

Ministère de l'Enseignement Supérieur

République du Mali

et de la Recherche scientifique

Un Peuple – Un But – Une Foi

Université de Bamako

-----

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Année Universitaire 2010/2011

Thèse N°...../2011



THESE

**RELATION DES INFECTIONS A *Plasmodium falciparum*  
ET LES SYMPTOMES PALUSTRES CHEZ LES ENFANTS  
DE 1 A 9 ANS A MISSIRA (KOLOKANI).**

Présentée et soutenue publiquement le ----/-----/2011

Devant la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie

Par : **Kandja TRAORE**

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

JURY

Président : **Pr. Amadou DIALLO**

Membres : **Pr. Mamadou KONE**

**Dr. Aliou SISSAKO**

Co-directeur : **Dr Lansana SANGARE**

Directeur: **Pr. Ousmane KOITA**

DEDICACES

Je dédie ce Travail:

**A ALLAH**, le tout puissant, le clément et le miséricordieux par ta bonté et ta grâce, tu m'as permis de mener à terme ce travail si long et pénible. J'implore la santé, la foi et la longévité pour pouvoir réaliser davantage mes vœux.

**Au Prophète MOHAMED : Paix et Salut sur lui,**

Que les bénédictions et la paix de Dieu soient sur Toi. Nous te témoignons notre respect et notre gratitude pour tout ce que Tu as fait pour le bien de l'humanité.

**A la mémoire de mon père feu El hadj Boïssé TRAORE,**

Papa, ton départ dans l'au-delà nous a laissé un grand vide. Mon souhait aurait été de te voir auprès de moi pour partager ces moments de joie, mais le Seigneur en a décidé autrement. De là où tu es, je sais que tu veilles sur moi, sois fier de ta fille. Je ne t'oublierai jamais. Repose en Paix.

**A la mémoire de mon frère Gagny TRAORE, de mes grandes sœurs Mariam TRAORE et Méthiou TRAORE**

Vous nous avez été rappelé auprès du seigneur le Tout Puissant, certes « Tout âme goûtera la mort. Et c'est vers Nous que vous serez ramenés. (S29, V57)», et je prie le seigneur pour que la terre vous soit légère. Le fruit de mon travail est le vôtre et j'espère en être digne de votre confiance. J'aurais aimé que vous soyez là en ce moment mémorable qui voit l'aboutissement et la réalisation de tous les travaux consentis.

**A la mémoire de ma petite nièce chérie Binta TRAORE**

Ta disparition reste un souvenir amer, tu vivras éternellement en nous Dors en paix, Binta et qu'Allah Le Clément t'accepte dans son paradis éternel. Amen.

**A ma mère Assa Sakiliba SISSOKO,**

Tes multiples sacrifices consentis en mon endroit n'ont pas de prix. Merci pour ton dévouement et ton amour. Que de souffrances endurées pour le bonheur de tes enfants. Merci de nous avoir montré la voie, celle de la sagesse, du respect et de l'amour du prochain. Je te dois tout. Que Dieu le tout puissant te donne longue vie. Merci **Ballo**.

**A mon grand père Feu El hadj Moussa SAKHO.**

Je t'en serais toujours reconnaissante à tout jamais. Je me rappelle comme si c'était hier le jour où tu me tenais par la main en m'amenant à l'école. Je pleurais car je

voulais rester auprès des miens, certes vous avez déjà compris que c'était le chemin de la réussite. J'ai profondément ressenti votre disparition.

Cher grand père, dormez en paix dans la grâce de l'ETERNEL.

**A ma grande mère Hadja Aissata Saran DIARRA,**

Il n'existe pas de mots pour exprimer mes sentiments, pour toutes ces années de sacrifice de ta part. Je te dédie ce travail qui est le fruit de tes prières et de grand réconfort que tu apportes tous les jours à tes petits enfants. Si j'ai pu réussir aujourd'hui, c'est grâce à ton courage et aux valeurs que tu nous as inculqué.

Que Dieu le tout puissant puisse te garder encore longtemps parmi nous.

**A mon Tonton Youssou SAKHO.**

Je ne serai pas arrivée là aujourd'hui n'eut été ton soutien sans faille. Quand j'ai cru que j'ai atteint mes limites et que j'allais baisser les bras, toi, tu as cru que je peux faire mieux et tu m'as poussé à me surpasser pour arriver au sommet en ce jour de joie.

Ce travail est d'abord le tien avant d'être le mien. Merci pour avoir essuyé mes larmes, pour ta compréhension, ta disponibilité et surtout ta tendresse. Les mots ne seront pas assez forts pour te témoigner ma reconnaissance. Une chose ne change pas, c'est ce qui fait ton charme et je t'aime comme ça. Que DIEU nous donne longue vie.

**A mon mari : Dr OUATTARA Tiemoko Adama**

Tu as été toujours disponible pour moi sur tous les plans aux mauvais comme aux bons moments. Tu es le mari le plus merveilleux. Je remercie le tout puissant Allah de t'avoir mis sur mon chemin et je souhaite le poursuivre avec toi le plus longtemps possible.

**A mes mamans chéries : Fatoumata SOUCKO, Anta LO, Djadji DIAWARA.**

Ce travail, c'est pour vous car c'est grâce à votre amour, votre soutien et votre éducation qu'on en est là aujourd'hui, merci pour tout.

**A mes frères et sœurs.**

Sources perpétuelles d'émotion, d'affection, d'inspiration et d'espoir. Que le TOUT PUISSANT puisse raffermir chaque jour nos liens. Ce travail est le vôtre, soyez en fier et je vous aime de tout mon cœur.

**A mon oncle Nafet KEITA**

Mes reconnaissances sincères pour la confiance que tu m'as accordée. Ce travail est le tien.

**REMERCIEMENTS**

Je profite de cette occasion pour adresser mes vifs et sincères remerciements

**Au Professeur: Pr Ousmane KOITA**

Merci Professeur pour tout ce que vous m'avez appris.

**A toute la famille SAKHO** au Sénégal, Vous avez contribué de près ou de loin à ma réussite, veuillez trouver ici l'expression de profond amour et de mon sincère attachement. Merci de l'effort consenti pour les liens familiaux.

**A la famille OUATTARA** à Bamako, toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

**A la famille SONKO** au Sénégal.  
Mes sincères remerciements.

**A mon grand père: El hadj Sory Ibrahima KEITA.**  
Merci pour vos prières et bénédictions .Que DIEU vous donne longue vie.

**A mes oncles et tantes :** Cheick Sidi DIOP, Mamadou KEITA, Hamala KEITA, Khalifa KEITA, Mouye COULIBALY, Fatoumata KANSAYE, Diariatou KEITA, Maro KEITA, Oumou BAH.  
Votre soutien moral, matériel et vos bénédictions m'ont sûrement éclairé dans cette aventure. Recevez cet humble travail, preuve de ma respectueuse admiration et de ma sincère reconnaissance.

**A mes cousins et cousines :** Ibrahima FOFANA, Maimouna DIOP, Koudedia FOFANA, Aicha SARR, Seydou KEITA, Niama DJEFAGA, Fatoumata SIDIBE, Saran FALL.  
Reconnaissance et profond attachement.

