

Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple-Un But-Une Foi



FACULTÉ DE MÉDECINE, ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE (FMOS)

Année universitaire : 2012-2013

N°

Thèse:

Evaluation des signes cliniques dans le diagnostic du paludisme dans une zone à transmission stable, Kalifabougou, cercle de Kati

Présentée et soutenue publiquement le...../...../ 2013

Devant la Faculté de Médecine, et d'Odonto-Stomatologie

PAR Mlle TOGOLA Djénéba

Pour obtenir le grade de docteur en médecine

(Diplôme d'état)

JURY

Président : Prof Amagana DOLO

Membres du JURY : Prof Mouctar DIALLO, Dr Kassoum KAYENTAO

Co-directeur de thèse : Dr Aissata ONGOIBA

Directeur de thèse : Prof Boubacar TRAORE

I. INTRODUCTION

Le paludisme ou malaria est une érythrocytopathie fébrile, hémolysante, dû au développement et à la multiplication d'une ou de plusieurs des quatre espèces plasmodiales inféodées à l'homme : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*¹ ; Récemment une cinquième espèce a été décrite chez l'homme : *Plasmodium knowlesi*². Ces parasites sont inoculés à l'homme par la piqûre infestante d'un moustique anophèle femelle du genre *Anopheles*, lors d'un repas sanguin³.

C'est une maladie tropicale qui sévit sur un mode endémo-épidémique et pose un problème majeur de santé publique dans les pays en voie de développement. Ses conséquences socio-économiques sont redoutables.

Sélon l'OMS en 2010, les estimations font état de 216 millions d'épisodes palustres dont 81% dans la région Afrique de l'OMS, soit 174 millions de cas; 655.000 cas de décès annuels sont attribuables au paludisme, dont 91% en Afrique. A l'échelle mondiale 86% des décès imputables au paludisme frappent les enfants de moins de 5 ans.

Au Mali, le paludisme sévit sur tout le territoire. Il demeure un problème majeur de santé publique de par son impact sur la mortalité, la morbidité et ses répercussions socio-économiques sur la population en général, chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans en particulier. Il a été enregistré en 2008 dans les établissements de santé, 1.326.639 cas de paludisme (78,8% de cas simples et 21,2% de cas graves) soit 37,35% du total des motifs de consultations dont 1328 décès, soit un taux de létalité de 1,00 %⁴. Au Mali le paludisme demeure une des principales causes des hospitalisations fébriles de l'enfant en service de pédiatrie (12,6%), les enfants de 13-36 mois sont les plus touchés, soit 44,3 %. Le neuropaludisme est la complication la plus fréquente (55,3%) des cas graves⁵, Il occupe la deuxième place dans les étiologies des syndromes fébriles en médecine interne de l'Hôpital du Point G avec 12,8%⁶. Le diagnostic d'une telle affection est par conséquent fondamental, il repose si possible sur un diagnostic clinique combiné à un diagnostic biologique⁷.

Le diagnostic du paludisme demeure encore difficile parce que dans la majorité des cas il repose uniquement sur l'examen clinique qui est en fait un diagnostic d'élimination en l'absence de signes évocateurs d'une affection précise. Une évaluation clinique, même effectuée par des experts, peut ne pas confirmer ou écarter de façon fiable un diagnostic du paludisme⁸.

En zone d'endémie, tout particulièrement en Afrique, malgré les recommandations récentes de l'OMS, le traitement est donné à la suite d'un diagnostic clinique de présomption basé sur la présence de la fièvre. Cependant, seule la mise en évidence du parasite peut apporter un diagnostic de certitude et conduire à un traitement approprié (par l'utilisation d'outils diagnostiques)⁹. Quelque soit la méthode utilisée, un test diagnostique devrait être capable de différencier correctement les individus infectés de ceux qui ne le sont pas¹⁰. La validité d'un test est généralement déterminée par sa sensibilité et sa spécificité. L'examen microscopique d'un frottis sanguin et d'une goutte épaisse demeure la méthode de référence pour le diagnostic du paludisme. Il permet de confirmer la maladie, d'identifier l'espèce plasmodiale en cause et d'évaluer la parasitémie, ce qui conditionne à la fois le pronostic et la conduite thérapeutique¹¹.

La politique actuelle de lutte contre le paludisme vise l'atteinte des Objectifs du Millénaire pour le Développement (OMD). En vue d'atteindre une couverture universelle, les mécanismes de subventions ont été renforcés pour faciliter la distribution des médicaments et des tests de diagnostic rapide (TDR) chez les femmes enceintes et les enfants de moins de cinq ans¹². Cependant, malgré cette recommandation, les pays en Afrique au sud du Sahara sont souvent limités par l'inaccessibilité, la rupture précoce des stocks de TDR. Quant à la goutte épaisse qui demeure le gold standard, sa réalisation nécessite l'utilisation de la microscopie, et d'une expertise qui souvent n'existent pas, d'où l'intérêt et l'importance du diagnostic clinique présomptif comme moyen de diagnostic.

Au cours de ce travail, partie intégrante d'une cohorte sur l'histoire naturelle de l'immunité acquise, nous nous proposons d'évaluer les valeurs diagnostiques des signes cliniques palustres majeurs pendant une année.

II. OBJECTIFS

1. GENERAL

Evaluer l'intérêt des signes cliniques dans le diagnostic du paludisme à Kalifabougou.

2. SPECIFIQUES

- ✚ Décrire les caractéristiques socio démographiques de la population d'étude.
- ✚ Déterminer la fréquence des différents signes cliniques majeurs du paludisme.
- ✚ Déterminer la sensibilité, et la spécificité des signes cliniques dans le diagnostic du paludisme.
- ✚ Déterminer les valeurs prédictives positives et négatives (VPP, VPN) des signes cliniques dans le diagnostic du paludisme.

III. GENERALITES :

1. HISTORIQUE :

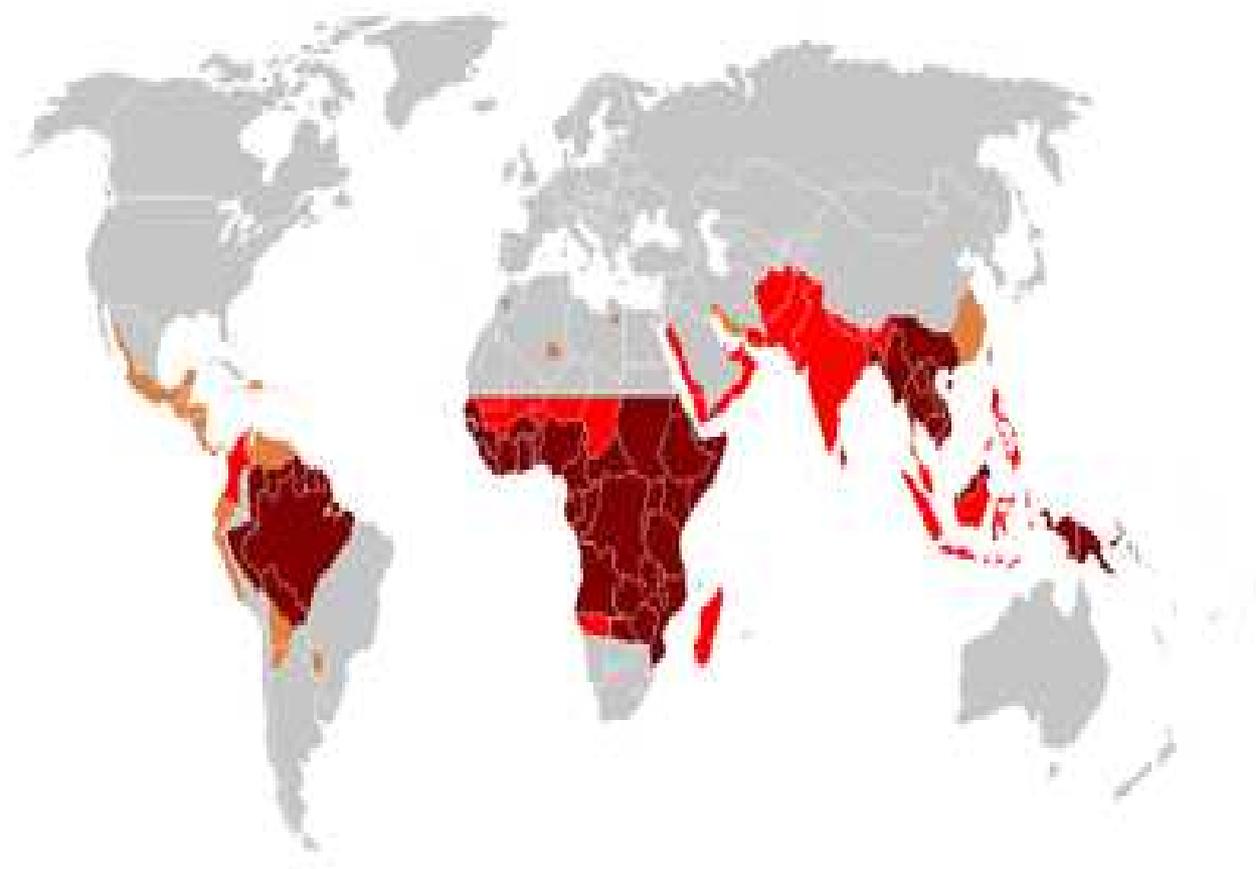
Le paludisme est une maladie protozoaire transmise par un moustique appelé « anophèle » et est causé par le Plasmodium qui infecte alternativement les hôtes humains et les insectes. C'est une maladie très ancienne et on pense que l'homme préhistorique a dû en souffrir. La maladie est probablement originaire d'Afrique et a suivi les migrations humaines vers les côtes de la Méditerranée, jusqu'en Inde et en Asie du Sud-est. Dans le passé, le paludisme était fréquent dans les marais Pontins, autour de Rome et son nom a été tiré de l'italien (mal - aria ou "mauvais air"). Il était aussi connu sous le nom de fièvre romaine¹³.

En 1880, Charles Laveran découvre le *P falciparum*. L'année suivante il publie Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme dans lequel il décrit les formes principales sous lesquelles se présente l'hématozoaire. En 1882, il se rend à Rome pour étudier les paludéens de la campagne romaine. Il découvre dans leur sang le même parasite que celui trouvé à Constantine. En 1898, Ronald Ross démontre l'existence du *Plasmodium* dans l'estomac de l'anophèle. Cette découverte lui vaut le prix Nobel en 1902 tandis que Charles Laveran le reçoit en 1907 « en reconnaissance de son travail sur le rôle joué par le protozoaire dans la cause des maladies ». En 1899, l'italien Giovanni Battista Grassi démontre que le paludisme ne peut être transmis que par les anophèles via leur système digestif¹⁴.

2. EPIDEMIOLOGIE :

2.1. Répartition géographique du paludisme dans le monde :

Le paludisme est une endémie mondialement répandue. Il est une des premières causes de mortalité infantile dans les pays en voie de développement. D'après l'OMS en 2006, le paludisme sévissait d'une manière endémique dans 101 pays dont la répartition géographique est la suivante : 45 pays de la région Africaine de l'OMS, 21 pays de la région des Amériques, 4 pays de la région Européenne, 14 pays de la région méditerranée orientale, 8 de la région Asie du Sud-est et 9 de la région du pacifique occidental¹⁵.



☞ Régions du monde où le paludisme est endémique.

- Prévalence élevée de la chloriquino-résistance ou multi-résistance
- Chloriquino-résistance présente
- Pas de *Plasmodium falciparum* ou de chloriquino-résistance
- Pas de paludisme

Figure 1: Carte épidémiologique du paludisme dans le monde

SOURCE : WHO 2006

2.2. Répartition géographique du paludisme en Afrique et au Mali

L'indice de stabilité déterminé par Mac Donald caractérise le niveau d'endémicité du paludisme et permet de distinguer :

- Des zones de paludisme stable où la forte transmission entraîne une prémunition.
- Des zones de paludisme instable où le caractère épisodique de la transmission ne permet pas le développement d'une prémunition.
- Des zones intermédiaires entre ces deux situations
- ❖ L'Afrique est un continent qui présente sur le plan géographique six faciès épidémiologiques:
 - 🚩 le faciès équatorial et le faciès tropical qui sont des zones de paludisme stable,
 - 🚩 le faciès sahélien qui est une zone de paludisme intermédiaire,
 - 🚩 le faciès désertique, le faciès montagnard et austral qui sont des zones de paludisme instables¹⁶.
- ❖ Cinq faciès épidémiologiques de transmission du paludisme ont été décrits au MALI par Doumbo et al¹⁷ qui sont entre autres :
 - 🚩 Une zone soudano-guinéenne à transmission saisonnière longue de 6 mois (stable). Le paludisme y est holo-endémique avec un indice Plasmodique (IP) d'environ 85% de juin à novembre. La prémunition est acquise autour de 5 ans.
 - 🚩 Une zone de transmission saisonnière courte de 3 à 4 mois (intermédiaire). Elle correspond à la zone nord-soudanienne et au sahel. Le paludisme y est hyper-endémique avec un indice Plasmodique variant entre 50 et 75%. La prémunition est atteinte autour de 9 ans et le neuropaludisme est une des complications les plus fréquentes entre 1 et 9 ans.
 - 🚩 Une zone de transmission sporadique voire épidémique correspondant au Sahara (instable). L'IP est inférieur à 5% ; même les adultes de cette zone sont exposés au risque de paludisme grave et compliqué.
 - 🚩 Les zones de transmission bi ou plurimodale (instable) comprenant le delta intérieur du fleuve Niger et les zones de barrage : Sélingué, Manantali et Markala. Le paludisme y est méso-endémique, l'IP est inférieur à 40%. La prévalence de l'anémie palustre est très élevée dans la tranche d'âge de moins de 9 ans.

- ✚ Les zones peu propices à l'impaludation (instable) : les milieux urbains (Bamako ; Mopti) : Le paludisme y est hypo-endémique avec un IP inférieur à 10%. Les adultes Bamakois courent aussi le risque de paludisme grave.

3. AGENTS PATHOGENES ET VECTEURS :

3.1. Agents pathogènes :

Le paludisme est transmis par un protozoaire appartenant au genre *Plasmodium*. Il existe de très nombreuses espèces de *Plasmodium* (plus de 140), touchant diverses espèces animales mais seulement cinq de ces espèces sont retrouvées en pathologie humaine. Il s'agit de *P falciparum*, *P vivax*, *P ovale*, *P malariae* et *P knowlesi*¹⁸. Ce sont des sporozoaires ayant deux types de multiplication : une multiplication sexuée (sporogonie) chez le moustique, et une multiplication asexuée (schizogonie) chez l'homme.

- ❖ *P falciparum* : Il est responsable de la fièvre tierce maligne, c'est l'espèce la plus redoutable et la plus intensément répandue. Elle est responsable de la quasi-totalité des décès dus au paludisme¹⁹. Il est surtout répandu dans les zones intertropicales où le paludisme sévit de façon endémique. Elle représente 85 à 90% de la formule parasitaire au Mali¹⁷⁻²⁰.
- ❖ *P malariae* : Il est responsable de la fièvre quarte, cette espèce n'est pas meurtrière mais peut entraîner des rechutes jusqu'à 20 ans après la primo-infection due à la présence des formes pré-érythrocytaires (formes latentes ou hypnozoïtes) s'exprimant à l'occasion d'une agression, telle une splénectomie²¹. il est essentiellement présent en Afrique et en Asie et représente 10 à 14% de la formule parasitaire au Mali²⁰
Erreur ! Signet non défini..
- ❖ *P ovale* : Il est responsable de la fièvre tierce bénigne, cette espèce ne tue pas mais entraîne des rechutes plusieurs années (2 à 5 ans) après l'inoculation sporozoaire, présent surtout dans les régions où *P. vivax* est absent ou rare (Afrique noire) ou il représente moins de 1% de la formule parasitaire²⁰
Erreur ! Signet non défini..
- ❖ *P vivax* : Cette espèce est aussi responsable de la fièvre tierce bénigne. Il faut noter que pour ce parasite, la pénétration dans les hématies nécessite la présence de

l'antigène Duffy²², Ce qui explique sa répartition géographique actuelle (Asie et Amérique et exceptionnellement en Afrique du Nord). Sa présence a été confirmée au Nord du Mali dans nos populations leucodermes en 1998 sous forme de foyers autochtones²³.

- ❖ *P knowlesi* : il s'agit d'une espèce dont l'inféodation à l'homme a été récemment mise en évidence, génétiquement proche de *Plasmodium vivax*, et microscopiquement de *Plasmodium malariae*. Il a été découvert récemment chez l'Homme en Malaisie (mais était connu antérieurement chez le singe).

3.2. Vecteurs :

Le paludisme est transmis à l'homme par la piqûre infestante d'un moustique *culicidea* du genre *Anopheles* au moment de son repas sanguin. Seule la femelle, hématophage, assure la transmission. Elle ne pique qu'à partir du coucher du soleil avec un maximum d'activité entre 23 heures et 6 heures du matin. Cela explique que l'utilisation des moustiquaires est le moyen de prévention individuelle le plus efficace¹⁸.

Au Mali, ce sont les membres du complexe *Anopheles gambiae s.l.*, *Anophèles arabiensis* et *Anophèles funestus*^{24 - 25 - 26} qui transmettent le paludisme. Leur durée de vie moyenne est d'un mois²⁷.

4. MODE DE TRANSMISSION :

L'épidémiologie du paludisme comporte l'étude de quatre éléments dont la réunion simultanée est indispensable au développement de la maladie :

- ✚ La présence d'hommes porteurs de gamétocytes du *Plasmodium* dans leur sang périphérique ; en effet le portage des formes sexuées est essentiel au développement du parasite²⁸, d'où l'idée de la recherche d'un vaccin bloquant la transmission homme-vecteur.
- ✚ L'existence d'une population d'anophèles vecteurs ; qui soit compatible avec le parasite. En effet le parasite a besoin de conditions physiologiques pouvant permettre son développement (sa morphogénèse) en défiant la réponse immunitaire de son hôte.

- ✚ La présence d'hommes réceptifs au *Plasmodium* : des études ont bien montré la présence des récepteurs antigéniques par lesquels le parasite pénètre les globules rouges. C'est ainsi que les antigènes Duffy sont nécessaires pour l'infection des hématies par le *Plasmodium vivax*. C'est pour cette raison que les infections par *P. vivax* sont rares dans la population mélanoderme qui est Duffy négative en Afrique.
- ✚ Les facteurs environnementaux tels que la température, la pluviométrie et l'humidité relative constituent des éléments déterminants dans l'épidémiologie du paludisme.

