<sup>3</sup>, Charge virale = .....Copie/ml

Traitement ARV :  TDF+3TC+EFV,  TDF+3TC+DTG,  TDF+3TC+LPV/r,

Autre : ....., Durée de TARV= ..... mois.

#### Q5. Diagnostic des receveurs avant la transfusion sanguine

Date d'admission : ..... / ..... / 2020

Diagnostic principal : .....

Diagnostics associés : .....

.....

**Q6. Données biologiques des poches de sang et chez les receveurs**

N° de poche : ..... , Date du don :... /.../2020, Date de péremption :.../.../2020

**Produit sanguin :** Sang total  Concentré érythrocytaire  GS/Rh : .....

Tests réalisés	Sur la poche			Chez le receveur (avant transfusion)		
	Oui	Non	Résultat	Oui	Non	Résultat
TDR- Ag <i>Pf</i>			Négatif <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/>			Négatif <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/>
TDR- Pan Ag			Négatif <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/>			Négatif <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/>
GE (T/μl de sang)			Négative <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Dp :			Négative <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Dp :
FM			Négatif <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Esp :			Négatif <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Esp :
Génotypage			Négatif <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Espèce :	Pré transfusion date : __/__/2020		
Hb (g/dl)						
				Post transfusion date : __/__/2020		
TDR- Ag <i>Pf</i>						Négatif <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/>
TDR- Pan Ag						Négatif <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/>
GE (T/μl de sang)						Négative <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Dp :
FM						Négatif <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Esp :
Hb (g/dl)						
Génotypage (si GE positive en post transfusion)						Espèce :

**Q7. Type d'anémie :** .....

**Q8. Indications de la transfusion :** .....

**Q9. Données évolutives**

Amélioration  Décédé  Transféré  Décharge Date : ..... /..... / 2020

**NB :** la fiche d'enquête des donneurs a été établie à part

### 3. Résumé – Abstract

#### Résumé

**Introduction :** le paludisme constitue une véritable menace sanitaire en Afrique sub-saharienne où le *Plasmodium* n'est pas recherché dans les poches de sang. Notre objectif principal était de déterminer sa prévalence dans les poches de sang, les facteurs associés et l'implication des poches de sang dans la transmission du paludisme dans notre contexte. **Méthodes :** du 1<sup>er</sup> avril au 30 novembre 2020 nous avons mené une étude transversale retro-prospective sur des poches de sang et des receveurs hospitalisés dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU Point G de Bamako. Le logiciel SPSS 22.0 nous a permis de faire des analyses statistiques par méthode de régression logistique binaire avec un seuil de significativité  $p < 0.05$  et un risque relatif encadré par l'intervalle de confiance à 95%. **Résultats :** la fréquence de la transfusion sanguine était de 71.1%, la prévalence du portage plasmodial des poches de sang était de 22% avec des parasitémies comprises entre 25 et 350 trophozoïtes/ $\mu$ l. Le jeune âge du donneur ( $p=0.000$  ; RR=0.14 [IC à 95% = 0.10 – 0.38]), le don occasionnel ( $p=0.000$  ; RR= 0.04 [IC à 95% = 0.01 – 0.19]) et le non-usage des MILD par les donneurs ( $p=0.048$  ; RR= 0.53 [IC à 95% = 0.29 – 1]) étaient les facteurs indépendamment associés à ce portage plasmodial. Au total 108 patients ont reçu chacun au moins une poche de sang, parmi lesquels 105 (97.2%) étaient séropositifs pour le VIH, la majorité a été transfusée pour une anémie normocytaire normochrome décompensée avec une hémoglobine moyenne à  $7.7 \pm 1.7$  g/dl (extrêmes de 2.5 et 11.9 g/dl) et 54 (71%) ont développé le paludisme suite à la réception des poches de sang infestant, après une incubation de 1 à 7 jours chez 65 (92%) avec une moyenne de  $4 \pm 3.5$  jours. La durée moyenne d'hospitalisation était de 23 jours avec des extrêmes de moins 24 heures et 94 jours. Parmi les receveurs 36 (33.3%) sont décédés et les décès étaient significativement associés à l'immunodépression sévère ( $CD4 < 200$  cellules/ $mm^3$ ) [ $p=0.002$ , RR= 0.2 (IC à 95%= 0.10 – 0.52)], l'anémie sévère [ $p = 0.034$  ; RR= 0.26 (IC à 95%= 0.10 – 0.90)] et l'anémie décompensée [ $p = 0.034$  ; RR= 3.88 (IC à 95%= 1.11 – 13.56)]. **Conclusion :** les poches de sang portant du *Plasmodium* le transmet aux receveurs déjà fragilisés par des affections chroniques, favorisant la survenue précoce du paludisme transfusionnel chez eux. Une sélection rigoureuse des donneurs de sang permettrait de rompre la transmission du paludisme et d'autres infections par la transfusion sanguine.