**A mes neveux et nièces,**  
Que Dieu vous protège et vous guide afin que votre mérite dépasse le mien.

**A mes beaux frères et belles sœurs :**  
Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi et toute la famille.  
Ce travail est le vôtre. Qu'ALLAH prospère vos foyers.

**Un remerciement particulier à ma grande sœur chérie Dr TRAORE Binta épouse DIAMBOU.**

Chère grande sœur, je me souviens encore de votre soutien et des mots d'encouragements quand je commençais mes études de pharmacie. Tout l'honneur de ce travail vous revient. Que Dieu m'aide à être éternellement reconnaissante envers vous. Que la Grace et la Paix de Dieu vous accompagne tous les jours.

**A toute la promotion 2004–2009 Moussa HARAMA de la FMPOS.**

Mes sincères remerciements en souvenir de la solidarité et le courage dont nous avons fait preuve durant ces quelques années.

**A mes amis Dr CISSE Oumou TRAORE et Dr SOUNTOURA Fatoumata FABE.**

Toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

**A mes camarades de promotion du LBMA : Vincent SANOGO et Chaka COULIBALY.**

Merci pour votre bonne collaboration.

**Au Dr Aliou SISSAKO**

C'est le lieu de vous réitérer toute ma reconnaissance et mon profond respect. Encore merci pour tous les services rendus et surtout de vos soutiens et conseils permanents. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance.

**Au Dr Lansana SANGARE**

Je tiens à vous remercier pour l'aide inestimable que vous m'avez apportée lors de l'analyse de mes données. Vous avez toute ma reconnaissance et mon respect.

**A Youssouf SAMAKE**

Il n'y a point de mots pour manifester toute l'admiration que je porte pour vous. Vous m'avez été d'une aide inestimable. Ce travail est le vôtre. Je prie Dieu, le Tout puissant, pour qu'il nous réserve un meilleur avenir radieux dans l'amour et la paix.

**Aux collègues de service : Kotou SANGARE, Mamadou COULIBALY, Diariatou DIAGNE, Pamela BADIOGO, Diarah GUINDO, Rokiatou FANE, Chitan KEITA, Sanata TRAORE**

C'est l'occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude. Merci pour votre gentillesse et pour votre disponibilité. Bon courage et plein de succès.

**A tout le personnel de la pharmacie AMANI : Dr DJIMDE Abdoulaye, Dr Philippe TRAORE, Assa DIBA, Alassane TRAORE, Adama BAKAYOKO et Souleymane GUINDO.**

Merci à vous pour toute votre aide. Je ne peux jamais oublier la sympathie, la gentillesse, les conseils et la confiance que vous avez portés à moi. Recevez l'expression de mes vifs et sincères remerciements et de mon profond respect.

**Au Dr Diakaridia TRAORE.**

Toute ma reconnaissance et mes sincères remerciements.

**Aux secrétaires Kady BAMBA, Fanta KEITA et l'informaticien Ayouba DIARRA.**

Merci pour votre bonne collaboration.

**A l'administrateur Alpha SAOU.**

Recevez ici l'expression de ma reconnaissance.

Aux manœuvres et gardiens de LBMA: **Madou, Tonton Fabla, Tonton Ndiaye, Sidi.**

A toute la population de Missira. Merci pour votre bonne collaboration.

A tous ceux bien nombreux que je n'ai pas nommés. Soyez remerciés sachez «qu'on ne voit qu'avec le cœur, l'essentiel est invisible pour les yeux"»

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY :**

**Professeur Amadou DIALLO**

**-Professeur de biologie animale et de zoologie à la FMPOS de Bamako.**

**-Recteur de l'université de Bamako.**

**Honorable maitre,**

Cela a été pour nous un réel plaisir que vous ayez accepté de présider ce jury de thèse malgré vos multiples occupations.

Votre disponibilité, vos connaissances scientifiques et vos qualités humaines font de vous un maître exemplaire.

Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de faire partie des juges de cette thèse.

Veillez croire en l'expression de notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE :**

**Professeur Mamadou KONE**

**Professeur de Médecine, médecin du sport, Physiologiste à la FMPOS.**

**Directeur adjoint du Centre National des Œuvres Universitaires du Mali (CNOU).**

**Membre du comité Scientifique Internationale de la REVUE Française de Médecine du sport (MEDISPORT).**

**Membre du Groupement Latino-Méditerranéen de Médecine du Sport.**

**Président du collègue Malien de réflexion en médecine du sport.**

Nous sommes très émus Cher maître de votre présence dans ce jury.

Votre disponibilité, votre générosité, vos qualités de formateur nous imposent du respect et une grande admiration.

Merci pour les critiques et suggestions, merci pour les entrevues chaleureuses et cordiales.

Veillez recevoir ici cher maître, l'expression de notre sincère et profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET JUGE :**

**Docteur Aliou SISSAKO**

- **Médecin chercheur au LBMA, diplômé d'épidémiologie**
- **Coordinateur clinique de l'essai clinique à la phase II d'un AQ-13**
- **Coordinateur clinique d'ICEMR (Centre International d'Excellence de lutte contre le paludisme).**

● **Médecin de sport au près de la fédération malienne de volley-ball.**

**Cher maitre,**

- Votre modestie, vos qualités scientifiques et pédagogiques,
- votre rigueur et votre dynamisme font de vous un maître tant apprécié.
- Vos critiques et suggestions nous permettront d'améliorer davantage la qualité de ce travail.
- Permettez-moi cher maître de vous adresser l'expression de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE**

**Docteur Lansana SANGARE**

- Assistant en Parasitologie à la FAST**
- Chef de l'unité de Parasitologie au LBMA.**

**Cher maitre,**

- Votre encadrement précieux a contribué à l'élaboration de ce travail qui d'ailleurs est le votre.

- Votre générosité, votre disponibilité, votre dynamisme et vos compétences scientifiques nous imposent du respect et une grande admiration.
- Recevez ici cher Maître l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

**A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE**

**Professeur Ousmane KOITA**

- Pharmacien biologiste, PhD en Biologie Moléculaire.**
- Responsable du Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée à la faculté des Sciences et Techniques (FAST), Bamako, Mali.**
- Directeur adjoint du programme de recherche NIAD (NIH) FMPOS sur le SIDA et la tuberculose.**
- Chargé de cours de biologie Moléculaire à la FAST, Bamako.**

**- Chargé de cours de biologie animale à la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS).**

En acceptant de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance.

Homme de science réputé et admiré par tous, nous avons été très impressionnés par votre simplicité, votre grande disponibilité, et votre amour du travail bien fait.

Nous avons été également comblés par vos qualités humaines, par les enseignements de qualité dont nous avons bénéficié à vos cotés.

Vos qualités intellectuelles et vos larges connaissances et toujours d'actualité font de vous un modèle de maitre souhaité par tout élève.

Cher maitre, veuillez accepter nos sincères remerciements.