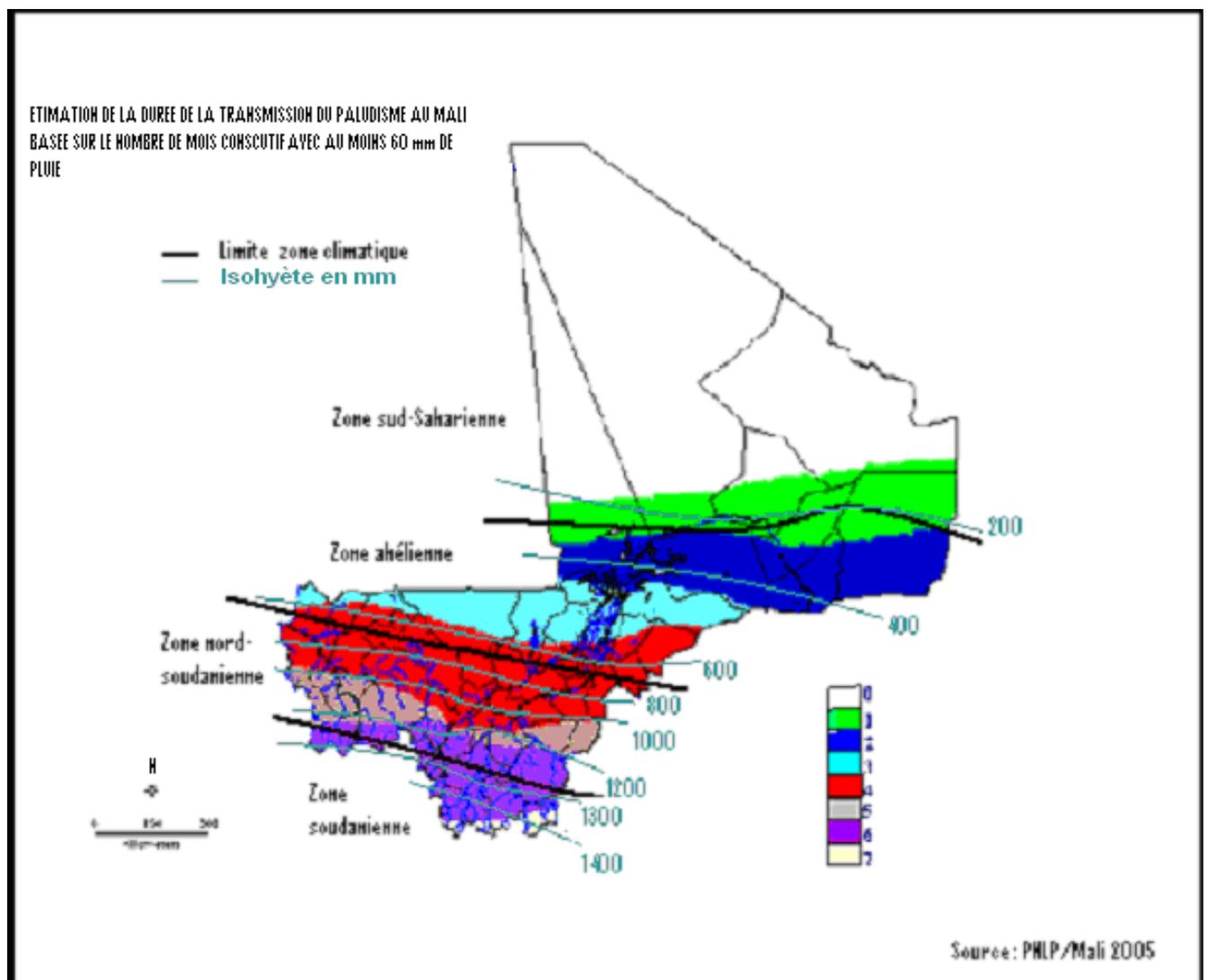


Figure 2: Estimation de la pluviométrie du Mali.

5. CYCLE BIOLOGIQUE DES PLASMODIES HUMAINES:

Le cycle se déroule successivement chez l'homme et chez l'anophèle. Chez l'homme le cycle se divise en une phase hépatique ou pré-érythrocytaire ou exo-érythrocytaire et en une phase sanguine.

- Schizogonie pré-érythrocytaire : Les sporozoïtes inoculés à l'homme par la piqûre infestante de l'anophèle femelle lors de son repas sanguin transitent une trentaine de minutes dans le sang puis colonise le foie. Ils se transforment en schizontes pré-érythrocytaires ou « corps bleus » (formes multi nucléées) qui, après quelques jours de maturation, éclatent et libèrent des milliers de mérozoïtes dans le sang (10 000 à 30 000 mérozoïtes en fonction des espèces). Dans les infections à *P. vivax* et *P. ovale*, une schizogonie hépatique retardée (hypnozoïtes) peut entraîner la libération dans le sang de mérozoïtes plusieurs mois après la piqure du moustique, expliquant ainsi les réviviscences tardives observées avec ces 2 espèces¹⁸.

- Schizogonie érythrocytaire : La pénétration du mérozoïte dans l'érythrocyte par endocytose et leur maturation en trophozoïtes puis en schizontes prend 48 ou 72 heures (en fonction de l'espèce) et conduit à la destruction du globule rouge hôte et à la libération de 8 à 32 nouveaux mérozoïtes. Ces mérozoïtes pénètrent dans de nouveaux globules rouges et débute ainsi un nouveau cycle de réplication. Cette partie du cycle correspond à la phase clinique : la parasitémie s'élève, le sujet devient fébrile, c'est l'accès palustre. En l'absence de traitement, tous les schizontes érythrocytaires arrivent à maturation au même moment, entraînant la destruction d'un grand nombre de globules rouges de manière périodique, toutes les 24 heures (pour *P. knowlesi*), 48 heures (fièvre tierce de *P. falciparum*, *P. vivax* ou *P. ovale*) ou toutes les 72 heures (fièvre quarte de *P. malariae*). Après un certain nombre de cycles érythrocytaires, certains mérozoïtes subissent une maturation d'une dizaine de jours, accompagnée d'une différenciation sexuée : ils se transforment en gamétocytes males et femelles¹⁸.

- Chez l'anophèle, les gamétocytes, ingérés par le moustique lors d'un repas sanguin sur un sujet infecté, se transforment en gamètes males et femelles qui fusionnent en un œuf libre, mobile appelé 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 qui migrent ensuite vers les glandes salivaires du moustique. Ces sporozoïtes sont les formes infestantes prêtes à être

inoculées avec la salive du moustique, lors d'un repas sanguin sur un hôte vertébré. La durée du développement sporogonique des *Plasmodium* varie en fonction des conditions climatiques: entre 9 et 20 jours pour *P. falciparum* (entre, respectivement, 30°C et 20°C), un peu plus rapide pour *P. vivax* à températures équivalentes, plus long pour *P. malariae*.¹⁶ (Figure 3).

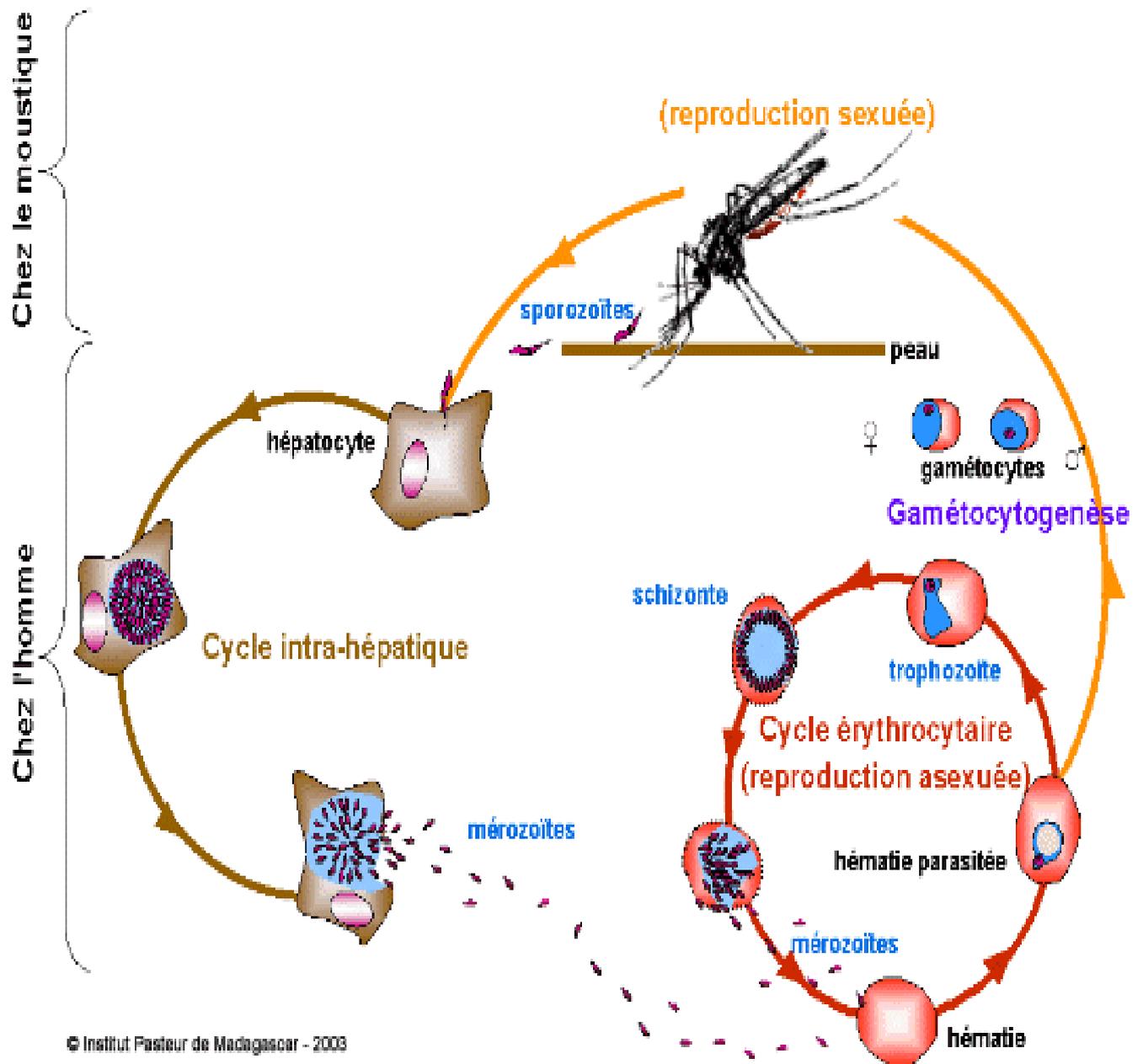


Figure 3: Cycle biologique du Plasmodium humain.

6. PHYSIOPATHOLOGIE

6.1. L'accès palustre simple :

Le facteur déclenchant de la fièvre est la présence du pigment malarique ou hémozoïne dans le sang. Il provient de l'éclatement des hématies parasitées et agirait sur les centres bulbaires thermorégulateurs. La fièvre peut avoir une allure continue (cycle endo-érythrocytaire mal synchronisé) ou avoir une périodicité (cycle endo-érythrocytaire bien synchronisée avec libération régulièrement répétée de pigment malarique dans le sang). L'hépatomégalie et surtout la splénomégalie sont la conséquence de l'hyperactivité du système monocyte-macrophage chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires.

6.2. Paludisme grave ou compliqué :

Le neuropaludisme est la complication majeure du paludisme à *P. falciparum*, appelée ainsi à cause de l'obstruction des capillaires du cerveau par les débris d'hématies éclatées, associe une élévation importante de la température (40 °C) et un coma (d'une durée souvent supérieure à 30 minutes). Elle est de mauvais pronostic malgré le traitement. L'apparition d'une telle malaria sévère peut être soit progressive soit brutale.

6.3. Anémie palustre:

En zone sub-saharienne, le concept d'anémie palustre est difficile à définir, l'on reconnaît à l'anémie souvent des étiologies multifactorielles. Mais elle atteint avec prédilection les nourrissons, les enfants et les femmes enceintes notamment les primigestes. L'anémie est le plus souvent attribuée au paludisme quand elle survient chez les malades en période de transmission intense du paludisme (saison des pluies et surtout vers la fin de celle-ci). Elle est la conséquence de la lyse des globules rouges non parasités qui serait secondaire aux modifications survenant à la surface de ces cellules au cours de l'infection palustre²⁹. L'hémolyse due à l'introduction du sporozoïte dans l'organisme était la plus connue pour expliquer l'anémie observée au cours d'une infection palustre. Plus récemment l'accent a été mis sur le rôle d'un déficit de production de la moelle hématopoïétique à cause d'un phénomène de dysérythropoïèse. Mais il est primordial de savoir que le plus souvent,

l'anémie survient en zone sub-saharienne sur des terrains déficitaires en éléments nécessaires à l'érythropoïèse notamment le fer. Elle peut être associée à d'autres affections virales et bactériennes responsables d'un état inflammatoire pouvant entraîner un déficit de production érythrocytaire par trouble de l'utilisation du fer par les érythroblastes³⁰⁻³¹.

Les mécanismes de l'anémie associée au paludisme sont encore incomplètement élucidés mais la conjonction de ces deux mécanismes constitue un facteur d'aggravation et de mauvaise tolérance à l'anémie.

6.4. Splénomégalie palustre :

La rate, organe essentiel, agit comme moyen de défense par séquestration d'hématies parasitées et sans doute d'hématies saines sensibilisées par des antigènes plasmodiaux. Elle participe également aux déclenchements des mécanismes cellulaires et humoraux. L'hypertrophie de la rate est la conséquence de l'hyperactivité du système monocytes-macrophages chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires. Chez l'enfant de 4 mois à 10 ans, la fréquence de la splénomégalie est considérée comme un bon indice de morbidité palustre. Dans les zones d'endémie palustre stable, elle disparaît progressivement entre 10 et 15 ans, témoignant de l'acquisition de la prémunition³².

7. FORMES CLINIQUES :

7.1. Le paludisme de primo-invasion:

Il frappe les sujets neufs et les enfants de moins de 5 ans. IL associe habituellement :

- ✓ Une fièvre à 39-40°C, continue, parfois irrégulière ;
- ✓ Un malaise général : courbatures, céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhée (classique "embarras gastrique fébrile") et des myalgies. L'examen physique trouve une discrète hépatomégalie douloureuse sans splénomégalie.

7.2. Accès palustre simple:

Les accès se produisent selon une périodicité de 36 à 48 heures pour *P. falciparum*. Ils évoluent de façon stéréotypée en trois (3) phases :

- Phase de frissons : (dure une heure) : sensation de froid intense, le malade grélotte et accumule des couvertures. La température monte à 39°C, le pouls est rapide, la tension artérielle est basse ; il existe parfois une splénomégalie.
- phase de chaleur :(2 à 6 heures) : la température atteint 40°C ; la peau est brûlante. Le malade réjette les couvertures. Soif, nausée, céphalées sont fréquentes. La rate diminue de volume.
- phase de sueurs : (1 à 2 heures) abondantes, le malade mouille ses draps. La température chute et est suivie de sensation de bien-être.

L'accès palustre est considéré comme simple, car il n'est associé à aucun signe de gravité.

7.3. L'accès palustre grave et compliqué :

Seule l'espèce *P. falciparum* est responsable du paludisme grave ou compliqué. Il s'observe chez les sujets non immuns (jeunes enfants, femmes enceintes, expatriés, sujets vivants en zone hypo-endémique). L'OMS a défini des critères de gravité du paludisme. La présence d'un seul de ces critères, clinique ou biologique, associé à la présence d'une forme asexuée de *P. falciparum* dans le sang, fait porter le diagnostic d'accès palustre grave^{33 34} :

- ✓ Troubles de la conscience : Score de Glasgow modifié ≤ 9 chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans, Score de Blantyre ≤ 2 chez le petit enfant ;
- ✓ Convulsions répétées : ≥ 2 / 24 heures (malgré la correction de l'hyperthermie) ;
- ✓ Prostration Extrême : faiblesse ou chez l'enfant : « Impossibilité de tenir assis pour un enfant en âge de le faire, ou de boire pour un enfant » ;
- ✓ Détresse respiratoire ;
- ✓ Ictère Clinique ou biologique (bilirubine $> 50 \mu\text{mol/L}$) ;
- ✓ Hémoglobinurie macroscopique : Urines rouges foncées ou noires hémoglobinurie ou myoglobinurie à la bandelette absence d'hématurie microscopique ;

- ✓ Collapsus circulatoire : TAS < 80 mmHg chez l'adulte TAS < 50 mmHg chez l'enfant
- ✓ Œdème pulmonaire : Définition radiologique ;
- ✓ Saignement anormal ;
- ✓ Anémie grave : (Adulte) = Hb < 7 g/dl ou Hte < 20 % ; (Enfant) = Hb < 5 g/dl ou Hte < 15% ;
- ✓ Hypoglycémie : Glycémie < 2,2 mmol/L ;
- ✓ Acidose métabolique : pH < 7,35 ou bicarbonates < 15 mmol/L ;
- ✓ Hyperlactatémie : Lactates plasmatiques > 5 mmol/L ;
- ✓ Hyperparasitémies : > 4% chez le sujet non immun ;
- ✓ Insuffisance rénale : Créatininémie > 265 μ mol/L après réhydratation ou diurèse < 400 ml/24h chez l'adulte (< 12mL/kg/24h chez l'enfant) ¹⁸.

7.4. La fièvre bilieuse hémoglobinurique:

Dévenue exceptionnelle, elle ne constitue pas à proprement parler une manifestation du paludisme mais seulement un syndrome d'étiologie immuno-allergique. Classiquement elle survénait chez un ancien paludéen à *P. falciparum* soumis, plusieurs années auparavant, à une chimioprophylaxie, souvent irrégulière, par la quinine et d'autres molécules qui lui sont chimiquement proches (ce sont tous des amino-alcools : méfloquine, halofantrine). Elle consiste en une hémolyse intravasculaire. Le début est brutal marqué par des lombalgies violentes et un état de prostration. Une fièvre, des vomissements alimentaires puis bilieux surviennent. Un ictère hémolytique apparaît avec anémie, collapsus, oligurie ou oligo-anurie faite « d'urines porto ». Le pronostic est fonction de la rapidité à corriger l'anémie et à obtenir une reprise de la diurèse avant l'évolution vers l'insuffisance rénale ¹⁸.

7.5. Le paludisme viscéral évolutif:

Il s'agit d'une manifestation chronique atteignant préférentiellement l'enfant vivant en zone d'endémie ou l'adulte non prémuni, soumis à des inoculations parasitaires répétées. Cliniquement le tableau associe : une anémie importante (avec pâleur, dyspnée, asthénie, souffle anorganique et œdèmes), une splénomégalie importante ; une fébricule autour de 38°C avec parfois des poussées thermiques plus importantes ; et chez l'enfant, un retard staturo-pondéral. Le parasite est retrouvé dans le sang périphérique du malade (mais la parasitémie peut être très faible et le diagnostic difficile). L'évolution sous traitement antipaludique est spectaculaire¹⁸.

8. DIAGNOSTIC:

8.1. Signes d'orientation :

8.1.1. Orientation clinique :

Face à cette diversité clinique, le diagnostic du paludisme reste une urgence. Tout accès palustre survénant chez un sujet non prémuni peut évoluer en quelques heures vers un paludisme grave potentiellement mortel. En pratique il faut rétenir que face à une suspicion d'accès palustre, il convient de rechercher immédiatement les signes cliniques de gravité¹⁸.