**Mots clés :** Afrique subsaharienne, Donneurs, Paludisme, Transfusion sanguine

**Auteur :** Ouo Ouo LOUA, Tél : 00223 90 61 27 26, E-mail : [ouojuniorloua@yahoo.com](mailto:ouojuniorloua@yahoo.com)

## Abstract

**Introduction:** the malaria is a real health threat in sub-Saharan Africa where *Plasmodium* is not sought in blood bags. Our main objective was to determine its prevalence in blood bags, the associated factors and the involvement of blood bags in the transmission of malaria in our context. **Methods:** from april 1 to november 30, 2020, we conducted a retro-prospective cross-sectional study on blood bags and recipients hospitalized in the infectious and tropical diseases department of Point G university teaching hospital in Bamako. The SPSS 22.0 software allowed us to carry out statistical analyzes using the binary logistic regression method with a significance threshold  $p < 0.05$  and a Odds ratio framed by the 95% confidence interval. **Results:** the frequency of blood transfusion was 71.1%, the prevalence of Plasmodium carriage of blood bags was 22% with parasitaemia between 25 and 350 trophozoites/ $\mu$ l. The young age of the donor ( $p=0.000$ ; OR=0.14 [95% CI = 0.10 – 0.38]), occasional donation ( $p=0.000$ ; OR= 0.04 [95% CI = 0.01 – 0.19]) and the lack of use of LLINs by donors ( $p=0.048$ ; OR= 0.53 [95% CI = 0.29 – 1]) were the factors independently associated with this plasmodial carriage. A total of 108 patients each received at least one blood bag, of which 105 (97.2%) were HIV positive, the majority were transfused for decompensated normochromic normocytic anemia with an average hemoglobin of  $7.7 \pm 1.7$  g/dl (extremes of 2.5 and 11.9 g/dl) and 54 (71%) developed malaria following receipt of the infesting blood bags, after an incubation of 1 to 7 days in 65 (92%) with an average of  $4 \pm 3.5$  days. The average duration of hospitalization was 23 days with extremes of minus 24 hours and 94 days. Among recipients 36 (33.3%) died and deaths were significantly associated with severe immunosuppression ( $CD4 < 200$  cells/ $mm^3$ ) [ $p=0.002$ , OR= 0.2 (95% CI= 0.10 – 0.52)], the severe anemia [ $p = 0.034$ ; OR= 0.26 (95% CI= 0.10 – 0.90)] and the decompensated anemia [ $p = 0.034$ ; OR= 3.88 (95% CI= 1.11 – 13.56)]. **Conclusion:** blood bags carrying *Plasmodium* transmit it to recipients already weakened by chronic conditions, favoring the early onset of transfusion malaria in them. Careful selection of blood donors would break the transmission of malaria and other infections through blood transfusion.

**Keyword:** Blood transfusion, Donors, Malaria, Sub-Saharan Africa

**Author :** Ouo Ouo LOUA, Tel : 00223 90 61 27 26, E-mail : [ouojuniorloua@yahoo.com](mailto:ouojuniorloua@yahoo.com)