**Table des matières**

	Pages
INTRODUCTION.....	1
OBJECTIFS.....	5
GENERALITES.....	6
I-Rappels sur le paludisme.....	6
1. Définition.....	6
2. Epidémiologie.....	6
3. Agent pathogène.....	9
4. Les Vecteurs et les modes de transmission.....	10
5. Le cycle évolutif des plasmodies.....	11
Thèse de pharmacie	LBMA/FMPOS

6. Physiopathologie du paludisme.....	15
7. Anatomie pathologie du paludisme.....	20
8. Les formes étiologiques.....	22
9. Les formes cliniques.....	24
10. Diagnostic du paludisme au laboratoire.....	28
11. Traitement.....	33
METHODOLOGIE.....	40
1. Lieu d'étude .....	40
2. Type d'étude et période d'étude.....	44
3. Population d'étude.....	45
4. Echantillonnage .....	45
5. Organisation du travail.....	46
6. Paramètres étudiés .....	47
7. Techniques d'analyses biologiques .....	50
8. Critères de sélection.....	54
9. Prise en charge des malades.....	55
10. Considérations éthiques.....	55
11. Gestions et exploitations statistiques des données.....	55
RESULTATS.....	57
A. RESULTATS DESCRIPTIFS.....	57
B. RESULTATS ANALYTIQUES.....	67
COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	71
CONCLUSION.....	77
RECOMMANDATIONS.....	78
BIBLIOGRAPHIE.....	80

## **LISTE DES FIGURES**

Figures	Pages
<b>1</b> : Cycle de développement de <i>Plasmodium falciparum</i> et cibles des principaux antipaludiques. ....	15
<b>2</b> : Réalisation d'une goutte épaisse et du frottis mince.....	31
<b>3</b> : formule chimique de la chloroquine.....	34
<b>4</b> : formule chimique de la quinine.....	35
<b>5</b> : formule chimique de la primaquine.....	35
<b>6</b> : formule chimique du proguanil.....	36
<b>7</b> : formule chimique de la pyriméthamine.....	36

<b>8:</b> formule chimique des sulfamides.....	36
<b>9:</b> formule chimique de l'artémisine.....	36
<b>10 :</b> formule chimique de la doxycycline.....	37
<b>11 :</b> Missira et communes environnantes (Sources IGM).....	41
<b>12 :</b> Poste d'identification des enfants à Missira.....	47
<b>13 :</b> Classification de la splénomégalie selon la méthode de Hackett...	49
<b>14 :</b> Distribution de la population en fonction des 3 catégories d'infection...57	
<b>15 :</b> Répartition de chaque catégorie d'infection en fonction du sexe.....58	
<b>16 :</b> Répartition de la population d'étude en fonction des tranches d'âge.....59	
<b>17 :</b> Répartition des cas d'infections persistantes, intermittentes et simples en fonction des années (2004 à 2007).....59	
<b>18 :</b> Fréquence de l'anémie dans la population.....60	
<b>19 :</b> Fréquence de la fièvre dans la population.....61	
<b>20 :</b> Distribution et prévalence de la taille de la rate.....62	
<b>21 :</b> Densités parasitaires et catégories de l'infection.....63	
<b>22 :</b> Fréquence des porteurs de gamétoytes en fonction des catégories d'infection.....63	
<b>23 :</b> Répartition des taux d'hémoglobine en fonction de l'âge chez les enfants ayant une infection persistante.....64	
<b>24 :</b> Répartition des classes de parasitémiés en fonction de l'âge chez les enfants ayant une infection persistante.....65	

25 : Fréquence de la fièvre en fonction des tranches d'âge chez les enfants ayant une infection persistante.....66

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableaux	Pages
<b>1</b> : Relation entre la fréquence de l'anémie et les catégories d'infection dans la population.....	67
<b>2</b> : Relation entre la fréquence de la fièvre et les différentes catégories d'infection.....	68
<b>3</b> : Relation entre la densité parasitaire et les différentes catégories d'infection.....	69
<b>4</b> : Relation entre la fréquence de l'hypertrophie de la rate et les différents statuts .....	70

### **Abréviations**

An : Anophèle

AO : Acridine orange

CHU : Centre hospitalier universitaire

°C : degré Celsius

Ddl : degré de liberté

DDT : Dichloro-Diphényl-Trichloroéthane

Elisa : Enzyme linked immunosorbend assay

Eff : Effectif

FAST : Faculté des Sciences et Techniques

FM : Frottis Mince

Fig : Figure

GRP : Globule rouge parasité

G : Gramme

g/dl : gramme par décilitre

GE : Goutte épaisse

g/l : gramme par litre

H : heure

Hb : Hémoglobine

HiN3 : Hémoglobinazide

IC : Intervalle de Confiance

IFI : Immunofluorescence indirecte

IgG : Immunoglobuline G

II : Infection intermittente

IgM : Immunoglobuline M

IP : Infection persistante

IS : Infection simple

Km : Kilomètre

LBMA : Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée

M: mètre

MHC: Major Histocompatibility Complex

Mm : Millimètre

Min : Minute

Thèse de pharmacie

mm<sup>3</sup> : Millimètre cube

mg : milligramme

nm : nanomètre

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Ordre Ratio

Pf : Plasmodium falciparum

Pf HRP-2: Plasmodium falciparum histidine- rich-proteine-2

Pm : Plasmodium malaria

Po: Plasmodium ovale

Pv: Plasmodium vivax

PVE : Paludisme Viscéral Evolutif

QBC : Quantitative Buffy Coat

Sl : sens large

Ss : sens strict

SP : Sulfadoxine pyriméthamine

STI : Splénomégalie Tropicale Idiopathique

Tab: Tableau

TNF: Tumor Necrosis Factor

TPI : Traitement Préventif Intermittent

µl : microlitre

## **INTRODUCTION**

Le paludisme est sans nul doute l'un des plus grands problèmes de santé publique qui ait traversé les siècles sans jamais perdre son envergure [1]. Il sévit dans la ceinture de pauvreté du monde et représente la maladie parasitaire la plus répandue dans le monde intertropical [2].

Le paludisme (du latin palus, marais), appelé aussi malaria (de l'italien malaria, mauvais air), est une érythrocytopathie hémolysante qui conduit souvent à un état fébrile du à la présence et au développement, dans l'organisme humain, d'un protozoaire du genre *Plasmodium* essentiellement transmis à l'homme par la piqûre infestante d'un moustique femelle du genre *Anophèles*. Cependant il peut être transmis par voie sanguine, transfusionnelle [3] ou placentaire [4].

Quatre espèces sont inféodées à l'homme : *Plasmodium falciparum* (*P.falciparum*), *Plasmodium malariae* (*P. malariae*), *Plasmodium ovale* (*P. ovale*), et *Plasmodium vivax* (*P.vivax*). Chez l'homme, *P. falciparum* est le plus redoutable et le plus meurtrier [5]. Il existe une cinquième espèce *Plasmodium knowlesi*, découverte tout récemment en Malaisie [6].

De nos jours, le paludisme demeure toujours la première endémie mondiale et constitue un problème majeur de santé publique [7].

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que le nombre d'individus exposés au risque de contracter le paludisme se situerait entre 2 et 3 milliards, le nombre de cas annuel entre 300 et 500 millions dont 90% en Afrique subsaharienne, le nombre annuel de décès dus à cette maladie oscille entre 1,5 et 2,7 millions [8].