8.1.2. Orientation biologique :

- ✚ Thrombopénie : la thrombopénie, définie comme un taux de plaquettes sanguines inférieur à 150.000/mm³ est une anomalie fréquente au cours du paludisme. Elle est d'intensité variable, mais parfois sévère (< 50 000 / mm³)¹⁸.
- ✚ Anémie : une anémie hémolytique est un bon signe d'orientation mais elle peut manquer, surtout au début d'un accès de primo-invasion. L'anémie sera plus souvent présente chez un sujet qui développe des accès de révélescence¹⁸.

8.2. Diagnostic de certitude :

C'est un diagnostic d'urgence qui repose sur la mise en évidence des formes érythrocytaires de *Plasmodium* sur un prélèvement de sang périphérique (goutte épaisse et frottis sanguin)¹⁸.

8.3. Autres techniques :

Pour tenter de simplifier et d'améliorer le diagnostic biologique du paludisme, d'autres techniques ont été développées dont les tests rapides par immunochromatographie sur bandelette¹⁸.

8.3.1. Tests de diagnostic rapide immunochromatographiques

Le principe de ces tests est la détection de protéines spécifiques de *Plasmodium* (antigènes ou Enzymes), en chromatographie sur un support solide. Certains de ces tests permettent maintenant d'affirmer un diagnostic positif (présence de *Plasmodium*) et d'orienter le diagnostic d'espèce : *P. falciparum* et/ou autre espèce. Ces tests rapides, très simples d'utilisation et conditionnés en emballages unitaires, sont très pratiques et ont une bonne sensibilité (surtout pour *P. falciparum*)¹⁸.

8.3.2. QBC Malaria® (Quantitative Buffy Coat) :

Il s'agit d'une technique basée sur une centrifugation en tube capillaire et un marquage non spécifique des parasites par un fluorochrome (acridine orange). Il s'agit d'une technique de concentration, très facile à maîtriser, donnant une sensibilité équivalente à celle de la goutte épaisse (mais ne permettant pas un diagnostic d'espèce). En revanche elle nécessite un matériel spécifique. L'arrêt de sa commercialisation est annoncé¹⁸.

8.3.3. Place de la biologie moléculaire :

Des techniques de biologie moléculaire ont été développées pour le diagnostic du paludisme. Leur sensibilité est excellente et elles permettent un diagnostic d'espèce. Elles peuvent donc constituer une aide au diagnostic dans certains cas difficiles. Mais leur temps de réalisation et leur coût ne permettent pas, à l'heure actuelle, de les envisager en diagnostic de routine¹⁸.

8.3.4. Place de la sérologie :

La sérologie n'est d'aucun apport pour le diagnostic de l'accès palustre ; une sérologie positive signe uniquement un contact préalable avec le parasite. Les indications de la sérologie sont : le diagnostic rétrospectif d'un accès palustre ; le diagnostic d'un paludisme viscéral évolutif ou d'une splénomégalie malarique hyperréactive ; le contrôle des donneurs de sang ; les enquêtes épidémiologiques¹⁸.

9. ASPECTS CLINIQUES :

9.1. Type de description : Paludisme de primoinvasion

9.1.1. Symptômes:

9.1.1.1. Période d'incubation:

Elle correspond à la durée de la phase hépatocytaire (7 à 12 jours pour *P. falciparum*) et est totalement asymptomatique.

9.1.1.2. Phase d'état:

Elle est caractérisée par l'existence d'accès fébriles particuliers, qui sont marqués par :

- Une périodicité particulière (tous les deux ou trois jours), mais cette périodicité est souvent masquée par les poly-infections ;
- La succession de trois phases caractéristiques au cours de chaque accès:
 - ✚ Frissons (pendant plusieurs heures, le malade souffre d'hypothermie et n'arrive guère à se réchauffer).
 - ✚ chaleur (pendant deux à trois heures, la température du malade s'élève, entraînant d'importants maux de tête) ;
 - ✚ enfin sueurs (annonçant la fin de l'accès palustre et s'accompagnent d'une sensation de bien-être, de délivrance).

En dehors des accès fébriles, le paludisme à la période d'état entraîne une augmentation quelque fois très importante du volume de la rate et une anémie profonde.

9.1.2. Signes biologiques associés :

La recherche des plasmodies dans les hématies par frottis mince et goutte épaisse après coloration panoptique est le premier examen à demander, et exigeant un résultat immédiat. Le paludisme est une urgence médicale. Le laboratoire doit préciser l'espèce de *Plasmodium* en cause et quantifier la parasitémie.

Avec *P. falciparum*, on trouve habituellement des trophozoïtes et des gamétocytes, parfois un polyparasitisme, évocateur de la malignité ; Au contraire tous les stades de la schizogonie érythrocytaire et des gamétocytes peuvent se voir à l'examen du sang périphérique avec les autres espèces.

L'anémie est constante avec un taux élevé de réticulocytes, une hémoglobine basse longue à remonter après traitement. Elle s'ajoute souvent à une anémie chronique d'étiologie autre en zone tropicale.

L'étude de la lignée blanche montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles, en phase d'invasion à laquelle succède une neutropénie. Des leucocytes mélanifères ne se voient qu'après une longue impaludation.

- ❖ La thrombopénie est constante, importante et se restaure remarquablement sous traitement. Les plaquettes sont séquestrées et non détruites.
- ❖ Une hyperbilirubinémie libre est due à l'hémolyse conjuguée, au dysfonctionnement hépatique.
- ❖ Le cholestérol abaissé.
- ❖ Le protidogramme montre une augmentation des gammaglobulines d'abord des IgM puis des IgG, ces dernières ne retournent que très lentement à la normale.
- ❖ Les anticorps spécifiques apparaissent tôt, leur intérêt diagnostique est limité.
- ❖ L'intégrité de la fonction rénale doit être contrôlée sur les taux d'urée et de créatinine plasmatique.

9.1.3. Evolution :

L'évolution spontanée peut être favorable avec, progressivement l'espacement et l'atténuation des accès ou vers l'apparition de complications. Plus fréquemment et tout particulièrement chez les expatriés, les touristes ou chez les jeunes enfants et les femmes enceintes vivants en zone d'endémie, l'évolution peut se faire vers la survenue de diverses complications dont la plus grave est l'atteinte cérébrale ou neuropaludisme. En l'absence de diagnostic et de traitement efficace et rapide, cette complication est le plus souvent mortelle. D'autres complications peuvent survenir à type d'accidents méningés ; de complications hépatologiques (fièvre bilieuse hémoglobinurique, fièvres rémittentes, bilieuses avec des vomissements bilieux répétés, diarrhée, déshydratation, hépatalgie avec gros foie, ictère), de complications neuropsychiatriques rencontrées au cours des accès perniciose (*P. falciparum*), mais également dans le paludisme aigu infantile.

9.2. TRAITEMENT :

9.2.1. Curatif :

9.2.1.1. But :

Le but du traitement est de soulager les malades par une amélioration des signes cliniques et d'obtenir une clairance parasitaire.

9.2.1.2. Moyens :

- ❖ Selon leurs activités les antipaludiques sont classés en deux groupes :
- Les schizonticides, sont actifs sur les formes endo-érythrocytaires (chloroquine, Amodiaquine, quinine, méfloquine...). D'après leur mode d'action on peut distinguer :
 - ✚ Les schizonticides sanguins électifs qui tuent le parasite dans l'hématie ou plasmocides (chloroquine, Amodiaquine, méfloquine, halofantrine, Sulfadoxine et pyriméthamine, Proguanil et les dérivés de quinghaosu).
 - ✚ Les antimétabolites d'action lente qui inhibent la croissance du parasite en bloquant la division de son noyau et qui sont les plasmostatiques.

- les gamétocides (pamaquine, primaquine, rhocloquine, rhodoquine) qui sont actifs à la fois sur les gamétocytes et sur les parasites intra-hépatiques (forme exo-érythrocytaire). Elles ne sont plus utilisées pour obtenir une cure radicale des infections à *P. vivax*, *P. malariae* et *P. ovale*³⁵
- ❖ Selon leur structure chimique, ils se composent de :
 - Amino-4-quinoléines : chloroquine, hydroxychloroquine, oxychloroquine, novaldiamine etc.
 - Méthanol-quinoléines : primaquine, pamaquine, pentaquine, plasmocides...;
 - Biguanides et diaminopyridines : Proguanil, chlorproguanil, Pyriméthamine ;
 - Sulfamides composés de Sulfadoxine et la sulfaméthopyridazine ;
 - Molécules dérivées de quinghaosu : l'Arthémeter, l'Artémisinine, l'Artésunate et le sodium Artésunate.
 - Antibiotiques : doxycycline, clindamycine, et érythromycine³⁶
- ❖ Les associations : Les molécules sont administrées simultanément afin de prévenir l'apparition des souches chimio résistantes en utilisant des dérivés à action synergique ayant des mécanismes d'action différents ou complémentaires.
 - ✚ Sulfadoxine + pyriméthamine.
 - ✚ Dapsone + pyriméthamine.
 - ✚ Proguanil (hydrochloride) + atovaquone.
 - ✚ Arthémeter + Luméfantrine.
 - ✚ Artésunate + Sulfadoxine-Pyriméthamine.
 - ✚ Artésunate + Amodiaquine.

9.2.1.3. Indication :

Au Mali, le Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP/Mali) préconise l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémésinine pour le traitement des cas simples, les sels de quinine injectable et l'Arthémeter injectable pour les formes graves et compliquées.

Choix des antipaludiques :

- Les associations pour des accès palustre simple :

- ❖ Artésunate + Amodiaquine (AS + AQ) : ASAQ[®] se présente sous deux formes

* Forme pédiatrique : 25mg/67.5mg et 50mg/135mg (boîte de 6 comprimés).

* Forme adulte : 100/270mg (boîte de 6 comprimés).

- ❖ Arthémeter + Luméfantrine ou COARTEM[®] (AT + LU) B/L 20mg/120mg : boîte de 8, 12, et 24 comprimés.

- Les formes injectables pour les cas graves :

- ❖ Sels de Quinine[®] : c'est un schizonticide endo-érythrocytaire. Elle mérite une étude spéciale, car elle reste en pratique le traitement de référence des formes graves du paludisme à *P. falciparum*, elle se présente en ampoules, comprimés, suppositoires, suivant la gravité du tableau clinique, la voie d'administration et la posologie sont différentes :

- ✚ en cas d'accès simple : la posologie classique est de 24 mg/kg/j. (en pratique 8 mg/kg de quinine base toutes les 8 heures, pendant 7 jours, injectable ou per os),

- ✚ en cas de critères de gravité, la dose de charge est de 17 mg/kg de quinine base en 4 h, puis une dose d'entretien de 8 mg/kg toutes les 8 h, en perfusion intraveineuse obligatoire, pendant 7 jours, elle peut s'administrer par voie intra rectale biquotidienne : 15 à 20 mg/kg de quinine diluée (Quinimax[®] solution injectable), à renouveler éventuellement 12 heures après. Elle entraîne fréquemment des acouphènes, même

aux doses normales, elle peut être cause d'hypoglycémie sévère (hyperinsulinisme) chez la femme enceinte. Elle est contre indiquée chez les personnes ayant des antécédents de Fièvre bilieuse hémoglobinurique ; la grossesse et l'allaitement ne sont pas des contre indication. Il faut faire attention au surdosage en quinine, la posologie exprimée en quinine base doit être calculée avec attention, surtout chez l'enfant.

- ❖ Arthémète[®] (Paluther[®]) dérivé de l'artémisinine, il est utilisé seul par voie injectable. Il se présente en ampoules pour intramusculaire profonde (ampoules de 40 mg/0,5 ml et 80 mg/1 ml). Il est prescrit dans les formes graves à *P. falciparum* à la posologie de 1,6 mg/kg toutes les 12 heures à J1 (3,2 mg/kg/24h), puis 1,6 mg/kg/24h de J2 à J5. il peut être utilisé dans des régions peu médicalisées, compte tenu de son mode d'administration par voie IM. Il est bien toléré.
- ❖ Rectocaps d'Artésunate : non disponible au Mali.
- ❖ Artésunate par voie intraveineuse : c'est une avancée thérapeutique majeure dans le traitement des accès graves à *P. falciparum*. L'OMS recommande désormais l'utilisation de l'artésunate IV en première intention dans le paludisme grave à *P. falciparum*. L'artésunate IV (Malacef[®]) se présente en poudre et solvant pour solution injectable en IV direct (vitesse d'injection : 3 ml par minute), à la posologie de 2,4 mg/kg à heure 0, heure 12, heure 24 et toutes les 24 heures pendant 3 jours. Le relais est pris par un antipaludique oral après 3 jours.
- ❖ La Sulfadoxine 500 mg + Pyriméthamine 25 mg : Fansidar[®] (étui de 3 comprimés) et la Sulfadoxine 400 mg + Pyriméthamine 20 mg : Fansidar[®] : (boîte de 2 ampoules en injection intra musculaire) sont recommandées pour la prévention du paludisme chez la femme enceinte comme traitement préventif intermittent(TPI).

NB : Tout cas de paludisme chez la femme enceinte doit être considéré comme grave ou compliqué et par conséquent être traité avec la quinine.

9.2.2. Prophylactique :

9.2.2.1. But :

- ✓ Le traitement préventif a pour but de prévenir les crises surtout chez les personnes à risque.
- ✓ Elle consiste à diminuer la transmission par réduction des gîtes larvaires.
- ✓ La prophylaxie collective et individuelle est la première ligne de défense contre l'infection.

9.2.2.2. Moyens

Prophylactie collective :

La prévention collective du paludisme reste difficile, la lutte anti - vectorielle reste le principal moyen de réduire la transmission du paludisme au niveau communautaire. La lutte antipaludique repose actuellement sur plusieurs axes :

- ❖ une prévention parmi les couches de la population les plus exposées (enfants et femmes enceintes) par une utilisation généralisée des moustiquaires imprégnées et une prise en charge adaptée des accès palustres,
- ❖ le développement de nouvelles molécules et surtout de bithérapies,
- ❖ poursuivre la lutte anti-vectorielle,
- ❖ l'assainissement de zones impaludées : contrôle des gîtes à moustiques, pulvérisation intradomiciliaire d'insecticides,
- ❖ la recherche d'un vaccin.

Prophylaxie individuelle:

Pour les personnes, la protection individuelle représente le premier moyen de défense contre le paludisme. Pour être efficace, cette prévention doit associer une protection contre les piqûres de moustiques et une chimioprophylaxie médicamenteuse.

❖ **La lutte contre les piqûres de moustiques** : Elle consiste :

- au port des vêtements longs le soir, si possible imprégné de répulsifs (attention au choix des produits chez l'enfant et la femme enceinte),
- à installer à l'intérieur des habitations des moustiquaires aux portes et aux fenêtres,
- à dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticides, on peut, si on dispose d'une climatisation, associer la climatisation et les insecticides.

❖ **La chimioprévention** : C'est la deuxième ligne de défense. Elle a pour but d'empêcher la survenue de la maladie. Elle n'empêche pas l'impaludation ; ce qui explique pourquoi il est nécessaire de continuer son traitement deux mois après le séjour dans une zone impaludée. La chimio prévention doit être systématique chez la femme enceinte en zone de transmission. Le traitement intermittent préventif(TIP), utilisant au moins deux doses curatives de Sulfadoxine -Pyriméthamine à partir du deuxième trimestre jusqu'au huitième mois de la grossesse, et la chimio prévention saisonnière(CPS) chez les enfants est recommandée par l'OMS en zone de forte transmission saisonnière du paludisme dans toute la sous-région du Sahel. Un traitement complet d'Amodiaquine et de Sulfadoxine-pyriméthamine (AQ+SP) doit être administré aux enfants âgés de 3 à 59 mois à intervalles réguliers d'un mois, en commençant au début de la saison de transmission et en donnant au maximum quatre doses pendant celle-ci (dans la mesure où les deux médicaments conservent une efficacité antipaludique suffisante)³⁷.

IV. METHODOLOGIE

1. SITE D'ETUDE :

1.1. Choix du site d'étude :

Le village de Kalifabougou a été choisi comme site d'étude par sa situation en zone d'endémie palustre, sa proximité du laboratoire immunogénétique(LIG) de la FMPOS (60 Km) environ une heure en voiture, la densité et la concentration de la population dans un rayon de deux Km, l'existence d'un centre de santé et en fin par le fait que Kalifabougou n'a jamais été un site de recherche sur le paludisme.

1.2. Historique :

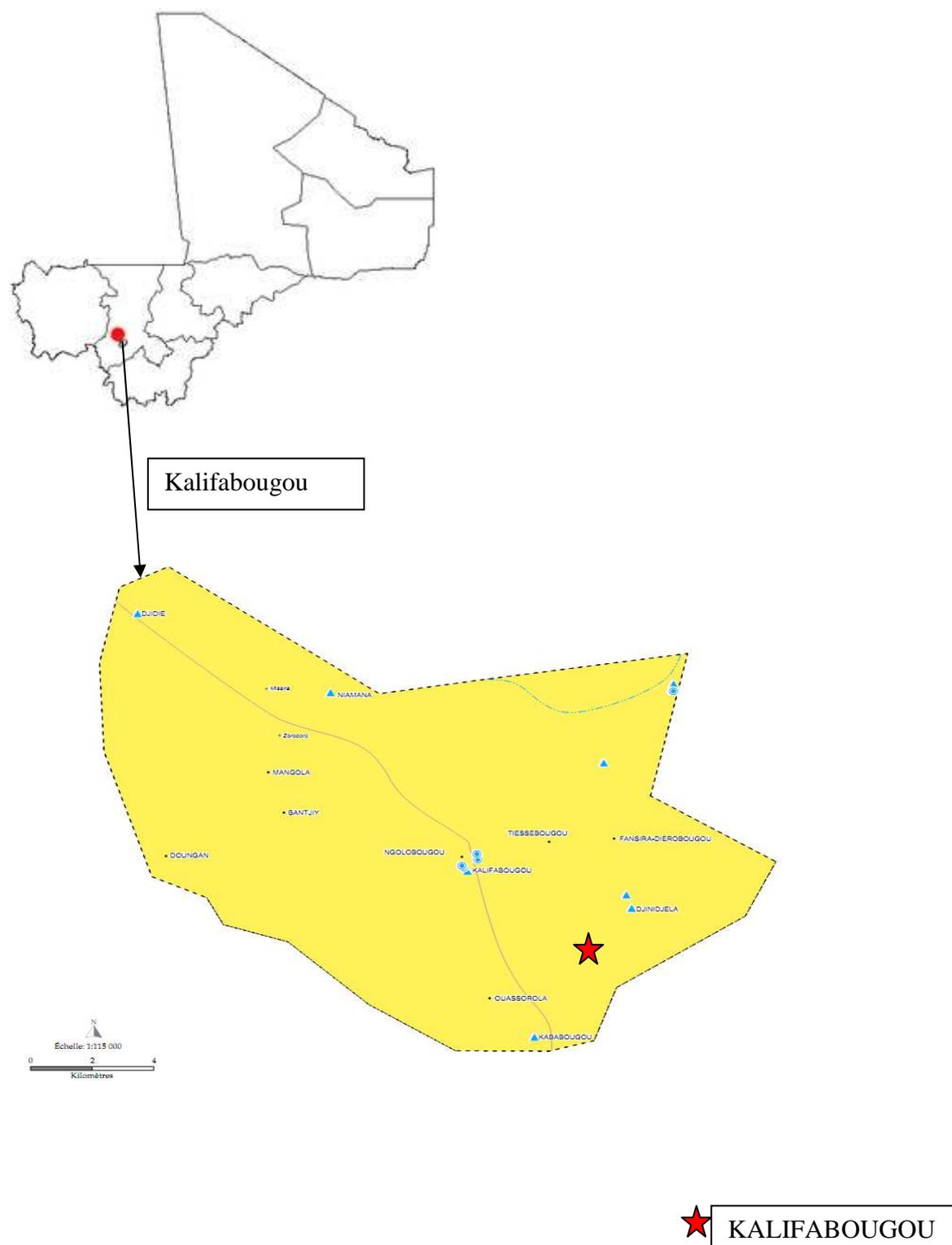
La commune rurale de Kalifabougou a pris le nom de son chef lieu de commune. Le village de Kalifabougou a été créé il y a plusieurs centaines d'années par les familles Konaré et Diarra. En plus on y rencontre d'autres noms de famille comme les Traoré, les Doumbia, les Coulibaly, Diawara...qui sont entre autres des bambaras et qui cohabitent avec les peulhs, les Sarakolés etc....