Il est estimé que quatre enfants africains meurent du paludisme toutes les minutes [9] et les spécialistes estiment qu'en l'absence de stratégies efficaces d'intervention contre la maladie, le nombre de cas d'accès palustre va doubler durant les vingt prochaines années [10].

Au Mali, le paludisme reste un problème majeur de santé publique puisqu'il est la première cause de mortalité et représente à lui seul 33 à 35% des consultations dans les centres de santé [11]. Les enfants et les femmes enceintes constituent les couches les plus vulnérables [12].

Il constitue en outre la première cause de consultation dans les services de santé maternelle et infantile et dans les services de pédiatrie à l'Hôpital Gabriel Touré soit 49,7% [13]. Il occupe la deuxième place dans les étiologies des syndromes fébriles en médecine interne à l'Hôpital du point G soit 12,8% [14]. La mortalité spécifique liée à cette érythrocytopathie dans la population des enfants de moins de 5 ans est estimée entre 25 et 35% de la mortalité infanto-juvénile globale [15]. Ces décès sont imputables à deux complications principales : le neuropaludisme et l'anémie.

De nombreuses études ont établi que le paludisme peut se compliquer dans ses formes simples et sévères par une atteinte des lignées sanguines provoquant notamment des anémies aiguës, parfois sévères et mortelles.

D'autres auteurs laissent penser que d'autres lignées telles que les plaquettes et les polynucléaires pourraient être également affectées [16].

Durant la saison des pluies, 50% des anémies chez la femme enceinte sont imputables au paludisme [17]. La fréquence d'association de l'anémie sévère avec les autres formes de paludisme graves et compliquées a été estimée à 13 % avec les formes neurologiques, 9,8% avec l'hypoglycémie, 38% avec la détresse respiratoire

et 3,6% avec les hyperparasitemies supérieures ou égales à 50.000 trophozoites par microlitre ( $\mu$ l) de sang. Dans 13,2 % des cas, l'anémie sévère était isolée. La mortalité associée à l'anémie a été observée dans le cadre des seules formes cliniques de paludisme graves et compliquées. Cette mortalité est estimée à 4,7% en cas d'anémie modérée et à 6,2% en cas d'anémie sévère **[18,19]**.

Certains résidents des régions d'endémie palustre d'Afrique tropicale et d'Asie ont une réponse immunologique anormale aux infections répétées et se caractérisent par une splénomégalie massive **[20]**.

Selon Gentillini, les parasitoses avec le paludisme au premier rang sont les causes les plus fréquentes de la splénomégalie tropicale **[21]**. Cette splénomégalie palustre traduit la phagocytose des hématies parasitées et du pigment palustre. Elle a été l'objet de beaucoup d'études en Afrique, notamment en 1992, au CHU de Cocody en Côte d'Ivoire où l'incidence pédiatrique hospitalière de la splénomégalie était de 1,6 % **[22]**.

Au Mali, une première étude faite en 1977 montre que les splénomégalias représentent 4,5% des hospitalisations à l'hôpital du Point G dont 9,6% des splénomégalias tropicales idiopathiques **[23]**. En milieu rural, la prévalence de la splénomégalie est de 17% **[24]**.

En effet, les études ont montré que la prévalence de la splénomégalie est plus élevée en milieu rural qu'en milieu urbain **[25,26]**.

L'adhésion du Mali en 1998 à l'initiative ROLL BACK MALARIA (Faire reculer le Paludisme) a apporté un nouvel espoir pour le renforcement de la lutte contre le fléau. De nouvelles stratégies axées sur 4 composantes furent proposées.

Ce sont :

- Le diagnostic précoce et le traitement rapide de cas de fièvre ;
- La planification et la mise en œuvre de mesures de prévention sélectives et durables, y compris la lutte anti-vectorielle ;

- La détection précoce, l'endiguement ou la prévention des épidémies ;
- Le renforcement des capacités locales en matière de recherche fondamentale et appliquée pour permettre et favoriser une évaluation régulière de la situation du paludisme dans les différents pays.

La mise en œuvre efficace de ces nouvelles stratégies jusqu'aux niveaux les plus reculés et le renforcement des capacités nationales en matière de prise en charge des cas de paludisme permettront de réduire de moitié son fardeau dans le monde. Ainsi il nous apparut opportun d'initier cette étude en milieu rural.

Missira est une zone impaludéenne, c'est pourquoi il nous a semblé intéressant d'étudier dans cette zone les relations des infections à *P. falciparum* et les symptômes palustres chez une cohorte d'enfants de 1 à 9 ans.

## **OBJECTIF**

### **Objectif général**

Etudier les relations des infections à *P. falciparum* et les symptômes palustres chez les enfants de 1 à 9 ans à Missira (Kolokani).

### **Objectifs spécifiques**

1/Déterminer la fréquence des infections parasitémiques persistantes, intermittentes et uniques à Missira (Kolokani).

2/ Déterminer la fréquence de la parasitémie chez les enfants (1 à 9 ans) à Missira.

3/ Déterminer la fréquence de l'anémie chez les enfants à Missira.

4/ Déterminer la fréquence de la splénomégalie chez les enfants à Missira.

5/Déterminer la fréquence des porteurs de gamétocytes en fonction des catégories d'infection.

6/Déterminer les relations entre la fréquence des types d'infections et celle de l'anémie, la fièvre et la splénomégalie.

## **GENERALITES**

### **I/ Rappels sur le paludisme**

#### **1. Définition**

Le paludisme est une érythrocytopathie fébrile et hémolysante provoqué par le développement dans les hématies humaines d'un hématozoaire du genre *Plasmodium*, transmis par un moustique, qui est l'anophèle femelle. La première espèce de plasmodie, *Plasmodium falciparum* fut découverte par Alphonse Laveran en 1880 et la plus récente, *Plasmodium ovale* par Stephen en 1922. Le rôle du genre *Anophèle* dans la transmission du paludisme fut démontré par Ronald Ross et Golgi en 1898 [27].

Cette affection constitue un problème majeur de santé publique dans le monde, particulièrement dans les régions tropicales.

#### **2. Epidémiologie**

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

- la présence des hommes porteurs des gamétocytes du *Plasmodium* dans leur sang périphérique,
- l'existence d'une population d'anophèles vectrices,
- la présence d'hommes réceptifs au *Plasmodium*,
- des conditions écologiques favorables [28].

#### **2.1 Les différents faciès épidémiologiques du paludisme**

##### **2.1.1 En Afrique**

L'Afrique est un continent qui présente sur le plan géographique plusieurs faciès épidémiologiques hétérogènes et dynamiques. De nombreux facteurs tels que les

facteurs naturels, anthropologiques et biologiques interviennent dans la définition d'un faciès épidémiologique.

L'épidémiologie du paludisme est conditionnée par l'environnement. En plus des modifications naturelles et artificielles, il est à noter que le comportement et le polymorphisme des anophèles vectrices jouent un rôle important. Le degré de réceptivité de la population à l'infection palustre varie d'un individu à un autre.

Tous ces facteurs sont fonction :

- du lieu d'habitat (urbain, rural, côtière, fluvial ou lagunaire) ;
- du type d'habitat (banco, tôle ou paille) ;
- du mode de vie (degré de prémuniton, activités, prise ou non d'antipaludiques et observations de mesures de protection contre les vecteurs).

Tous ces vecteurs sont sous l'influence du phénomène d'urbanisation. Cette urbanisation qui augmente de 6% par an dans les pays en voie de développement constitue un phénomène social majeur et s'effectue le plus souvent de façon anarchique [29].

L'Afrique compte 5 faciès épidémiologiques [30].

- La strate équatoriale constituée par les zones de forêt et de savanes humides post forestières avec des précipitations supérieures à 1500 mm/an. La morbidité s'étale sur toute l'année. La prémuniton apparaît vers l'âge de 5 ans. Elle est caractérisée par une bonne répartition des précipitations permettant une transmission pérenne. Elle est intense et le taux de piqûres infectantes pourrait atteindre mille par habitant et par année [31]. Le paludisme sévit sur un mode endémique stable à transmission permanente,

- La strate tropicale regroupe les savanes humides et semi-humides de l'Afrique de l'Ouest et de l'Est où les précipitations vont de 800 à 1500 mm.

Elles s'effectuent en une seule saison de 4 à 8 mois pendant laquelle se produit l'essentiel de la transmission. Cette dernière est moins intense et le taux de piqûres

infectantes varie de 100 à 400 par habitant et par année). La prémunition apparaît vers l'âge de 10 ans. Le paludisme sévit sur un mode endémique stable à recrudescence saisonnière,

- La strate désertique et semi-désertique encore appelée strate sahélienne ou sahélo-saharienne. La pluviométrie est inférieure ou égale à 700 mm d'eau par année. Il s'agit du Nord africain (Niger, Mali,) et du désert du Kalahari. La prémunition est beaucoup plus longue à apparaître, avec la possibilité de faire un paludisme grave chez l'adulte. Le paludisme sévit sur un mode instable à transmission épisodique,
- La strate montagnarde touche surtout l'Afrique de l'Ouest (Niger, Sénégal). C'est la zone des vallées et des hautes terres, située au-dessus de 1000 m d'altitude. La période de transmission est très courte et il peut y avoir des années sans transmission. Faute de ne pouvoir acquérir une prémunition, la quasi-totalité de la population peut être touchée lors d'une épidémie,
- La strate australe appelée aussi strate lagunaire touche les plateaux d'altitude situés au sud du bloc forestier Centrafricain.

Les îles des Comores et de Madagascar réunissent sur leur territoire la plupart des différents faciès africains.

Tous ces faciès peuvent se modifier au gré des modifications naturelles du biotope (fleuves, rivières, lacs) ou anthropiques (barrages, riziculture, déforestation, désertification, urbanisation) [32].

### **2.1.2 Au Mali**

Au Mali, le paludisme est de type saisonnier c'est-à-dire que la transmission est assurée avec un pic saisonnier pendant la saison des pluies. Il est établi que le niveau de transmission est modulé par la pluviométrie, aussi la prévalence de l'infection palustre est plus élevée au sud plus humide qu'au nord très sec où le paludisme sévit sous forme épidémique [33].

Les études menées par Doumbo(1992) [11] ont montré que le Mali est un pays d'endémie palustre avec 5 faciès épidémiologiques de transmission.

- La zone de transmission saisonnière longue de six mois allant de Mai à Novembre avec 1250 mm d'eau/an. Chez les enfants de moins de 5 ans, le portage parasitaire présente un indice plasmodique de 80-85% et une prémuniton. C'est la région soudano-guinéenne. Le paludisme sévit sur un mode holo endémique.

- La zone de transmission saisonnière courte varie de trois à quatre mois dans les régions de savane Nord soudanienne et le Sahel. Le paludisme y est hyper endémique en saison des pluies avec 200-800 mm d'eau/an avec un indice plasmodique variant entre 50 et 75%.

- La zone de transmission sporadique située dans la zone sub-saharienne au nord connaît une précipitation de 200 mm/an et on observe des épidémies avec un indice plasmodique inférieur à 50%.

- La zone de transmission bimodale ou plurimodale en début : elle regroupe la zone du delta intérieur du fleuve du Niger, les zones de retenues d'eau et de riziculture (barrage), les périodes de décrue et de mise eau des casiers rizicoles. Le paludisme est de type méso endémique avec un indice plasmodique inférieur à 40%.

- La zone urbaine : c'est le milieu urbain de villes où la pollution des gîtes et la médication rendent le milieu impropre à l'impaludation. Le paludisme y est de type hypo endémique avec un indice plasmodique inférieur ou égal à 10%.

Ce milieu peut être scindé en 2 : le centre ville et le milieu périurbain. Le milieu périurbain est généralement caractérisé par une prolifération de quartiers spontanés, bidonvilles où la transmission est méso endémique [11].

### **3. Agent pathogène**

Le *plasmodium* se présente sous la forme d'un protozoaire très petit (1-2 $\mu$  selon les formes). Le parasite appartient au phylum des *Api complexa*, à la classe des

*Sporozoa*, à l'ordre des *Haemosporinae*, à la famille des *Plasmodidae* et au genre *Plasmodium*. Chez l'homme, 4 espèces plasmodiales peuvent être responsables du paludisme, il s'agit de : *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*. *Plasmodium falciparum* est l'espèce la plus redoutable (celle qui tue) et malheureusement la plus répandue en Afrique tropicale.

#### **4. Les Vecteurs et les modes de transmission**

##### **4.1. Les vecteurs**

Le paludisme est transmis à l'homme par des moustiques Culicidés de la sous famille des *Anophelinés*. Il existe 400 espèces d'anophèle dont 60 sont vecteurs du paludisme. Les espèces les plus redoutables sont les espèces anthropophiles. La reproduction des anophèles exige du sang, de l'eau et de la chaleur. Durant cette période de son cycle évolutif, ses follicules ovariens se développent rapidement. Le cycle « gonotrophique » qui va du repas sanguin à la ponte puis à la recherche d'un nouvel hôte va durer 48 à 72 heures en moyenne en zone tropicale. La ponte ne pourra se faire qu'après un repas sanguin, seule la femelle est hématophage et a une activité nocturne. Elle assure la transmission. Les gîtes de ponte varient selon l'espèce anophélienne : collections d'eau permanentes ou temporaires, claires ou polluées, douces ou saumâtres, ensoleillées ou ombragées. Dans l'eau, les œufs se transforment en larves puis en nymphes, dont naîtra une nouvelle génération d'adultes (imago). Le cycle aquatique dure au minimum 10 jours dans les pays tropicaux, mais peut s'allonger jusqu'à un mois et plus en pays tempérés. Les anophèles sont thermophiles et anémophobes. On les retrouve dans les crevasses des roches et des sols, des terriers, à l'envers des feuilles d'arbres et de plantes basses et des habitations surtout aux coins sombres.

Au Mali, ce sont les membres du complexe *An. Gambiae sl et An. Funestus* qui transmettent le paludisme entre 18 heures et 6 heures. Leur durée de vie moyenne est d'un mois [34].

#### **4.2. Les modes de transmission**

Les parasites peuvent être transmis à l'homme de différentes manières :

-Au cours d'un repas sanguin, l'anophèle femelle infesté, inocule par piqûre le parasite à une personne saine. C'est la forme de transmission la plus répandue.