1.3. Situation physique :

1.3.1. Situation géographique :

Kalifabougou est une commune rurale situé à 46 km au Nord-Ouest de Bamako, région de Koulikoro, coordonnées 12°56'39'' nord et 8°10'15'' ouest ; Il est limité :

- ✓ A l'Est par la commune rurale de Yélékébougou
- ✓ Au Sud-Est par la commune rurale de Kambila
- ✓ Au Sud par la commune rurale de Diago
- ✓ Au Sud-Ouest par la commune rurale de Diogare
- ✓ A l'Ouest par la commune rurale de Bossofala
- ✓ Au Nord-Ouest par la commune rurale de N'Tjiba-Faladiè
- ✓ Au Nord par la commune rurale de Diedougou



Source : Programme de Développement Economique, Social et Culturel (PDESC) 2005-2009

Figure 4: Situation géographique de Kalifabougou

1.3.2. Pluviométrie de Kalifabougou :

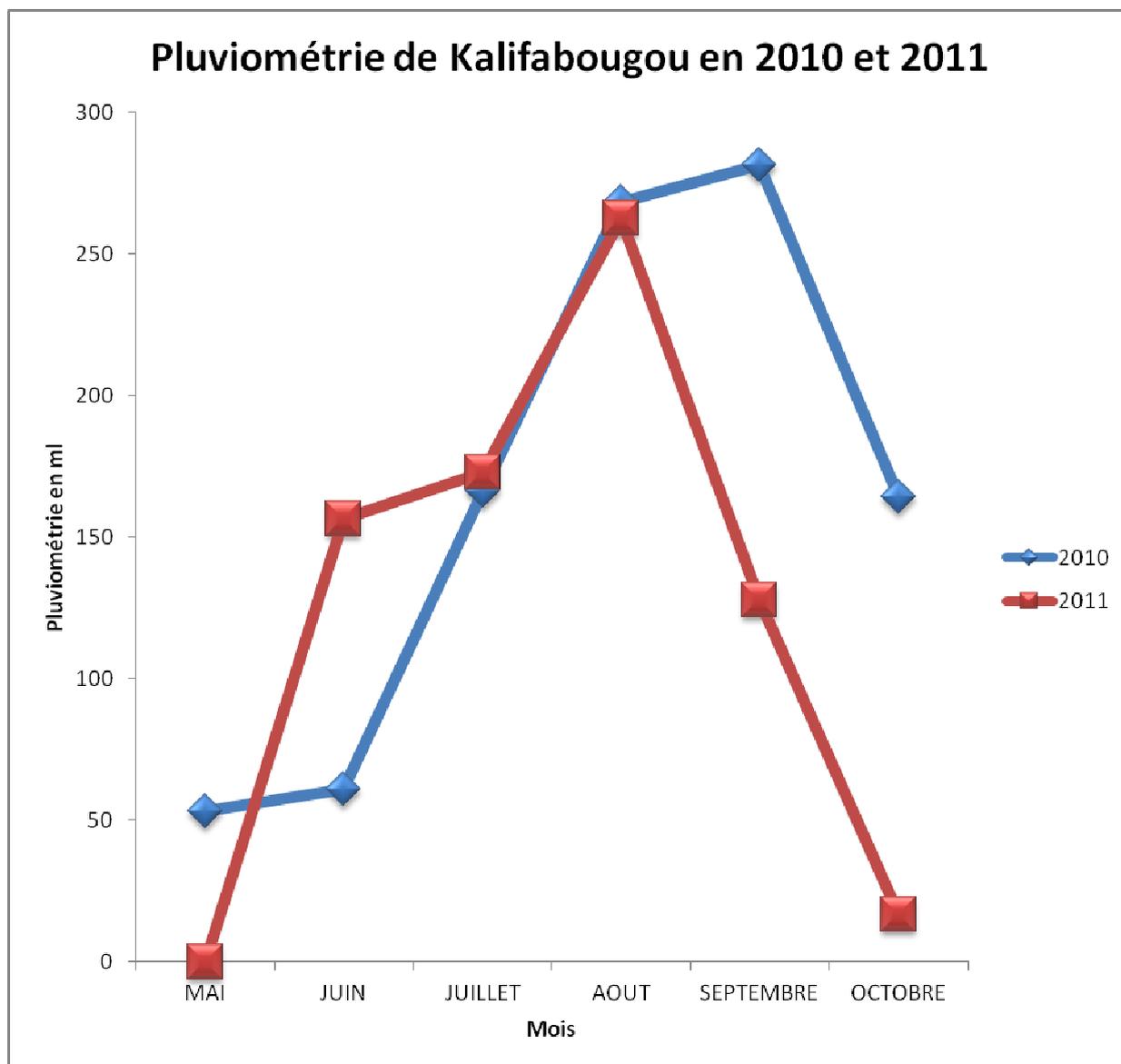


Figure 5: Pluviométrie de Kalifabougou

1.3.3. Relief:

Il est accidenté composé de plaines et de plateaux.

1.3.4. Sol :

Avec une superficie de 241,29 km² dont 8000 hectares de terres cultivables et 400 hectares seulement cultivés, le village de Kalifabougou possède d'énormes réserves de terres dont la quasi totalité est pauvre. La commune compte quelques marigots et marres qui tarissent très tôt après l'hivernage.

1.3.5. Climat:

Le climat est de type soudanien caractérisé par deux saisons : la saison sèche et la saison pluvieuse.

1.3.6. Végétation et flore :

La végétation de la commune est en perpétuelle dégradation suite aux coupes abusives et aux feux de brousse incontrôlés. Cependant on y rencontre quelques grands arbres tels que le karité, le néré, le baobab, le caillcedra etc....

1.3.6.1. Faune :

Les animaux sauvages se font très rares dans la zone on y rencontre quelques lapins, pintades, perdrix etc....

1.3.6.2. Hydrographie:

Le réseau hydrographique est constitué de quatre cours d'eau temporaires qui sont molobalini, djidjan, kodjan et kolokolofara et tous ces cours d'eau tarissent surtout en année de déficit pluviométrique.

1.4. Démographie :

La commune rurale de Kalifabougou d'une superficie de 241,29 km² compte environ 11356 habitants avec une densité de 47 habitants / km² (PDESC 2005-2009). La population est très jeune car plus de 45% de la population ont moins de 15 ans. Le village de Kalifabougou compte environ 5000 habitants (recensement de 2010 /MRTC/DEAP/FMPOS). Le taux de natalité est d'environ 53 pour 1000, le taux de mortalité 9,2% et le taux d'accroissement est de 4,4%. La population est composée principalement de Bambara, de Peuhls, de Sarakolés etc...., l'islam est la religion prédominante (95% de la population), on y rencontre aussi des catholiques et des animistes.

1.5. Activités économiques :

1.5.1. L'agriculture :

Elle occupe la presque totalité de la population. Cette agriculture est de deux ordres : agriculture et le maraichage

- ✓ L'agriculture : Elle concerne la céréaliculture (mil sorgho, maïs, riz) et les cultures de vente (coton, dah, arachide etc....). La commune est appuyée dans la production du coton par l'OHVN (Office de la Haute Vallée du Niger) qui est la structure technique de l'équipement.
- ✓ Le maraichage concerne surtout la pomme de terre, les patates douces, les choux, les tomates. Ces produits maraîchers sont soit vendus sur place, soit vendus sur le marché de Kati, du Daral et de Yélékébougou.

1.5.2. L'élevage :

Il est peu développé comme pour toutes les autres communes avoisinantes. Presque chaque famille a ses bœufs de labour et quelques ovins et caprins qu'elle élève de façon domestique.

1.5.3. Autres activités :

Une partie des ressources et de l'alimentation proviennent des produits forestiers à travers la cueillette pratiquée par les femmes (zaban, néré, karité ...). On produit beaucoup de bois et de charbon dont une partie pour l'autoconsommation, et l'autre vendue sur place aux grossistes venus de Kati et Bamako.

La commune possède une carrière sémi-industrielle dans le village de Kababougou qui est exploité pour l'entretien de la piste principale Kati-Faladié (N'Tjiba) et pour les différents chantiers de Kati et Bamako.

1.6. Infrastructures sociosanitaires :

La commune dispose d'un CSCOM à Kalifabougou créé en 2002 et de quatre maternités à Niamana, Mangola, Djidiè, et à Dougan ; elle dispose aussi de trois écoles publiques dont un second cycle, 5 écoles communautaires et un lycée privé.

Le village de Kalifabougou chef lieu de la commune dont il a prit le nom est le siège de la mairie communale créée en 2004. Il possède une école publique dont un 1^{er} cycle créée en 1959, un second cycle créée en 1985, et un lycée privé créée en 2011 ; le village dispose également de six puits à grand diamètre et de 5 forages dont 3 fonctionnels ; d'une caisse d'épargne et de microcrédit. Le village de Kalifabougou disposait d'une case de santé depuis 1961 qui par la suite est devenue CSCOM en 2002.

- ✓ **Le centre de santé de Kalifabougou:** Il comprend huit salles réparties comme suite :
Une salle de consultation prénatale (C P N), une salle de consultation générale, une salle d'accouchement, deux salles de surveillance d'une capacité de trois lits, une salle de soins, le dépôt des médicaments, salle froid.

L'équipe DEAP a construit en son sein deux salles où elle effectue ses activités.

✓ **Le personnel:**

- ✚ Il est composé d'un chef de poste médical (médecin), deux matrones et un gérant du dépôt des médicaments.
- ✚ L'équipe du DEAP : Composé d'une coordinatrice clinique (médecin), de trois médecins cliniciens; de trois étudiants thésards ; d'un infirmier et de quatre guides qui travaillent en étroite collaboration.

2. TYPE D'ETUDE :

Il s'agissait d'une étude longitudinale ayant consisté à un suivi de cohorte d'enfants et d'adultes âgés de 3 mois à 25 ans. Après l'enrôlement (Mai 2011) nous avons effectué un suivi actif et passif pour la détection des cas de paludisme à *P falciparum* jusqu'en Décembre 2012. Mais seulement les données de la surveillance passive ont été analysées et présentées dans ce document.

3. PERIODE D'ETUDE :

Notre étude s'est déroulée de Mai 2011 à Avril 2012 dans le village de Kalifabougou.

4. POPULATION D'ETUDE :

Notre étude concernait les enfants âgés de 3 mois à 10 ans, les adolescents de 11 à 17 ans ainsi que les adultes de 18 à 25 ans choisis par pas de sondage à l'ordinateur.

5. ECHANTILLONNAGE :

Notre étude est partie intégrante d'une cohorte sur l'analyse longitudinale de l'acquisition naturelle de l'immunité par systèmes biologiques. La taille d'étude était de 695 participants répartis comme suit selon les différentes tranches d'âge:

- ✚ 3-6mois ; n=28
- ✚ >6mois-1an ; n=30
- ✚ >1an ; n=30
- ✚ 2ans ; n=30
- ✚ 3ans ; n=30
- ✚ 4ans ; n=30
- ✚ 5ans ; n=30
- ✚ 6ans ; n=30
- ✚ 7ans ; n=100
- ✚ 8ans ; n=97
- ✚ 9ans ; n=100
- ✚ 10ans ; n=100
- ✚ 11-17ans ; n=30
- ✚ 18-25ans ; n=30

6. SELECTION ET RECRUTEMENT DES SUJETS:

Dans le registre de recensement du village, une sélection au hasard a été effectuée dans chaque groupe d'âges pour identifier le nombre de sujets nécessaire préalablement défini (ci-dessus). L'équipe de recherche a contacté les volontaires sélectionnés et ou parents en personne en leur rendant visite dans les familles pour les inviter à participer à l'étude par l'intermédiaire des guides locaux.

6.1. Critères d'inclusion:

- ✚ Etre en bonne santé apparenté
- ✚ Agé de 3 mois à 25 ans
- ✚ Résidant à Kalifabougou
- ✚ Ne pas voyager pendant toute la durée de l'étude
- ✚ Donner son consentement volontaire pour la participation à l'étude

Accepter que les échantillons de sang soient gardés pour des études futures.

6.2. Critères de non inclusion :

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- ✚ Avoir un taux d'hémoglobine $< 7g /dl$,
- ✚ L'utilisation d'antipaludiques, de corticoïdes, ou d'autre produits immunosuppresseurs les deux semaines précédant le début de l'étude,
- ✚ Avoir une maladie cardiaque sous jacente, un trouble du saignement, ou d'autres conditions qui selon le jugement du clinicien augmenteraient le risque chez les sujets d'étude,
- ✚ Avoir de la fièvre (température axillaire $\geq 37,5^{\circ}C$) et/ou une évidence d'infection aigue,
- ✚ Etre présentement enceinte ou programmer de contracter une grossesse pendant toute la durée de l'étude.

7. PROCEDURE D'ADMINISTRATION DU CONSENTEMENT

ECLAIRE :

Les volontaires qui étaient éligibles ont été invités pour participer à l'étude. Une description succincte de l'étude était faite aux volontaires et/ou aux parents par les investigateurs de l'étude en langue bambara. Une discussion était engagée entre investigateurs et volontaires et /ou parents des volontaires pour des éclaircissements. Les différents points importants concernaient la liberté de participation, et de se retirer à tout moment de l'étude sans pénalité à l'endroit du participant/parent. Après ces échanges si les volontaires et/ou parents étaient consentant, le consentement éclairé était signé en copie double, dont l'un était remis au volontaire lui-même. Pour le cas des participants ou parents illétrés, le consentement était expliqué en présence d'un témoin.

8. ENROLEMENT DES VOLONTAIRES:

Chaque volontaire consentant recevait d'abord un numéro de dépistage unique avec le quel il effectué les procédures clinique et de laboratoire avant inclusion. S'il répondait aux critères d'inclusion, un numéro d'identification unique lui est attribué.

9. TECHNIQUES D'ETUDE :

Les données sociodémographiques, cliniques et paracliniques ont été collectées au moyen d'un formulaire préétablit (CRF : case report forme) élaboré suivant les objectifs de l'étude.

9.1. Variables socio démographiques :

Les variables sociodémographiques récoltés sont: l'âge, le sexe, le poids, l'ethnie, la provenance (village ou hameau).

9.2. Variables cliniques :

9.2.1. Matériels :

- ✚ thermomètre électronique ;
- ✚ stéthoscope et tensiomètre ;
- ✚ pèse-personne ;
- ✚ Gant ;
- ✚ Abaisse langue ;
- ✚ Tables de consultation ;
- ✚ stylo ;
- ✚ registres ;
- ✚ Fiche de paillasse ;
- ✚ Chronomètre ;
- ✚ Poubelle.

9.2.2. Paramètres cliniques:

Il s'agissait en premier lieu de rechercher à l'interrogatoire les antécédents, surtout la présence d'une maladie chronique et ou toute affection pouvant influencer l'immunité, comme l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs, puis l'évaluation des signes vitaux (poids, température, tension artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire), et l'examen clinique proprement dit avec la recherche systématique d'une splénomégalie.

9.2.2.1. Evaluation du poids :

Le poids exprimé en kilogramme(Kg), était pris à l'aide d'une pèse personne de marque SECA[®]. Une double pesée était effectuée chez les nourrissons.

9.2.2.2. Evaluation de la température:

La température axillaire était prise à l'aide d'un thermomètre électronique de marque SPENGLER[®]. La fièvre a été définie par une température axillaire non corrigée supérieure ou égale à 37,5 degré Celsius (°C).

9.2.2.3. Evaluation de la tension artérielle :

La tension artérielle était appréciée à l'aide d'un tensiomètre électronique de marque AUTO TENSIO® chez les participants âgés de quatre ans et plus.

9.2.2.4. Appréciation de la rate:

La taille de la rate a été déterminée selon la classification de Hackett :

✓ **Technique de palpation de la rate**

La rate est palpée en décubitus dorsal ou en décubitus latéral droit. Le participant est allongé sur un plan dur, l'examineur se place à droite du participant, la palpation commence au niveau de la fosse iliaque gauche et remonte vers le haut pour rencontrer le pôle inférieur de la rate qui vient buter contre les doigts en inspiration profonde. En décubitus latéral droit, les membres inférieurs fléchis l'examineur se place à gauche du participant et place les doigts de sa main gauche en crochet sur le rebord costal gauche ; le pôle inférieur de la rate vient buter contre les doigts de l'examineur en inspiration profonde, cette dernière technique de palpation permet de rechercher les splénomégalies de petite taille. Dans notre étude, la rate a été palpée en décubitus dorsal.

✓ **Classification de Hackett**

- ✚ Stade 0 = Rate non palpable en inspiration profonde ;
- ✚ Stade 1 = Rate palpable en inspiration profonde ;
- ✚ Stade 2 = Rate palpable en respiration normale sur la ligne mamelonnaire gauche ne dépassant pas la ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal gauche et l'ombilic ;
- ✚ Stade 3 = Rate descendant en dessous de la ligne dépassant la ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal gauche et l'ombilic, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic ;
- ✚ Stade 4 = Rate dépassant la ligne horizontale passant par l'ombilic ; mais ne franchissant pas l'horizontale passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne ;

- ✚ Stade 5 = Rate descendant en dessous de la ligne franchissant l'horizontale passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne.

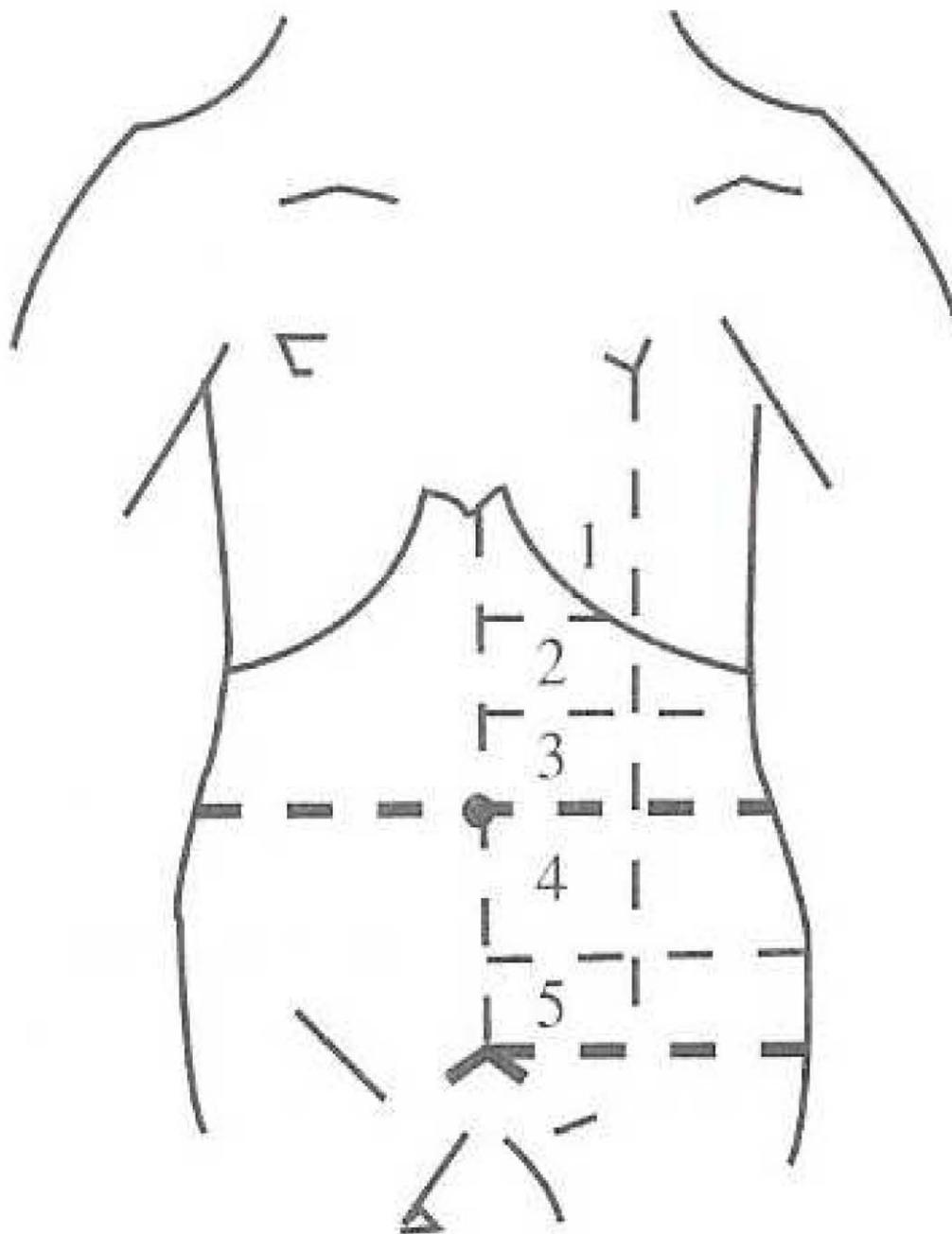


Figure 6: Schéma représentant la classification de la splénomégalie Selon Hackett³⁸

9.3. Variables et matériels du laboratoire :

9.3.1. Matériels:

Le matériel de laboratoire était composé de :

- + Lames porte objets ;
- + Vaccinostyle stériles ;
- + Alcool à 90° ;
- + Compteur ;
- + Gants ;
- + Coton hydrophile ;
- + Papier hygiénique ;
- + Huile d'immersion ;
- + Bac de coloration ;
- + Boîtes OMS de conservation de lames ;
- + Solution de Giemsa ;
- + Eau distillée tamponnée (pH= 7,2) ;
- + Râteliers ;
- + Microscope optique ;
- + Eau de javel ;
- + Vacutainer ;
- + Appareil Hemocue ;
- + Microcuvette à Hemocue;
- + Poubelles ;
- + Fiche de paillasse ;
- + Stylo ;
- + Règle ;
- + Crayon de papier.

9.3.2. Variables mesures :

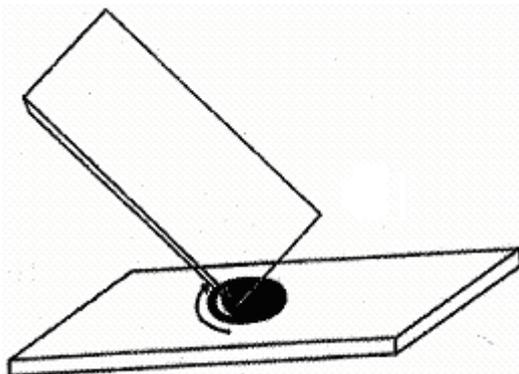
9.3.2.1. Goutte épaisse :

a. Principe :

Elle est réalisée afin de déterminer et de quantifier la présence de parasites. Elle reste la technique de référence en matière de diagnostic du paludisme.

b. Mode d'opération :

Après identification de la lame, le numéro du participant ainsi que la date du prélèvement sont inscrits au crayon sur la lame. Le troisième ou le quatrième doigt de la main gauche du participant est désinfecté à l'aide d'un tampon d'alcool. A l'aide d'un vaccinostyle stérile, on fait une ponction capillaire d'un coup sec. De la main gauche, on presse le doigt piqué pour obtenir une goutte de sang. La première goutte est éliminée à l'aide d'un coton sec, ensuite une goutte de sang est déposée au centre de la lame étiquetée. A l'aide de l'extrémité d'une autre lame, on écrase la goutte en effectuant des mouvements circulaires et centrifuges jusqu'à atteindre environ un centimètre de diamètre. La goutte ainsi obtenue est séchée à l'air libre de préférence et ou à l'aide de séchoir électrique à l'abri de la poussière et des mouches (figure 7).



→ Sens de l'étalement

Figure 7: Goutte épaisse

c. Coloration

On utilise la technique de coloration au Giemsa diluée à 10% dans de l'eau tamponnée pH=7,2. Cette technique permet en même temps la déshémoglobination et la coloration selon un plan horizontal stable et immergé. A l'aide d'un portoir, les lames sont soigneusement glissées dans la solution de Giemsa. Au bout de 20 minutes, les lames sont soigneusement retirées de la solution de Giemsa et rincées à l'eau de robinet dans un bac. Les lames sont ensuite séchées sur un râtelier.

d. Examen microscopique :

La lecture des lames se fait au microscope optique binoculaire à l'objectif 100 à l'immersion. La méthode quantitative de Payen (Payen et al. 1989)³⁹ a été utilisée pour la détermination de la parasitémie sur la goutte épaisse. La densité parasitaire a été déterminée sur 300 leucocytes puis rapportée à 7500 leucocytes pour avoir la parasitémie par mm³ de sang.

-Calcul de la parasitémie : La parasitémie a été calculée suivant la formule de Payen :

$$X = 7500Y/300$$

X = parasitémie par mm³ de sang.

Y = nombre de formes asexuées de *Plasmodium* comptée pour 300 leucocytes.

Une lame était considérée comme positive pour une goutte épaisse si au moins un trophozoïte était présent et négatif si aucun trophozoïte ne s'était décelé. Etaient considérés comme cas de paludisme maladie, les cas de goutte épaisse positive avec une parasitémie supérieure ou égale à 2500 parasites/ μ l. Le diagnostic de présomption palustre, porté après l'examen clinique, était le plus souvent un diagnostic d'élimination en l'absence de signe évoquant une affection précise. Le diagnostic définitif était porté après confrontation des données cliniques et biologiques.

Les variables telles la sensibilité(Se), la spécificité(Se), les valeurs prédictives (VPP et VPN) ont été calculées par la méthode suivante:

TEST	GE (Gold standard) +	GE (Gold standard) -	TOTAL
POSITIVE	Vrais positifs=a	Faux positifs=b	a +b
NEGATIVE	Faux négatifs=c	Vrais négatifs=d	c +d
TOTAL	a +c	b +d	a + b+c+d

Sensibilité= $a / (a+c)$

Valeur prédictive positive= $a / (a+b)$

Spécificité= $d / (b+d)$

Valeur prédictive négative= $d / (c+d)$

9.3.2.2. Détermination du taux d'hémoglobine :

❖ Principe de détermination du taux d'hémoglobine à l'HEMOCUE®

Le système se compose d'un analyseur et de microcuvettes. La microcuvette sert à la fois de pipette et de cuvette de mesure. Un échantillon de sang d'environ 10 μ l de sang est prélevé dans la cavité par capillarité à partir du même point de piqûre (au bout du troisième doigt). Le système HEMOCUE® est étalonné conformément à la méthode de cyan méthémoglobin (HiCN) la méthode de référence internationale en matière de détermination des concentrations d'hémoglobine dans le sang, cet étalonnage a été faite en usine et ne nécessite aucun étalonnage supplémentaire.

❖ Mode opératoire pour le dosage à L'HEMOCUE® :

Allumer l'Hemocue® en position 'power on'. Tirer le porte cuvette en position d'insertion, jusqu'à entendre un déclic d'arrêt qu'on ne doit pas dépasser. Attendre l'affichage de trois traits sur l'écran de lecture ; introduire la Microcuvette. Noter le résultat affiché après le bip sonore et vérifier qu'il ne diffère pas du résultat attendu donné par le fabricant sur la notice d'accompagnement (12 ± 0.3 g/dl); doser les échantillons de la façon suivante : remplir la microcuvette (10 μ l de sang) et placer dans la position de la lecture, puis remettre le porte cuvette dans la position d'insertion et le résultat s'affiche après un bip sonore ; le résultat est directement affiché sur l'écran de lecture du photomètre en g/dl. Le résultat est porté sur la feuille de paillasse.

10. ORGANISATION DU TRAVAIL:

10.1. A l’Inclusion : Le travail était organisé au tour de trois postes:

10.1.1. Procédure de dépistage et enrôlement des volontaires:

C’était à ce poste qu’à lieu le premier contact entre les volontaires et les investigateurs cliniques après obtention de la permission communautaire. Ce poste était composé d’investigateurs, de guides et d’un témoin. Le travail consistait à identifier les volontaires à travers le registre de recensement du village et à fournir une explication détaillée du protocole dans la langue locale (le bambara) aux volontaires, insistance sur la liberté de participer ou non à l’étude et de se retirer à tout moment sans pénalité ; si la personne exprime la volonté de participer à l’étude, un numéro de dépistage lui est attribué. Les procédures du consentement sont expliquées à chaque volontaire ou parent /tuteur (pour les volontaires de moins de 18 ans). Les investigateurs s’assuraient que les volontaires ou les parents /tuteurs des volontaires ont signé le consentement libre et éclairé. Pour les volontaires âgés de 7ans et plus mais moins de 18 ans, un assentiment a été aussi signé. Tous les volontaires ont reçu une copie du consentement libre et éclairé et/ou assentiment. Après obtention d’un consentement libre et éclairé et/ou d’un assentiment, les volontaires passaient à tour de rôle l’examen clinique munit d’une fiche de transmission et la copie du consentement appartenant au participant.

10.1.2. Procédure clinique :

Un examen clinique complet a été effectué chez tous les volontaires. Cette procédure était pris en charge par différents investigateurs et d’étudiants en fin de cycle dont :

- Un premier s’occupait de la vérification du numéro de dépistage, du nom et prénom sur le formulaire de consentement éclairé et enfin effectuait le test de grossesse au β HCG (hormone gonado-chorionique) chez les volontaires féminins en âge de procréer.
- Un deuxième s’occupait de la mesure des paramètres vitaux (poids, température, fréquence cardiaque et respiratoire)

- Un troisième s'occupait de l'anamnèse de l'histoire de la maladie orientée, de rechercher les antécédents (ATCD) médicaux, chirurgicaux et familiaux de chaque volontaire.
- Enfin un quatrième s'occupait de l'examen physique proprement dit, de la palpation de la rate et sa stadification selon Hackett, puis les volontaires étaient orientés vers le laboratoire.

10.1.3. Procédure de laboratoire:

La salle de laboratoire était occupée d'investigateurs, d'étudiants en fin de cycle et d'un infirmier dont :

- Un premier s'occupait de l'évaluation du taux d'hémoglobine des différents volontaires puis attribuait un numéro d'identification unique à chaque volontaire ayant un taux d'hémoglobine supérieur à 7g/dl ;
- Un deuxième s'occupait de l'étiquetage des cryotubes pellet, RNA et tube CPT;
- Un troisième s'occupait des prélèvements capillaires pellet et RNA ainsi que la réalisation d'une goutte épaisse et d'un confetti (les lames et les papiers confetti étaient pré-étiquetés) à partir du premier point de piqûre (troisième ou quatrième doigt);
- Un quatrième s'occupait du prélèvement veineux (4ml pour les moins de 2ans et 8ml pour les participants de 2ans ou plus)
- Puis un dernier qui s'occupait de la réception des selles et urines des participants.

Après inclusion le participant retournait au poste l'identification pour l'obtention de sa carte d'identification et de sa compensation. Cette carte était unique pour chaque participant, et portait le numéro de recensement, la date d'inclusion, et le numéro d'identification. Cette carte devrait être soigneusement gardée par le participant durant toute la durée de l'étude, ainsi à chaque visite, le participant était identifié à travers sa carte.

10.2. Surveillance active:

A chaque passage transversal, une équipe pluridisciplinaire constituée d'investigateurs (clinique et de laboratoire), d'étudiants en fin de cycle, d'un infirmier et de guides s'organisaient dans le cadre des passages transversaux. A chaque passage l'équipe se faisait assister par les guides dans l'organisation du travail. Tous les participants sont informés par les guides à travers la liste des participants et chaque participant était convoqué à la veille du jour de sa visite programmée. Durant ces passages l'équipe procédait à une évaluation clinique et biologique de l'état de santé de tous les participants au centre de santé.

Le travail était organisé en quatre postes de travail : poste d'identification, poste d'évaluation clinique, poste de laboratoire et enfin le poste d'administration des médicaments.

10.2.1. Procédure d'identification et d'enregistrement:

C'est le premier poste où les participants passaient par ordre d'arrivée après convocation munis de leur carte d'identification. Après vérification et identification à travers leur carte de visite, une croix était mise sur la liste de convocation pour documenter leurs participations, ensuite les participants étaient orientés vers la clinique munis de la fiche de transmission préétablie comportant le numéro du participant et la date de visite.

10.2.2. Procédure clinique :

Un examen physique complet était effectué chez tous les participants. Les investigateurs cliniques notaient sur le dossier de transmission, les plaintes et l'histoire de la maladie ainsi que les paramètres cliniques (poids, température axillaire, les fréquences cardiaque et respiratoire, la tension artérielle et l'examen physique proprement dit) et orientaient le participant au laboratoire.

10.2.3. Procédure de laboratoire:

Troisième poste de travail, lieu de prélèvement d'échantillon de sang. Après le poste clinique, les participants passaient au laboratoire où leur numéro d'identification était pris pour l'étiquetage des cryotubes pellet, RNA et CPT. On recueillait chez chaque participant piqué au troisième ou quatrième doigt quelques gouttes de sang qui servait pour la confection de papier confetti, de goutte épaisse, la mesure du taux d'hémoglobine ainsi que le pellet et RNA. Un prélèvement veineux (4 ml pour les moins de 2 ans et 8 ml pour les participants de 2 ans ou plus) était effectué chez tout participant ayant un taux d'hémoglobine supérieur ou égale à 7g/dl. Toutes les données récoltées étaient notés sur la fiche de paillasse considérée comme document source du laboratoire puis sur la fiche de transmission du participant.

10.2.4. Procédure d'administration du médicament:

Un traitement adéquat était administré à tous participants malades selon le jugement du clinicien. Puis les participants se rendaient au poste d'attribution de compensation. Pour les cas de paludisme confirmés, le traitement était administré au centre sous observation directe mais lorsque les vomissements survenaient en moins de trente minutes après l'administration du traitement la dose entière était ré-administrée, et à plus de trente minutes demi-dose était ré-administrée.

10.3. Visites programmées bimensuelles :

La surveillance hebdomadaire active à la recherche de signes et/ou symptômes du paludisme à travers un interrogatoire focalisé sur l'histoire de la maladie et un examen physique a commencé une semaine après l'inclusion et à continué jusqu'en décembre 2011. La surveillance active pour le paludisme était faite hebdomadairement et alternée entre le centre de santé et le domicile des participants.

10.3.1 Visites programmées bimensuelles à domicile:

Elle est effectuée dans un premier temps au domicile du participant par les guides formés dans la prise de la température et la recherche de signes de paludisme selon une liste de participants préétablie par jour de visite programmée.

Ceux qui présentaient une fièvre de plus de 37,5 °C ou autres signes de maladie étaient orientés vers le centre et suivaient les procédures de la surveillance passive décrites ci-dessous.

10.3.2 Visites programmées bimensuelles au centre :

Au cours de la surveillance hebdomadaire active, les procédures suivantes étaient exécutées : interrogatoire de l'histoire de la maladie et la recherche de signes focalisés principalement sur le paludisme, un examen physique incluant la prise de la température axillaire. Si un participant présentait de la fièvre et/ou d'autres signes du paludisme, les procédures de la surveillance passive décrites ci-dessus étaient appliquées. Au cas où le participant ne présentait pas de la fièvre et/ou d'autres signes du paludisme, la collecte de sang à travers une seule piqûre au bout doigt pour la confection d'une goutte épaisse, d'un confetti d'évaluation du taux d'hémoglobine ainsi que 300µl de sang pour la conservation de l'ARN.

10.4. Surveillance passive:

La surveillance passive du paludisme a commencé juste après l'inclusion et a continué jusqu'en mai 2012. En cas de maladie d'un participant, ce dernier se présentait au centre de santé pour une évaluation clinique et biologique à la recherche d'infection palustre. L'équipe de recherche était présente sur le site tous les jours de la semaine pour recenser les cas de paludisme. A chaque consultation, le sujet venait avec sa carte d'identification et il était enregistré dans le registre (CRF) de suivi clinique du participant. Après l'interrogatoire et l'examen physique, le participant passait si nécessaire au laboratoire. En fonction de l'orientation diagnostique, des examens complémentaires étaient effectués; particulièrement pour les cas suspects de paludisme (une goutte épaisse, un confetti, et la détermination du

taux d'hémoglobine). En ce qui concerne le traitement, la prise de médicaments antipaludiques a été effectuée sous observation directe.