-Au cours d'une transfusion sanguine : le paludisme post-transfusionnel se manifeste plus précocement car le cycle hépatique a été court-circuité.

-Par le biais de la barrière hémato placentaire entre une mère et son enfant. On ne parlera de paludisme congénital que si avant le 8<sup>ème</sup> jours de vie de l'enfant, des plasmodies apparaissent dans son sang.

#### **5. Le cycle évolutif des plasmodies**

Du point de vue strictement biologique, le véritable hôte définitif est le moustique (reproduction sexuée parasitant l'anophèle). L'homme ne serait qu'un hôte intermédiaire dans son cycle répliatif (reproduction asexuée). Néanmoins pour des raisons anthropocentriques, on considère que le vecteur n'est pas l'homme mais le moustique et par conséquent que cette zoonose est du type zoanthroponose.

Il comprend schématiquement 3 étapes dont deux se déroulent chez l'homme alors que le 3<sup>ème</sup> commence dans l'organisme humain mais ne peut se poursuivre que chez l'anophèle femelle (sporogonie), vectrice et son hôte définitif [35].

##### **5.1 Chez l'homme**

La multiplication chez l'homme s'effectue successivement dans le foie (phase exo-érythrocytaire) puis dans le sang (phase endo-érythrocytaire).

### **5.1.1 La Schizogonie hépatique ou la phase exo érythrocytaire**

Lors de son repas sanguin, l'anophèle femelle va injecter des sporozoïtes contenus au niveau des glandes salivaires à l'homme. Ces sporozoïtes sont des éléments fusiformes allongés et mobiles qui vont circuler dans le sang et arriver au niveau du foie pour poursuivre leur développement. Cette crise pré érythrocytaire hépatique qui va durer 6 jours pour *P. falciparum*, 8 jours pour *P. Vivax*, 9 jours pour *P. ovalae* et probablement 12 jours pour *P. malarae*, permettra au parasite de poursuivre son cycle.

Après pénétration dans l'hépatocyte, le sporozoïte s'arrondit pour donner une cellule appelée trophozoïte. Le trophozoïte va croître son noyau pour donner le trophozoïte âgé. Celui-ci se transforme en schizonte qui subit une division de son noyau en plusieurs petits noyaux. Ce schizonte va donner le mérozoïte. Le schizonte qui contient plusieurs petits noyaux, bourre la cellule hépatique qui va éclater. Le temps depuis la pénétration du sporozoïte dans la cellule hépatique jusqu'à son éclatement, dure 3 semaines.

Certaines espèces comme *P. ovalae* et *P. vivax* peuvent avoir un développement ralenti au niveau du premier cycle. Ils restent bloquer à l'état d'hypnose et sont appelés hypnozoïtes. Ce n'est que tardivement que les hypnozoïtes (hypnosoïdes) reprennent leur développement et favorisent l'éclatement de l'hépatocyte. Ces espèces sont responsables des rechutes tardives. Contrairement à *P. vivax* et *P. ovalae*, *P. falciparum* ne possède pas de forme de persistance hépatique ou hypnozoïtes.

### **5.1.2 La schizogonie érythrocytaire ou la phase endo-érythrocytaire**

Seule cette phase sanguine est responsable des symptômes qui vont être d'intensité variables. Après une schizogonie intra hépatique qui dure 7-21 jours en fonction des espèces plasmodiales, les mérozoïtes libérés gagnent la circulation sanguine. Certains seront phagocytés mais le plus grand nombre va venir parasiter les globules rouges et se transformer en trophozoïte jeune. Ce dernier se développe et donne le trophozoïte âgé qui subit une phase de développement nucléaire et de division donnant le schizonte. Celui-ci après segmentation montre une forme caractéristique de rosace. Finalement, la cellule sanguine est bourrée de Plasmodium. Elle va éclater pour libérer les mérozoïtes et un pigment spécifique d'origine parasitaire, l'hémozoïne ou pigment malarique.

Cet éclatement est contemporain de l'accès thermique clinique. L'hémozoïne libérée, est phagocytée par les leucocytes qui deviennent mélanifères.

Ce cycle dure 48 heures depuis l'infiltration dans la cellule jusqu'à son éclatement pour *P. falciparum*, *P. vivax*, et *P. ovale* et 72 heures pour *P. malaria*.

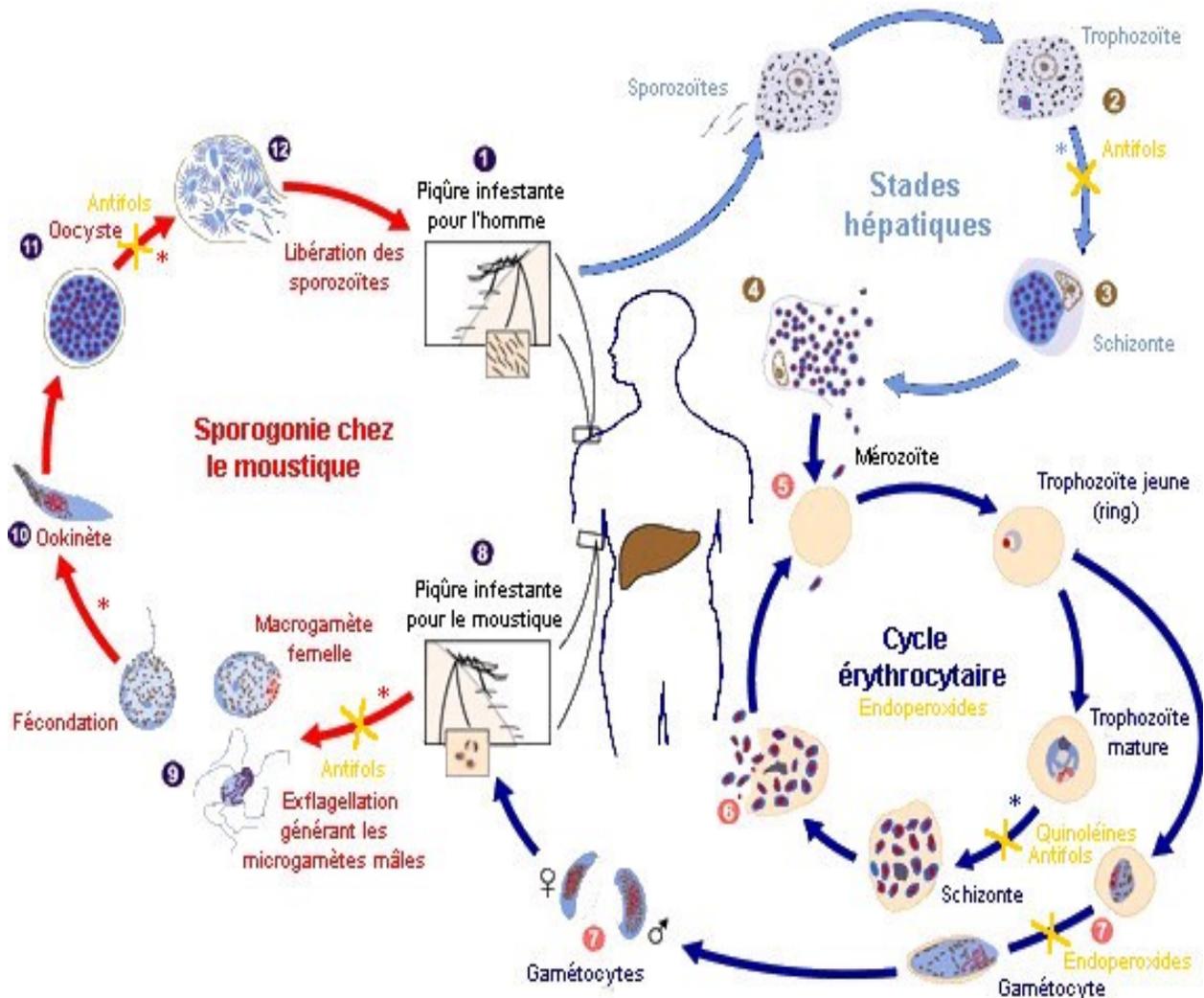
Certains mérozoïtes vont parasiter à nouveau d'autres cellules sanguines réalisant ainsi d'autres cycles de développement tandis que d'autres se dotent d'un potentiel sexué et se transforment en gamétocytes femelles et mâles. Il est important de noter que l'érythrocyte, ne possédant pas de système de synthèse et de transport des protéines et n'exprimant pas de molécules du MHC de classe I ou II à sa surface, est un refuge idéal pour un parasite qui doit perdurer chez son hôte, afin d'être transmis au moustique.