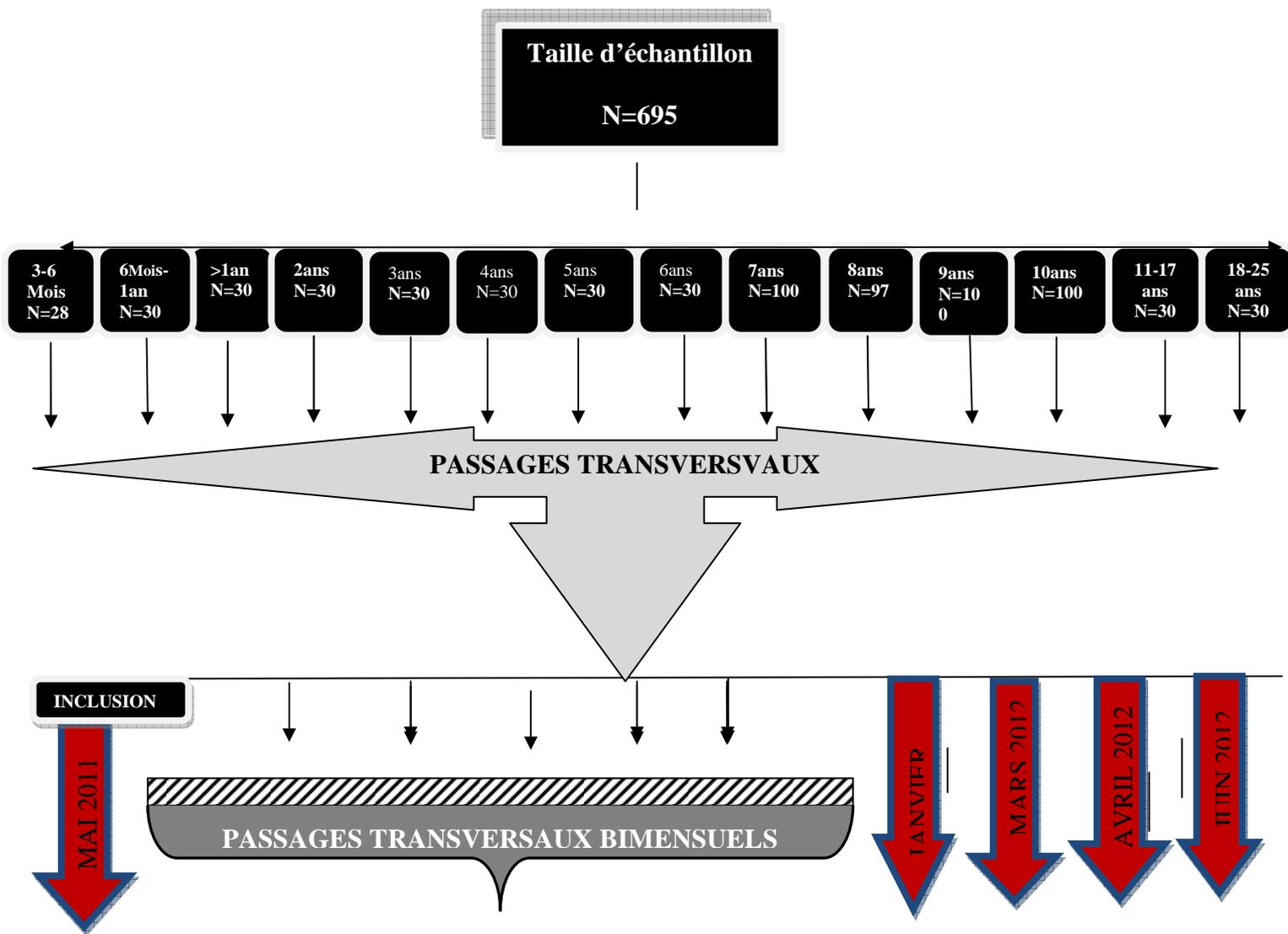


Figure 8: REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE LA COHORTE

10.5. Prise en charge des maladies :

Elle se faisait en fonction de l'étiologie. Tous les cas de paludisme simple ont été traités sous observation directe par les CTA (Coartem® et ASAQ®) selon les recommandations du PNLP. Les autres affections étaient également prises en charge gratuitement par l'équipe de recherche. Les cas de paludisme grave et compliqué ont été totalement référés au CHU (centre hospitalière universitaire) Gabriel Touré en cas de besoin.

11 CONTROLE DE QUALITE DES DONNEES :

11.1 Evénement indésirable:

Pour cette étude, un événement indésirable est tout incident malencontreux ou défavorable médical chez un participant, y compris tout signe anormal (par exemple un examen physique anormal, ou résultat de laboratoire), symptôme ou maladie temporairement associée à la participation du sujet à l'étude, que ce soit liée ou non à l'étude.

11.2 Evénement indésirable grave:

Un événement indésirable grave est défini comme : tout événement

- ❖ Entraînant la mort
- ❖ Méttant en danger de mort la vie du sujet (place le sujet dans un risque immédiat de mort de l'événement tel qu'il s'est produit)
- ❖ Entraînant une hospitalisation ou la prolongation de celle-ci
- ❖ Entraînant une incapacité, sa persistance ou son importance
- ❖ Entraînant une anomalie congénitale /malformation congénitale ou
- ❖ Etant basé sur un jugement médical approprié, peut compromettre la sante du sujet et peut nécessiter une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter l'un des autres résultats mentionnés dans cette définition (exemple de tels événements comprennent bronchospasme allergique nécessitant un traitement intensif en urgence ou à domicile, ou le développement de la dépendance à la drogue ou à l'abus de drogues)

11.3. Monitoring :

Pour chaque participant à l'étude était attribué un dossier médical qui contenait les antécédents médicaux, les examens cliniques, les analyses de laboratoire et les traitements reçus. Tous les dossiers étaient gardés dans une armoire fermée à clé. Les dossiers remplis étaient revus par les investigateurs cliniques ; le monitoring interne était fait par un autre investigateur clinique; le monitoring externe était biannuel et assuré par un moniteur international. Tous les événements indésirables graves, en rapport avec l'étude ont été rapportés aux comités d'éthiques Institutionnels (CEI) de la FMPOS et du NIAID/NIH conformément au règlement GLP/GCP (durant les 7 jours de la notification du cas).

12 CONSIDERATIONS ETHIQUES :

Le protocole a été au préalable soumis à l'approbation des différents comités d'éthiques Institutionnels (CEI) de la faculté de médecine et d'odontostomatologie (FMOS) du Mali et du NIAID/NIH des USA. Lors d'une assemblée en présence des autorités officielles locales, des chefs de familles, des groupements féminins, la permission communautaire a été obtenue. Au cours de cette assemblée, des explications détaillées sur l'étude ont été donné à la population. C'est Ainsi la permission communautaire a été obtenu. La confidentialité a été garantie par attribution d'un numéro d'identification unique à chaque participant, le rangement des dossiers dans une armoire fermée à clé accessible seulement aux investigateurs de l'étude. Les participants ont bénéficié d'un suivi médical et d'une prise en charge gratuite des affections diagnostiquées durant la durée de l'étude (bénéfice direct). La prise en charge des cas de paludisme a été assurée selon les recommandations du Programme National de Lutte contre le Paludisme (PNLP) du Mali. Les participants à l'étude ont reçu une compensation à l'inclusion, à chaque passage transversal ou un prélèvement veineux est fait, à chaque premier épisode de paludisme définit selon le protocole et à chaque deux visites bimensuel en raison du temps perdu pour l'étude. Cette compensation individuelle était composée de 10 kilogramme de riz et un sachet de lait de 20 gramme. Ils ont été libres de se retirer à tout moment.

Les risques liés à l'étude ont été minimisés par le respect strict des règles GCP (bonnes pratiques cliniques) et GLP (bonnes pratiques de laboratoires).

13 COLLECTE, SAISIE ET ANALYSE DES DONNEES :

Les données ont été collectées dans les cahiers d'observations (CRF). Les dossiers et les échantillons de produits biologiques des participants ne portaient pas leurs noms, mais plutôt leurs numéros d'identification. Une série de monitoring interne et externe ont été instaurés pour la qualité des données. Le logiciel Microsoft Data Faxe a été utilisé pour la saisie des données. L'analyse a été faite sur le logiciel Stata version 12, SPSS version 20 et EPI info version 6. Les tests de comparaison ont été fait par le CHI-CARRE ou la probabilité (P) était considéré comme significatif si <0.05 .

V. RESULTATS

1. CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

Tableau I: Répartition des participants par tranches d'âge

TRANCHES D'AGE	EFFECTIFS	FREQUENCES
0-4 ANS	178	25,61%
5-6 ANS	60	8,63%
7-10 ANS	397	57,12%
11-25ANS	60	8,63%
TOTAL	695	100%

Les participants étaient constitués d'enfants, d'adolescents et d'adultes, répartis en 4 tranches d'âge. Les 7-10 ans étaient majoritaires avec 57,12% suivi des 0-4 ans avec 25,61%.

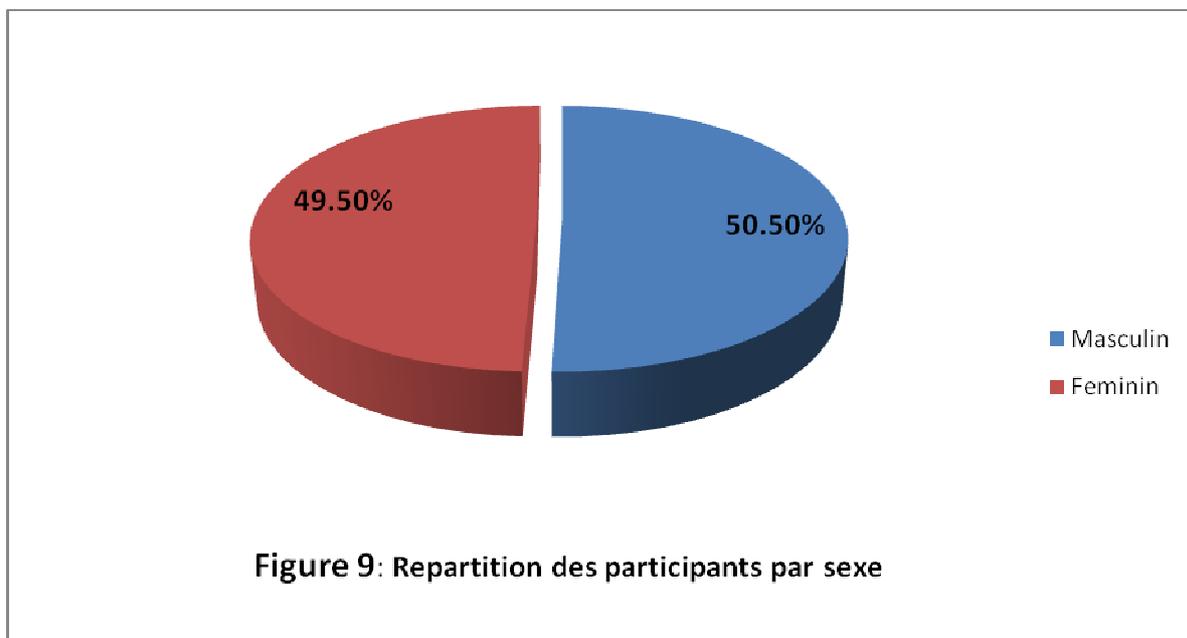


Figure 9: Répartition des participants par sexe

Nos participants étaient constitués d'hommes et de femmes avec un sex-ratio de 1,02 en faveur des hommes.

Tableau II: Répartition des participants par ethnie

ETHNIES	EFFECTIFS	FREQUENCES
BAMBARAS	632	90,9%
PEULHS	38	5,5%
SARAKOLES	9	1,3%
AUTRES	16	2,3%
TOTAL	695	100%

Parmi nos participants, l'ethnie bambara était majoritairement représentée (90,9%) suivie par les peuls (5,5%).

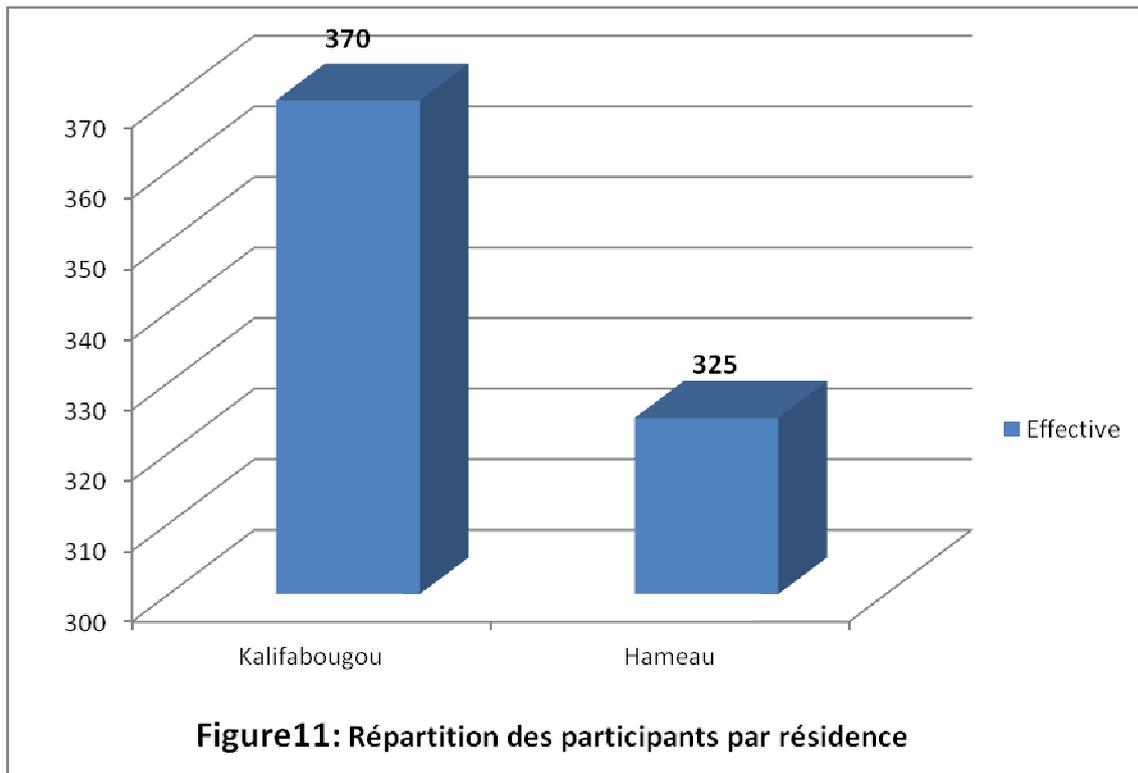


Figure 10: Répartition des participants par résidence

Plus de la moitié de nos participants résidaient à Kalifabougou village avec une fréquence à 53,2% (370/695).

2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES A L'ADMISSION:

Tableau III: Répartition des différents motifs de consultation en faveur du syndrome palustre.

SYMPTOMES	FREQUENCES		TOTAL
FIEVRE SUBJECTIVE	939	58,72%	1599
FIEVRE OBJECTIVEE	966	60,41%	1599
CEPHALEES	963	60,22%	1599
TROUBLES DIGESTIFS	832	52,03%	1599
AUTRES	54	3,38%	1599

Au cours du suivi, les principaux motifs de consultation ont été la fièvre avec 60,41% et les céphalées avec 60,22%, mais étaient associés à d'autres symptômes.

3. RESULTATS ANALYTIQUES :

Tableau IV: Valeurs diagnostiques de la fièvre à l'interrogatoire

	GE+	GE-	TOTAL
FIEVRE+	532 (61,4%)	334 (38,6%)	866 (100%)
FIEVRE-	311 (69,1%)	139 (30,9%)	450 (100%)
TOTAL	843 (64,1%)	473 (35,9%)	1316 (100%)

Se= 63%

VPP= 61%

FP= 70%

Sp= 30%

VPN= 31%

FN= 37%

K= -0,07586

La sensibilité diagnostique de la fièvre à l'interrogatoire était de 63% pour une spécificité de seulement 30%. Les valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement de 61% et de 31%. Les faux positifs représentaient 70% et les faux négatifs 37%. Les notions de fièvre subjective avaient une mauvaise concordance par rapport à la goutte épaisse.

Tableau V: Valeurs diagnostiques de la fièvre à l'examen physique (Température axillaire $\geq 37,5$) par rapport à la goutte épaisse.

	GE+	GE-	TOTAL
FIEVRE+	571 (65,6%)	300 (34,4%)	871 (100%)
FIEVRE-	272 (61,1%)	173 (38,9%)	445 (100%)
TOTAL	843 (64,1%)	473 (35,9%)	1316 (100%)

Se= 68%

VPP= 61%

FP= 63%

Sp= 37%

VPN= 39%

FN= 32%

K= -0,02156

La sensibilité diagnostique de la fièvre objectivée était de 68% pour une spécificité de seulement 37%. Les valeurs prédictives positives et négatives étaient respectivement de 61% et 39%. Les faux positifs représentaient 63% et les faux négatifs 32%. Les fièvres objectivées avaient une mauvaise concordance par rapport à la goutte épaisse.

Tableau VI: Valeurs diagnostiques des céphalées par rapport à la goutte épaisse.

	GOUTTE EPAISSE		TOTAL
	POSITIVE	NEGATIVE	
CEPHALEES +	405 (42,1%)	558 (57,9%)	963(100%)
CEPHALEES -	258 (40,6%)	378 (59,4%)	636(100%)
TOTAL	663 (41,5%)	936 (58 ,5%)	1599 (100%)

Se= 61% VPP= 42% FP= 60%

Sp= 40% VPN= 59% FN= 39% K= 0,0138

La sensibilité diagnostique des céphalées était de 61% pour une spécificité de 40%. Les valeurs prédictives positives et négatives respectivement étaient de 42% et 59%. Les faux positifs représentaient 60% et les faux négatifs 39%. Les céphalées avaient une mauvaise concordance par rapport à la goutte épaisse.

Tableau VII: Valeurs diagnostiques des céphalées au cours du paludisme maladie (Fièvre+ densité parasitaire ≥ 2500 Tf/ μ l de sang).

	PALUDISME MALADIE		TOTAL
	Oui	Non	
CEPHALEES +	311 (32,3%)	652 (67,7%)	963 (100%)
CEPHALEES -	185 (29,1%)	451 (70,9%)	636 (100%)
TOTAL	496(31,0%)	1103 (69,0%)	1599 (100%)

Se= 63%

VPP= 32,3%

FP= 59%

Sp= 41%

VPN= 70,9%

FN= 37%

K= 0,02853

La sensibilité des céphalées était de 63% pour une spécificité de 41%. Les valeurs prédictives positives et négatives respectivement étaient de 32,3% et 71%. Les faux positifs représentaient 59% et les faux négatifs 37%. Les céphalées avaient une mauvaise concordance par rapport au paludisme maladie.

Tableau VIII: Valeurs diagnostiques des manifestations digestives par rapport à la goutte épaisse.

	GOUTTE EPAISSE POSITIVE		TOTAL
	OUI	NON	
TROUBLES DIGESTIFS+	337 (40,5%)	495 (59,5%)	832 (100%)
TROUBLES DIGESTIFS-	326 (42,5%)	441 (57,5%)	767 (100%)
TOTAL	663 (41,5%)	936 (58,5%)	1599 (100%)

Se = 51% VPP = 40,5% FP = 53%

Sp = 47% VPN = 57,5% FN = 49% K = -0,01982

La sensibilité des signes digestifs était de 51% pour une spécificité de 47%. Les valeurs prédictives positives et négatives respectivement étaient de 40,5% et 57,5%. Les faux positifs représentaient 53% et les faux négatifs 49%. Les manifestations digestives avaient une mauvaise concordance avec la goutte épaisse.

Tableau IX: Valeurs diagnostiques des manifestations digestives par rapport au paludisme maladie (Fièvre + ≥ 2500 Tf/ μ l de sang).

	PALUDISME MALADIE		TOTAL
	OUI	NON	
TROUBLES DIGESTIFS+	246 (29,6%)	586 (70,4%)	832 (100%)
TROUBLES DIGESTIFS-	250 (32,6%)	517(67,4%)	767 (100%)
TOTAL	496 (31,0%)	1103 (69%)	1599(100%)

Se = 50%

VPP = 29,6%

FP = 53%

Sp = 47%

VPN = 67,4%

FN = 50%

K= 0,02976

La sensibilité des troubles digestifs était de 50% pour une spécificité de 47%. Les valeurs prédictives positives et négatives respectivement étaient de 29,6% et 67,4%. Les faux positifs représentaient 53% et les faux négatifs 50%. Les troubles digestifs avaient une mauvaise concordance par rapport au paludisme maladie.

Tableau X : Valeurs diagnostiques de la fièvre à l'examen physique (Température axillaire $\geq 37,5$) par saison et par rapport à la goutte épaisse.

TYPE DE SAISON	GOUTTE EPAISSE POSITIVE		TOTAL	
	OUI	NON		
SECHE	FIEVRE+	65 (65%)	44 (63%)	109
	FIEVRE-	35 (35%)	26 (37%)	61
	TOTAL	100	70	170
PLUVIEUSE	FIEVRE+	506 (68%)	256 (63%)	762
	FIEVRE-	237(32%)	147(37%)	384
	TOTAL	743	403	1146
TOTAL (ANNEE)	FIEVRE+	571(68%)	300(63%)	871
	FIEVRE-	272(32%)	173(37%)	445
	TOTAL	843	473	1316

SAISON SECHE

SAISON PLUVIEUSE

ANNEE

VPP1 = 60%

VPP2 = 66%

VPP3 = 66%

VPN1 = 43%

VPN2 = 38%

VPN3 = 39%

K1 = 0,04

K 2 = 0,04

K3= -0,02156

Ce tableau nous indique que 66% des sujets présentant une fièvre objectivée avaient une goutte épaisse positive pendant la saison pluvieuse contre 60% des cas pendant la saison sèche.

Tableau XI: Valeurs diagnostiques de la fièvre subjective à l'examen physique par saison et par rapport à la goutte épaisse.

TYPE DE SAISON	GOUTTE EPAISSE POSITIVE		TOTAL	
	OUI	NON		
SECHE	FIEVRE+	81(81%)	55(79%)	136
	FIEVRE-	19(19%)	15(21%)	34
	TOTAL	100	70	170
PLUVIEUSE	FIEVRE+	451(61%)	279(69%)	730
	FIEVRE-	292(39%)	124(31%)	416
	TOTAL	743	403	1146
TOTAL (ANNEE)	FIEVRE+	532(63%)	334(71%)	866
	FIEVRE-	311(37%)	139(29%)	450
	TOTAL	843	473	1316

SAISON SECHE

SAISON PLUVIEUSE

ANNEE

VPP1 = 60%

VPP2 = 62%

VPP3 = 61%

VPN1 = 44%

VPN2 = 30%

VPN3 = 31%

K1= 0,02

K 2 = -0,08

K3 = -0,07586

Ce tableau nous indique que 62% des sujets présentant une notion de fièvre avaient effectivement une goutte épaisse positive pendant la saison pluvieuse contre 60% des cas pendant la saison sèche.

Tableau XI: Valeurs diagnostiques des céphalées par saison et par rapport à la goutte.

TYPE DE SAISON	GOUTTE EPAISSE POSITIVE		TOTAL	
	OUI	NON		
SECHE	CEPHALEES+	35(52%)	63(56%)	98
	CEPHALEES -	32(48%)	50(44%)	82
	TOTAL	67	113	180
PLUVIEUSE	CEPHALEES+	370(62%)	495(60%)	865
	CEPHALEES -	226(38%)	328(40%)	554
	TOTAL	596	823	1419
TOTAL (ANNEE)	CEPHALEES+	405(61%)	558(60%)	963
	CEPHALEES -	258(39%)	378(40%)	636
	TOTAL	663	936	1599

SAISON SECHE

SAISON PLUVIEUSE

ANNEE

VPP1 = 36%

VPP2 = 43%

VPP3 = 58%

VPN1 = 61%

VPN2 = 59%

VPN3 = 59%

K1 = -0,03

K 2 = 0,02

K3 = 0,0138

Ce tableau nous indique que 36% des sujets présentant des céphalées avaient le une goutte épaisse positive pendant la saison sèche contre 43% des cas pendant la saison pluvieuse.

Tableau XIII: Valeurs diagnostiques des céphalées par saison et par rapport au paludisme maladie (Fièvre + ≥ 2500 Tf/ μ l de sang).

TYPE DE SAISON	PALUDISME MALADIE		TOTAL	
	OUI	NON		
SECHE	CEPHALEES+	26(54%)	72(55%)	98
	CEPHALEES -	22(46%)	60(45%)	82
	TOTAL	48	132	180
PLUVIEUSE	CEPHALEES+	285(64%)	580(60%)	865
	CEPHALEES -	163(36%)	391(40%)	554
	TOTAL	448	971	1419
TOTAL (ANNEE)	CEPHALEES+	311(63%)	652(59%)	963
	CEPHALEES -	185(37%)	451(41%)	636
	TOTAL	496	1103	1599

SAISON SECHE

SAISON PLUVIEUSE

ANNEE

VPP1= 27%

VPP2= 33%

VPP3= 32%

VPN1= 73%

VPN2= 71%

VPN3=71%

K1=0

K 2 = 0,03

K3=0,02853

Ce tableau nous indique que 27% des sujets présentant des céphalées avaient effectivement le paludisme maladie pendant la saison sèche contre 33% des cas pendant la saison pluvieuse.

Tableau XIV: Valeurs diagnostiques des manifestations digestives par saison et par rapport à la goutte épaisse.

TYPE DE SAISON	GOUTTE EPAISSE POSITIVE		TOTAL	
	OUI	NON		
SECHE	TROUBLES DIGESTIFS+	37(55%)	52(46%)	89
	TROUBLES DIGESTIFS -	30(45%)	61(54%)	91
	TOTAL	67	113	180
PLUVIEUSE	TROUBLES DIGESTIFS+	300(50%)	443(54%)	743
	TROUBLES DIGESTIFS -	296(50%)	380(46%)	676
	TOTAL	596	823	1419
TOTAL (ANNEE)	TROUBLES DIGESTIFS+	337(51%)	495(53%)	832
	TROUBLES DIGESTIFS -	326(49%)	441(47%)	767
	TOTAL	663	936	1599

SAISON SECHE

SAISON PLUVIEUSE

ANNEE

VPP1= 42%

VPP2= 40%

VPP3=40%

VPN1=67%

VPN2=56%

VPN3=57%

K1=0,08

K 2 =-0,04

K3=-0,01982

Ce tableau nous indique que 42% des sujets présentant des troubles digestifs avaient effectivement le paludisme pendant la saison sèche contre 40% des cas pendant la saison pluvieuse.

Tableau XV : Valeurs diagnostiques des manifestations digestives par saison et par rapport au paludisme maladie (Fièvre + ≥ 2500 Tf/ μ l de sang).

TYPE DE SAISON		GOUTTE EPAISSE POSITIVE		TOTAL
		OUI	NON	
SECHE	TROUBLES DIGESTIFS+	26(54%)	63(48%)	89
	TROUBLES DIGESTIFS -	22(46%)	69(52%)	91
	TOTAL	48	132	180
PLUVIEUSE	TROUBLES DIGESTIFS+	220(49%)	523(54%)	743
	TROUBLES DIGESTIFS -	228(51%)	448(46%)	676
	TOTAL	448	971	1419
TOTAL (ANNEE)	TROUBLES DIGESTIFS+	246(50%)	586(53%)	832
	TROUBLES DIGESTIFS -	250(50%)	517(47%)	767
	TOTAL	496	1103	1599

SAISON SECHE

VPP1=29%

VPN1=76%

K1= 0,06

SAISON PLUVIEUSE

VPP2=30%

VPN2= 66%

K 2 = -0,04

ANNEE

VPP3=29%

VPN3=67%

K3=0,02976

Ce tableau nous indique que environ 30% des sujets présentant des troubles digestifs avaient le paludisme maladie durant toute l'année.

TABLEAU XVI : Variations saisonnières des valeurs diagnostiques des signes cliniques.

		GE+	GE-	CHI2 P
FIEVRE OBJECTIVE	SAISON SECHE	65	44	1,94
	SAISON PLUVIEUSE	506	256	0,16
FIEVRE SUBJECTIVE	SAISON SECHE	81	55	0,24
	SAISON PLUVIEUSE	451	279	0,63
CEPHALEES	SAISON SECHE	35	63	1,80
	SAISON PLUVIEUSE	370	495	0,18
TROUBLES DIGESTIFS	SAISON SECHE	37	52	0,05
	SAISON PLUVIEUSE	300	443	0,83

Ce tableau nous indique qu'il existe une différence statistiquement non significative entre la saison et les différentes valeurs diagnostiques. La saison n'a pas d'influence sur les différents signes cliniques retenus.

VI. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS :

Nous avons effectué une étude d'observation prospective parasito-clinique allant de Mai 2011 à Avril 2012 chez 695 participants (3 mois à 25 ans) résidant à Kalifabougou. Le suivi a été effectué de façon active et passive chez tous les participants ; aussi, les données relatives à l'ensemble des cas de paludisme fébrile à *P. falciparum* rencontrés aussi bien lors de la surveillance passive qu'au cours de la surveillance active ont été analysées dans ce document. Nous avons évalué les valeurs diagnostiques des signes cliniques les plus fréquemment rencontrés au cours du paludisme lors du suivi par rapport au paludisme confirmé par la technique de la goutte épaisse. Il s'agit en l'occurrence de la sensibilité (Se), de la spécificité (Sp), des valeurs prédictives positive (VPP) et négative (VPN). Cette méthode d'évaluation des signes cliniques avait été utilisée auparavant par certains auteurs notamment au Burkina Faso, au Sénégal, au Bénin, au Congo etc....^{40 41 42 43}

Si les valeurs diagnostiques des signes cliniques montraient une bonne concordance avec le paludisme confirmé, le traitement du paludisme dans cette zone pourrait se passer des tests biologiques qui sont coûteux, de réalisation souvent difficile et presque toujours non disponible. Cependant, nos résultats permettent ainsi de confirmer une surestimation des accès palustres et de monter sa constance au cours de l'année. De ce fait, il serait souhaitable d'associer au diagnostic de présomption la réalisation d'une goutte épaisse qui serait indispensable pour minimiser les faux positifs.

1. Caractéristiques sociodémographique des participants:

Sur les 695 participants inclus, la tranche d'âge la plus représentative était celle des 7-10 ans avec une fréquence de 57,12%, suivi des 0-4 ans (25,61%). Lors d'une étude similaire menée à Kambila, un village situé à 25 kilomètres de notre site, la tranche d'âge la plus représentée était les 2-5 ans comparativement à notre étude. La plupart de nos participants résidaient à Kalifabougou village avec une fréquence de 53,2% contre 46,8% dans les hameaux ; l'ethnie bambara était majoritaire (90,9%) suivi des peuls (5,5%). Le sex-ratio était de 1,02 en faveur des hommes. Les mêmes tendances étaient observées à Kambila par Dia et al⁴⁴ par rapport à l'ethnie et le sex-ratio.

2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES:

- Fréquence des signes cliniques majeurs du paludisme:

Le diagnostic de présomption palustre, porté après l'examen clinique, était le plus souvent un diagnostic d'élimination en l'absence de signe évoquant une affection précise. Dans notre étude nous avons rétenus principalement la présence de fièvre (subjective et objective) et/ou de céphalées et/ou de troubles digestifs pour établir un diagnostic présomptif du paludisme.

Le principal motif de consultation retrouvé était la fièvre et les notions de fièvre (60,41%-58,72%) suivi par les céphalées (60,22%) et les manifestations digestives (52,03%). Nos résultats sont similaires de ceux de S. Dia (2011) à Kambila village voisin de Kalifabougou dans une cohorte d'enfants et d'adultes âgés de 2 à 25 ans⁴⁴ et de A. Aplogan (1993) au Togo chez les enfants de 0 à 5 ans⁴⁵; ainsi que T. Younoussa(1998) qui avaient observé que la fièvre représentait le principal motif de consultation⁴⁶. A. Munier et col en 2008 au Sénégal avaient observé la même tendance mais par contre, la fréquence observée pour les vomissements est inférieure à celle de la présente étude⁴⁷.

En revanche, nos résultats diffèrent de ceux d'A. Sène (2005) à Dakar où les céphalées étaient quasi constantes à 97,9% chez tous les patients âgés de plus de 10 ans suspects d'accès palustres⁴¹.

- Fréquence du paludisme:

Nous avons défini l'accès palustre comme étant une parasitémie asexuée dans le sang périphérique associée à la fièvre et ou des céphalées, et/ou des troubles digestifs. Cette définition également utilisée par d'autres auteurs¹ a été considérée du moment où la parasitémie seule ne suffit pas pour définir le paludisme maladie.

Durant la période d'étude, sur les 1316 gouttes épaisses réalisées, 843 se sont avérées positives, soit une fréquence de 64,06%. Notre résultat est supérieur à celui de F. Tietche en 1996 au Cameroun avec une fréquence de 43,25%⁴⁸ ainsi qu'à celui de D. Baudon en 1988

au Burkina Faso avec une fréquence de 46,2% des cas de présomption⁴⁹ ; notre fréquence reste largement supérieure à celle des données statistiques sanitaires du Mali en 2008 (37,35%)⁴. Une explication possible serait dans l'approche méthodologique adoptée au sein de notre étude où l'examen physique était orienté à la recherche des symptômes palustres.

En revanche, notre résultat est inférieur à celui obtenu par S. Dia en 2011 (85,78%) à Kambila dans un village voisin de Kalifabougou⁴⁴, mais également à celui de K. Pfeiffer (2008) au Burkina Faso où 80% des cas de présomption présentaient une parasitémie du paludisme à la goutte épaisse⁵⁰. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les enfants de moins de 5 ans qui ont une faible prémunition contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* ne représente que 30% de notre population d'étude⁵¹.

3. VALEURS DIAGNOSTIQUES DES SIGNES CLINIQUES :

Le diagnostic de présomption palustre, porté après l'examen clinique, était le plus souvent un diagnostic d'élimination en l'absence de signe évoquant une affection précise. Le diagnostic définitif était porté après confrontation des données cliniques et biologiques. Les valeurs diagnostiques des signes cliniques ont été déterminées par le calcul des différentes valeurs diagnostiques. Ainsi les principaux signes évoqués par les malades ((fièvres, céphalées, troubles digestifs)) ont été retenus pour notre analyse.

Le diagnostic clinique basé sur la fièvre et la notion de fièvre avait une sensibilité et une spécificité respective de 68% et 37%; 63% et 30%. Nos résultats sont inférieurs à ceux de K. Pfeiffer et col (2008) au Burkina Faso qui ont trouvé une sensibilité et une spécificité respective de 75% et 41% pour un diagnostic clinique basé sur la fièvre et / ou des antécédents de fièvre par rapport au paludisme **Erreur ! Signet non défini.** Cependant nos résultats diffèrent de celui de D. Baudon et col (1988) qui ont trouvé une sensibilité et une spécificité respective de 63% et 74% **Erreur ! Signet non défini.** et de celui de O. Oladipo et col (2012) au Nigéria qui ont trouvé une sensibilité et une spécificité respective de 20,7% et 83,1% pour un diagnostic clinique basé sur la fièvre et/ou la notion de fièvre⁵¹ ainsi que de

ceux de André R.S. Périssé (2010) au Pakistan qui trouva une sensibilité et une spécificité respective de 14% et 36% pour la fièvre et/ou la notion de fièvre⁵².

Le diagnostic clinique basé sur les céphalées associé à la fièvre avait une sensibilité et une spécificité respective de 61% et 40% ; la sensibilité et la spécificité pour une densité parasitaire supérieure ou égale à 2500Tf/ μ l de sang étaient respectivement de 63% et 41%.

Le diagnostic clinique basé sur les troubles digestifs associé à la fièvre avait une sensibilité et une spécificité respective de 51% et 47% ; la sensibilité et la spécificité relatives à une densité parasitaire supérieure ou égale à 2500Tf/ μ l de sang étaient respectivement de 50% et 47%. Nos résultats diffèrent de celui de W. Tabitha et col (2005) au Kenya qui ont trouvé une sensibilité et une spécificité respective de 16,9% et 93,3%⁵³ et de ceux de C.D. Vinnemeier et col (2012), au Ghana qui ont trouvé une sensibilité et une spécificité respectives de 40% et 57,6% chez les enfants de deux à 11 mois ; 41,2% et 72,2% chez les enfants âgés d'un an à cinq ans⁵⁴.

Variations saisonnières des valeurs diagnostiques des signes cliniques.

La fréquence des accès palustres confirmés augmentait par rapport aux différentes saisons atteignant 64,8% pendant la saison de transmission contre 58,8% pendant la saison sèche. Ce résultat ainsi obtenu était comparable à celui de A. Munier et col⁴⁷ en 2009 où la confirmation de la présomption du paludisme était de 64,4% pendant l'hivernage tandis qu'il était de seulement 8% pendant la saison sèche. Nos résultats corroboraient ceux de, A. Sène (2008) au Sénégal qui trouva que 78% des gouttes épaisses étaient positives pendant la saison des pluies contre 50% durant la saison sèche. **Erreur ! Signet non défini.** Ils sont également comparables aux résultats obtenus au Caméroun chez les enfants de 0 à 5ans selon lequel une observation similaire avait été faite par F TIETCHE⁴⁸ qui trouva que le taux de positivité le plus élevé se situait en période hivernale.

Cette prédominance du diagnostic clinique du paludisme en saison des pluies et surtout vers la fin de celle ci avait déjà été observée dans d'autres études⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸.