## **5.2 Chez l'Anophèle**

### **5.2.1 La sporogonie ou cycle sexué**

En prenant son repas sanguin chez un individu infesté, l'anophèle femelle va absorber des globules rouges sains et des globules rouges parasités pouvant contenir différents stades parasitaires. Les trophozoïtes et les schizontes sont digérés, seuls les gamétocytes poursuivront leur développement chez l'anophèle. Le gamétocyte femelle se transforme en gamète ou macrogamète qui est immobile tandis que le mâle se subdivise en 8 microgamètes qui vont se dégager de la cellule par ex flagellation. Les microgamètes sont mobiles, ils migrent pour aller à la rencontre du macrogamète pour la formation d'un ookinete qui est un œuf mobile. Cet œuf mobile s'enfonce dans la paroi de l'estomac entre les cellules épithéliales pour donner l'oocyste qui subit des divisions nucléaires entraînant le développement d'éléments fusiformes appelés sporozoïtes. Ces sporozoïtes se dirigent vers la glande salivaire où ils vont achever leur maturation. L'anophèle est devenu alors infestant après 12 à 18 jours d'évolution. Chez le moustique, l'ensemble du cycle se déroule en 10 à 40 jours selon la température extérieure et l'espèce en cause [27].

C'est pendant la sporogonie que le génome de *P. falciparum* subit d'importantes modifications qui seraient à l'origine de sa diversité génétique.



Source : <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx>

**Figure 1 :** Cycle de développement de *Plasmodium falciparum* et cibles des principaux antipaludiques.

## 6. Physiopathologie du paludisme [36-37]

La symptomatologie du paludisme dépend de plusieurs facteurs liés aux caractéristiques de l'hôte (niveau d'immunité en particulier) et surtout du parasite : espèces plasmodiales en cause, intensité de l'infestation, mode d'inoculation, phase du développement parasitaire. D'une manière générale, le cycle exo-érythrocytaire

(hépatique), demeure strictement asymptomatique et les seules manifestations cliniques décelables résultent de la schizogonie endo-érythrocytaire. Pour une assez large part, la physiopathologie du paludisme a bénéficié ces dernières années des connaissances acquises grâce aux cultures de *P. falciparum*.

## **6.1 La fièvre**

Pour la fièvre, le facteur déclenchant est la libération, au moment de l'éclatement des hématies parasitées, du pigment malarique (hémozoïne) qui se comporte comme une substance pyrogène agissant sur les centres bulbaires de la thermorégulation. La quantité d'hémozoïne libéré par chaque hématie est évidemment négligeable mais lorsque la parasitémie atteint un certain seuil, le nombre d'hématies parasitées qui éclate en libérant du pigment pyrogène est suffisant pour entraîner des manifestations fébriles. Pendant la phase du début, le cycle endo-érythrocytaire des différents plasmodiums est encore mal synchronisé. La fièvre a alors une allure continue et elle est généralement modérée. Progressivement, les cycles se synchronisent et la libération régulièrement répétée du pigment malarique confère à l'accès palustre l'une de ses caractéristiques principales, la périodicité. Pour une part, l'anémie résulte évidemment de l'éclatement des hématies parasitées. Pourtant il ne s'agit là du phénomène le plus important et le rôle principal reviendrait à des mécanismes immunologiques :

- fixation d'antigènes solubles sur les membranes érythrocytaires responsables d'hémolyse sous l'action des anticorps correspondants,
- action de facteurs plasmatiques, libérés par le plasmodium et fragilisant la paroi érythrocytaire,
- activité opsonisante d'autres produits du métabolisme parasitaire, favorisant la phagocytose des hématies par les histiocytes. L'hépatomégalie et surtout la

splénomégalie sont la conséquence de l'hyper activité du système réticulo-endothélial, chargé de débarrasser l'organisme aussi bien du pigment malarique que des débris érythrocytaires.

## **6.2 Anémie palustre**

Il est maintenant largement admis que l'infestation persistante à *P. falciparum* peut être une cause d'anémie sans qu'il y ait de manifestation fébrile [38]. L'anémie se développe rapidement dans les cas de paludisme grave et d'une manière générale, plus l'infection est sévère, plus, on note une baisse rapide du taux d'hématocrite chez l'enfant et occasionnellement chez la femme enceinte, le paludisme grave peut se présenter avec une anémie sévère associée à une parasitémie élevée (>100 000GRP/mm<sup>3</sup>).

Dans les régions endémiques la présence de l'anémie sévère est le signe le plus important du paludisme grave, et se rencontre surtout chez les enfants de moins de trois ans. Dans la mortalité infantile due au paludisme, on retrouve très souvent un taux d'hématocrite inférieur à 13% (4g/dl d'hémoglobine). Les mécanismes de l'anémie sont multifocaux et complexes, associant l'hémolyse et les réponses inappropriées de l'hématopoïèse [39]. Plusieurs auteurs ont décrit des anomalies de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse [40].

Les cytokines particulièrement les TNF, sont connues pour réduire l'érythropoïèse [41] et favoriser la phagocytose des hématies dans le paludisme [42]. Considérée initialement comme la conséquence de la lyse des globules rouges parasités, les résultats de l'enquête sur le terrain des travaux fondamentaux récents suggèrent que la pathogénie et la physiopathologie de l'anémie palustre sont encore mal comprises [43].

En zone sub-saharienne et au Mali, l'anémie atteint avec prédilection des nourrissons, les enfants et les femmes enceintes notamment les primigestes [44,

45]. Selon une étude effectuée par Niangaly en zone périurbaine de Bamako en 2001, le taux de prévalence de l'anémie de la femme enceinte est estimé à 23,45% à l'inclusion [46].

Dembélé trouve un taux de 41,2% observé en saison de pluies en milieu périurbain de Sikasso au Mali, mais ce taux est supérieur à celui des femmes enceintes 15,4% [47].