- En période de faible transmission, nous avons observé pour la fièvre et la notion de fièvre respectivement une sensibilité de 65% et 81% pour une spécificité de 37% et 21% pendant la saison sèche ; Par contre une sensibilité 68% et 61% et une spécificité de 37% et 31% durant la période de transmission. Les valeurs prédictives positives étaient de 60% et 36% et les valeurs prédictives négatives de 43% et 44% pour la saison de faible transmission contre 66% et 62% et 38% et 30% pendant la période de transmission.
- Pour les céphalées, le diagnostic posé après examen clinique avait une sensibilité de 52% pour une spécificité de 44% en période de faible transmission contre 62% et 40% durant la période de transmission. Les valeurs prédictives positive et négative étaient de 36% et 61% en période de faible transmission contre 43% et 59% durant la période hivernale. Pour le paludisme maladie qui s'exprime par de la fièvre accompagnée d'une densité parasitaire supérieure ou égale 2500 T.f/μl de sang, ces valeurs étaient de 54% pour la sensibilité et 45% pour la spécificité en saison sèche contre 64% et 40% pendant la saison de transmission.
- En période de faible transmission, le diagnostic de troubles digestifs présumée palustre posé après examen clinique a été confirmé par l'examen parasitologique avec une sensibilité de 55% pour une spécificité de 54% contre une sensibilité de 50% pour une spécificité de 46% durant la période de transmission. Les valeurs prédictives positive et négative étaient de 42% et 67% pour la saison de faible transmission contre 40% et 56% pendant la période de transmission. Pour le paludisme maladie confirmé ces valeurs étaient de 54% pour la sensibilité, pour une spécificité de 52% en saison sèche contre 49% et 46% pendant la saison de transmission.

Cependant il n'y avait pas une différence statistiquement significative entre ces valeurs prédictives par rapport à la saison : (fièvre : $\chi^2= 1,94$; $P=0,16$) ; (notion de fièvre : $\chi^2=0,24$; $P=0,63$) ; (céphalées : $\chi^2=1,8$; $P=0,18$) ; (troubles digestifs : $\chi^2=0,05$; $P=0,83$). Les signes cliniques ainsi retenus n'ont pas été influencé par la saison.

Nos résultats sont similaires à l'observation faite par André R.S. Périssé et col (2008) au Pakistan qui ont trouvé une sensibilité de 84% et une spécificité de 68% pendant la saison de transmission contre 65% et 48% pendant la saison sèche⁵². Cependant ils restent inférieures aux observations faites par A. Munier et col (2008) au Sénégal qui avaient une confirmation

de la présomption à 91,7% pendant l'hivernage contre seulement 33,3% en saison sèche pour une spécificité de 39,5% et 47,5% respectivement ⁴⁷.

VII. CONCLUSION- RECOMMANDATIONS :

1. CONCLUSION :

Au terme de ce travail, nous tirons les conclusions suivantes :

- ✚ Les céphalées représentaient le principal motif de consultation avec 60,41% suivi de la fièvre avec 58,72%.
- ✚ La plus grande sensibilité ainsi que la plus grande spécificité observée était respectivement de 68% pour la fièvre objectivée et de 47% pour les troubles digestifs.
- ✚ Les plus grandes valeurs prédictives positive et négative étaient respectivement de 61% pour la fièvre (subjective et objective) et 70,9% pour les céphalées. Néanmoins ces symptômes présentaient une mauvaise concordance par rapport à la goutte épaisse.

2. RECOMMANDATIONS :

Au terme de notre étude, nous formulons les recommandations suivantes :

✚ **Aux autorités politiques, administratives et sanitaires ;**

- De rendre plus accessibles les moyens de diagnostic du paludisme à tous les niveaux de la pyramide sanitaire pour un diagnostic rapide des accès palustres en vue d'une prise en charge rapide et adéquate des cas.
- Environ 40 % des cas pour lesquels on pose un diagnostic clinique présomptif de paludisme ne sont pas parasités, pour cela il serait souhaitable, d'un point de vue médical, d'associer au diagnostic présomptif une confirmation biologique. Par exemple l'examen clinique associé à la goutte épaisse qui demeure le gold standard pour éviter des erreurs de diagnostics et des traitements antipaludiques inutiles, qui pourrait à la longue être source d'avènement de résistance.

 **Aux chercheurs :**

D'évaluer les autres moyens de diagnostic du paludisme par rapport à la goutte épaisse.

 **Aux populations :**

- Adhérer aux études de recherche pour plus d'investigation,
- Amener les enfants au centre de santé dès la survenue des premiers symptômes palustres.

¹**Pages F ; Orlandi-Pradines E et Corbel V.** Vecteurs du paludisme : biologie, diversité, contrôle et protection individuelle. *Med. Mal Infect* 2007; 37: 153-61.

²**MENS PF; GJ. SCHOONE; PA. KAGER ET SCHALLIG HDFH,** Détection and identification of human plasmodium species with real-time quantitative nucleic acid sequence-based amplification, *Malaria journal*, vol.5, 80 2006.

³**OMS ; PNLP ; MRTC et PTF :** Manuel de formation pour la prise en charge des cas de paludisme au niveau des formations sanitaires. *Guide du formateur (Août 2005)*. www.healthresearchweb.org/.../PLANSTRATEGIQUENATIONALDUP...pris sur le net le 21-10-2012 19h34

⁴**Ministère de la Santé, Direction Nationale de la Santé (DNS).** Annuaire Statistique, *Système Local d'Information Sanitaire (SLIS)*, 2008.

⁵**F. Traoré ; B. Togo ; S. Konate ; M. Sylla ; M. Diawara ; A. Toure et T. Sidibé :** Place du paludisme dans les hospitalisations fébriles dans le service de pédiatrie du CHU Gabriel Touré de Janvier à Décembre 2006 *Archives de Pédiatrie*, 2009 ; Volume 17 ; Issue 6 ; Page 91

⁶**S.A.Haidara ; O.Doumbo ; H.Traore ; O. Koita ; M. Dembélé ; A. Dolo E. Pichard AN. Diallo:** Place du paludisme dans les syndromes fébriles en médecine interne à l'hôpital du point G. *Médecine d'Afrique noire* : 1991 ; 38(2)

⁷**NJ White; F Nosten; S Looareesuan; WM Watkins; K Marsh; RW Snow et col.** Averting a malaria disaster. *Lancet* 1999 ; 353 : 1965-7.

⁸**AGENCE DE LA SANTE PUBLIQUE DU CANADA** (www.santepublique.gc.ca) : Recommandations canadiennes pour la prévention le diagnostic du Paludisme et le traitement du Paludisme (Malaria) chez les voyageurs internationaux - 2009 - Volume 35- Volume 35-

S1: www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy.../index.html pris sur le net le 21-10-2012 à 21h01.

⁹ **Gérard MARTE ET François PEYRON:** Généralités et diagnostic du paludisme *biologie.hialaveran@wanadoo.fr; peyron@cismsun.univ-lyon1.fr* mise à jour : 18 septembre 2000

¹⁰ **E-MODULES D'ENSEIGNEMENT SUR LE PALUDISME** Evaluation critique des méthodes de diagnostic :(2002) *pris sur le net le 11_03_2013 a 11h 51*

¹¹ **World Health Organization,** Severe falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94: 1-90.*

¹² **Ministère de la Santé ; Direction du Programme National de Lutte contre le Paludisme.** Politique nationale de lutte contre le paludisme au Mali, *Décembre 2008*

¹³ **Desowitz; S. Robert:** The Malaria Capers (More Tales of Parasites and People, Research and Reality). *W.W. Norton & Company, New York, 1991.*

¹⁴ **Jimmy Wales :** Historique du paludisme : *http : fr_wikipedia.org/wiki/plasmodium /p_search.pris sur le net le 30-10-2012 à 19h28*

¹⁵ **LE PROGRAMME TUNISIEN D'ERADICATION DU PALUDISME :** paludisme dans le monde (*source OMS*) *pris sur le net le 01-Nov-2012 à 23h33.*

¹⁶ **J. Mouchet ; P. Carnevale ; M. Coosemans et coll. .** Typologie du paludisme en Afrique *.cahier de sante1993 ; 3 :220-238*

¹⁷ **O. DOUMBO :** Épidémiologie du paludisme au Mali. Etude de la chloroquinoristance. Essai de stratégie de contrôle basée sur l'utilisation des rideaux imprégnés de permethrine associée au traitement systématique des accès fébriles. *Thèse de Doctorat sciences Biologiques (Parasitologie, pathologie, Ecologie), Montpellier, 1992.*

¹⁸ **Université médicale virtuelle francophone:** Support de cours sur le paludisme 2010-2011 umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/paludisme/site/.../cours.p.. pris sur le net le 08-03-2013 à 21h02

¹⁹ **RUSSELL AND AL:** practical malariology 2nd edition. *Oxford university press new York.1963;267-268*

²⁰ **O.Doumbo ; O. Koita ; S. F. Traore ; O. Sangaré ; A. Coulibaly ; V. Robert ; G. Soula ; M. Quilici et Y. T. Toure** Les aspects parasitologiques de l'épidémiologie du paludisme dans le sahara malien. *Médecine d'Afrique Noire : 1991,38 (2).*

²¹ **M. DANIS et J. MOUCHET :** Paludisme/Généralités sur les espèces responsables de l'infection palustre *URET. Ed. Ellipse/AUPELF. 1991*

²² **MILLER and al:** The resistance factor to *P. vivax* in Blacks: the Duffy blood groupe genotype. *Fyfy. New Engl J Med 1976; 295:302-304.*

²³ **O. KOITA:** Molecular studies of clonality, transmission and severe disease in malaria. *Thèse, PhD, Tulane University, New Orléans, USA. 2000.*

²⁴ **Y. Touré ; V. Petrarca et M. Coluzzi.** 1986. Bioécologie et importance vectorielle des taxa du complexe *Anophèles gambiae* au Mali, pp. 552–589. In Proceedings, IVe Congrès sur la Protection de la Santé Humaine et des Cultures en Milieu Tropical, 2–4 Juillet 1986, *Marseille, France.*

²⁵ **Y. Touré; V. Petrarca; S. F. Traore; A. Coulibaly; H. M. Maiga; O. Sankare; M. Sow; M. A. Di Déco et M. Coluzzi.** The distribution and inversion polymorphism of chromosomally recognized taxa of the *Anopheles gambiae* complex in Mali, *West Africa. Rome. Parassitologia 40(4). 477–511. 1998. Pub Med.*

- ²⁶ **B. KEAN; REILLY H.P.** Malaria the nine recent lessons from the Group of civilian travelers. *Am J Med.* 1976; **61**: 159.
- ²⁷ . **ANNOL FEL.** Parasitologie Mycologie. *1ere Edition Format utile ; Paris 96-97*
- ²⁸ **WALLIKER et col:** Genetic hybrids of *Plasmodium falciparum* identified by amplification of genomic DNA from single oocysts Instate of Cell, Animal and population Biology, *University of Edinburgh, Scotland, UK. Mol Biochem Parasitol.* 1999 *Déc*; **49(2):239-243.**
- ²⁹ **GREENBERG AG:** Parasitology of malaria. *Am J med.* 1996; **101-114.**
- ³⁰ **E. PONGPONRAT; M. RIGANTI; B. PUNPOOWONG et AIKAWA M:** Microvascular sequestration of parasitize erythrocyts in human falciparum malaria: a pathological study. *Am J Trop Med Hyg* 1991; **44:168-175.**
- ³¹ **PHILIPSRE and G. PASVOL:** Anemia of *Plasmodium falciparum*. *Bailleres clin haematology* 1992; **5:315-330.**
- ³² **WORLD HEALTH ORGANISATION:** Pratical chemotherapie of malaria. Report of a WHO scientific Group. Geneva,,: **1990 WHO Technical Report Series No 805**
- ³³ **WHO 2000,** Severe falciparum malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 94, supplement 1*
- ³⁴ **MARC GENTILINI :** *Médecine tropical 1993 cinquième édition (page 104)*
- ³⁵ **LK. Asco ; C. Rogueri et LE BRAS J :** Molécules antipaludiques : mécanisme d'action, mécanisme de résistance, relations structure-activité des schizonticides sanguins. *Paris. Edition Masson; 1992.*

³⁶ **ODEAU P, HERSON S, PIETTE JC** : Le paludisme, Traite de médecine 3^{ème} édition. *Med-science, Pari, Flammarion. 1996; 1663-1666*

³⁷ **OMS programme mondiale de lutte antipaludique ;recommandation de politique générale de l'OMS** : Chimio-prévention du paludisme saisonnier pour lutter contre le paludisme à *Plasmodium falciparum* en zone de forte transmission saisonnière dans la sous-région du Sahel en Afrique mars 2012 www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy.../index.html pris sur le net le 17_09_2013 à 12h34 ;

³⁸ **Eric PICHARD, Jean BEYTOUT et al.** Manuel de maladies infectieuses pour l'Afrique, 2002 *John Libbey Eurotext, Paris*

³⁹ **D. PAYNE**: Use and limitations of light microscopy for diagnosing malaria at the primary health care level *Bulletin of the World Health Organization (1988)66 (5): 621-626* pris sur le net le 17-09-2013 22h06 www.ncbi.nlm.nih.gov > ... > v.66(5); 1988

⁴⁰ **P. GAZIN, D. BAUDON, D. REA, B. GALOUP.** La part du paludisme dans les pathologies fébriles d'un dispensaire en milieu rurale Burkinabé. *Med. D'AFR-Noire, 1986 ; 33 ;(819) :651*

⁴¹ **ALIOU SENE**: Pertinence du traitement présomptif de l'accès palustre non compliqué aux urgences. *Université Cheikh Anta Diop de Dakar Thèse de médecine mars 2005 ; n° 20,*

⁴² **E.M.ALIHONOU, J.P.VELENA, J. P CHIPPAUX, E.GBEDJI, Y. VAN BOXEL, R. ADEDBINI, A. GEUDEMAY** : Etiologie des affections fébriles et

morbidité palustre chez les jeunes enfants dans une zone rurale du sud-Benin. *Bull.soc.path.ex.1991 ; 84 ;(10) ; 935-991*

⁴³ **A. RICHARD ; M. LALLEMENT ; J.F. TRAPE ; P. CARNEVALE ; J. MOUCHET** : Le paludisme dans la région forestière de Mayombe ; République populaire du Congo.111- Place du paludisme dans la morbidité générale. *Ann. Soc. Belge Med Trop.1998 ; 68 ; 317 ; 329.*

⁴⁴ **S DIA** : Epidémiologie du paludisme dans une zone soudanoguinéenne du Mali, Kambila cercle de Kati. *Thèse de médecine Bko 2011 ; n° 93*

⁴⁵**APLOGAN A ; TAIROU A.S ; TEBENI K.S ; WILKINS K ; KARSA T.** Morbidité palustre et fiabiliste de L'examen clinique chez les enfants de 0 à 5 ans à sotouboua (Togo). *Médecine d'Afrique Noire : 1993, 40 (12)*

⁴⁶**TAHIROU YOUNOUSSA** : Evaluation de la morbidité palustre et de l'efficacité thérapeutique de la chloroquine dans le traitement des accès palustre simple à *Plasmodium falciparum* au niveau du district sanitaire de richard toll. *Thèse, pharm. 1998, N 25.*

⁴⁷**A. Munier ; A. Diallo ; C. Sokhna ; P. Senghor ; F. Ba ; & J.P. Chippaux** : Évaluation de la fiabilité du diagnostic clinique de paludisme chez les enfants consultant dans trois postes de santé périphériques, dans la zone rurale de Niakhar au Sénégal. *Bull Soc Pathol Exot, 2009, 102, 2, 113-118*

⁴⁸**F. TIETCHE; S. TEGUIA; E. TETANYE; F.J. LOUIS; E. MBONDA; M.F. EPEE:** Diagnostic présomptif d'accès palustre et positivité de la goutte épaisse chez l'enfant de 0 à 5 ans a Yaoundé (Cameroun) *santé tropicale.com Médecine noire d'Afrique Noire : 1996,43(6)*

⁴⁹**D. BAUDON ; P.GAZIN ; B. GALAUP ; E. PELLOTIER-GUINART ; J.J. PICQ :** Fiabilité de l'examen clinique dans le diagnostic des fièvres palustres en zone d'endémie ouest Africaine *Médecine tropicale-vol 48- n° 2-avril-juin 1988*

⁵⁰**K. Pfeiffer; F. Some; O. Muller; A. Sie; B. Kouyate; W. E. Haefeli; A. Zoungrana; L. L. Gustafsson; G. Tomson and R. Sauerborn:** Clinical diagnosis of malaria and the risk of chloroquine self-medication in rural health centers in Burkina Faso. *Tropical Medicine and International Health, vol 13 no 3 pp 418–426 march 2008*

⁵¹**Oladipo O. Oladosu and Wellington A.Oyibo:** overdiagnosis and overtreatment of malaria in children that presented with fever in Lagos, Nigeria *Hindawi publishing corporation ISRN infectious diseases vol 2013, article ID914675, 6 pages mars 2012*

⁵²**André R.S. Périssé and G. Thomas Strickland** Usefulness of clinical algorithm as screening process to detected malaria in low-to-moderate transmission areas of scarce health related resources Published in final edited form as: *Acta Trop. 2008 September;107(3):224229.doi:10.1016/j.actatropica.2008.05.011.*

⁵³**Tabitha W. Mwangi; Mahfudh Mohammed; Hiza Dayo; Robert W. Snow and Kevin Marsh:** Clinical algorithms for malaria diagnosis lack utility among people of different age groups Kenya Medical Research Institute, CGMRC/Wellcome Trust Collaborative Program, Kilifi, Kenya *Tropical Medicine and International Health volume 10 no 6 pp 530–536 June 2005*

⁵⁴**Christof David Vinnemeier; Norbert Georg Schwarz; Nimako Sarpong; Wibke Loag; Samuel Acquah; Bernard Nkrumah; Frank Huenger; Yaw Adu-Sarkodie; Jurgen May:** Predictive Value of Fever and Palmar Pallor for

P. falciparum Parasitaemia in Children from an Endemic Area PLoS ONE / www.plosone.org 1 May 2012 / Volume 7 / Issue 5 / e36678

⁵⁵**E.M.ALIHONOU, J.P.VELENA, J. P CHIPPAUX, E.GBEDJI, Y. VAN BOXEL, R. ADEDBINI, A. GEUEMEY** : Etiologie des affections fébriles et morbidité palustre chez les jeunes enfants dans une zone rurale du sud-Benin. *Bull.soc.path.ex.1991 ; 84 ;(10) ; 935-991*

⁵⁶**N. OTHNIGUE, K. WYSS, M. TANNER and B. GENTON**: Urban, malaria in the Sahel; prevalence and seasonality of presumptive malaria and Parasitaemia at primary, *care level in Chad. Trop Med int health, 2006,11,204-210*

⁵⁷**P. GAZIN, D. BAUDON, D. REA, B. GALOUP**. La part du paludisme dans les pathologies fébriles d'un dispensaire en milieu rurale Burkinabé. *Med. D'AFR-Noire, 1986 ; 33 ;(819) :651*

⁵⁸**A. RICHARD ; M. LALLEMENT ; J.F. TRAPE ; P. CARNEVALE ; J. MOUCHET** : Le paludisme dans la région forestière de Mayombe ; République populaire du Congo.111- Place du paludisme dans la morbidité générale. *Ann. Soc. Belge Med Trop.1998 ; 68 ; 317 ; 329.*