Selon une autre étude conduite en zone rurale Sikassoise en 1992, la part de l'anémie attribuable au paludisme chez la femme enceinte varierait entre 8,7% et 41,2% selon que l'on soit en saison sèche ou en saison pluvieuse [48]. Il est primordial de savoir que le plus souvent, l'anémie survient en zone subsaharienne sur des terrains déficitaires. 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 des érythroblastes [49,50].

### **6.3 Splénomégalie palustre**

La rate un organe mou, rouge bleuté, situé entre la 9<sup>e</sup> et la 11<sup>e</sup> côte gauche en dessous du diaphragme. Elle pèse entre 150 et 200g, est richement vascularisée. De la taille d'un poing, c'est le plus gros des organes lymphatiques. Elle est un site de prolifération des lymphocytes et un site d'élaboration de la réaction immunitaire. De plus, elle a pour fonction de purifier le sang [51].

Dans la splénomégalie palustre, la rate, organe essentiel, agit comme moyen de défense par la séquestration d'hématies parasitées et sans doute d'hématies saines sensibilisées par des antigènes plasmodiaux. Elle participe également au déclenchement des mécanismes cellulaires humoraux chez l'enfant entre 4 mois et 10 ans, la fréquence des splénomégalias 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 l'immunité.

Quelques adolescents gardent cependant une splénomégalie modérée, dure, sans retentissement qui persistera indéfiniment [52].

Elle constitue un signe qui accompagne le développement de la parasitémie. Elle sert de base à une observation épidémiométrique : l'index splénique. Celui-ci rend compte de la fréquence des rates hypertrophiées dans une population et constitue une mesure de l'anémie malarienne dans une zone donnée.

Le syndrome de « splénomégalie hyper réactive palustre », connue anciennement sous le nom de « splénomégalie tropicale », est une maladie des immuns complexes provoquée par une réaction démesurée de la rate à la stimulation prolongée des éléments réticulo-endothéliaux par des immuns complexes circulants. Il en résulte une splénomégalie chronique, un hypersplénisme avec une chute des trois lignées sanguines et une production d'anticorps IgG et IgM.

#### **6.4 Splénomégalie tropicale idiopathique (STI)**

Elle est caractérisée par une importante augmentation du volume de la rate associée à un taux très élevé d'immunoglobuline de types M (IgM). On pense qu'elle serait provoquée par des immuns-complexes macromoléculaires (agglutinines froides, anticorps antiplasmodiaux,..) qui sont ensuite captés par le système monocytes-macrophages et provoquent la splénomégalie.

L'existence dans certaines familles d'une fréquence particulière de splénomégalie tropicale suggère que le point de départ est un désordre génétique de la synthèse des IgM. Son diagnostic repose sur quatre critères à savoir une splénomégalie volumineuse, un environnement tropical, l'âge adulte et l'absence d'étiologie démontrée. Ce tableau s'observe dans les régions de paludisme hyper ou holo-endémique chez environ 2 % des adultes. Le signe essentiel est une grosse rate, ferme et indolore atteignant ou dépassant l'ombilic. L'évolution, lente est parfois défavorable.

Un traitement antipaludique prolongé entraîne une diminution lente dans les trois quarts des cas, de la splénomégalie et des anomalies biologiques.

La STI apparaît comme la conséquence d'une réaction hyper-immune inappropriée au cours du paludisme et devrait être appelée « splénomégalie palustre avec hyper IgM ». Elle est différente de la splénomégalie du PVE mais il existe des formes de passages [54].

### **6.5 Immunosuppression d'origine palustre**

L'effet immunosuppresseur du paludisme est bien démontré mais on ne sait pas encore s'il s'agit d'un phénomène transitoire et partiel ou bien d'une modification totale de la réponse immune du sujet parasité. L'Immunosuppression proviendrait au moins en partie d'une altération des fonctions macrophagiques.

### **7. Anatomie pathologie du paludisme [36,37]**

Au cours du paludisme, la rate, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le foie, les reins, le placenta et dans les formes graves, le cerveau, sont le siège de lésions histologiques plus ou moins marquées. Dans l'ensemble, il s'agit d'atteintes congestives avec hyperplasie des cellules macrophagiques qui contiennent des granulations noires de pigments malariques, l'hémozoïne.

- Le foie augmente de volume et présente une congestion importante, une couleur grise foncée ou ardoisée et devient compact. Microscopiquement, on observe une hyperplasie des cellules de kupffer contenant du pigment malarique. Par la suite, les dépôts de pigments peuvent envahir les espaces portes, au sein d'un infiltrat lympho-hystocytaire. Les lésions parenchymateuses n'apparaissent que lors des accès pernicieux ou parfois des fièvres rémittentes bilieuses. On peut alors observer des stades variables

de dégénérescence allant de la simple vacuolisation jusqu'à l'apparition de foyer de nécrose disséminée ou centro-lobulaire.

- La rate est toujours augmentée de volume dans le paludisme, elle est molle, congestive, fortement pigmentée avec une teinte grise ardoisée ou noire, selon l'importance et la durée de l'infection. Histologiquement, les sinus sont dilatés, ils contiennent des érythrocytes parasités et de très nombreux macrophages. Dans les cordes de Bill Roth, les cellules du réticulum sont turgescentes, marquetées de diamètre.

Dans le paludisme chronique (paludisme viscéral évolutif) la rate est énorme, congestive, très chargée en pigment. Il existe une hyperplasie lympho-plasmocytaire qui évolue vers la fibrose.

- Les reins sont au départ peu atteints dans le paludisme. Cependant au cours des accès pernicioeux, les capillaires glomérulaires et interstitiels sont encombrés d'hématies parasitées et il existe une hyperplasie endothéliale. Dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique, des lésions non spécifiques de tubulopathie aiguë apparaissent. Enfin, le syndrome néphrotique associé au paludisme à *P.falciparum* est d'origine immuno-pathologique. Des dépôts d'immuns complexes provoquent un épaissement irrégulier de la membrane basale et de l'endothélium des capillaires glomérulaire.
- La moelle osseuse est macroscopique brunâtre. A l'examen microscopique, on note des sinus très dilatés avec de nombreuses cellules pigmentées, les « leucocytes mélanifères ». la réaction normoblastique est constante et de nombreux parasites sont retrouvés, particulièrement dans le cas de *P. falciparum*.

- Les ganglions lymphatiques sont aussi le siège d'une congestion et d'une hyperplasie parenchymateuse avec, dans les ganglions mésentériques, des dépôts abondants de pigments.

## **8. Les formes étiologiques**

### **❖ Paludisme à *P. vivax***

C'est un paludisme bénin dont l'incubation s'étend de 12 à 20 jours mais peut varier considérablement suivant les souches. La période d'invasion commence avec les maux de tête, des douleurs lombaires, des nausées et de malaise générale. La fièvre est irrégulière pendant les 3 à 5 premiers jours et devient bientôt intermittente, avec périodicité particulière. C'est la fièvre tierce bénigne comprenant un accès tous les 2 jours, qui se poursuit pendant quelques semaines avant de disparaître spontanément.

### **Paludisme à *P. ovale***

Globalement la symptomatologie est identique à celle de *P. Vivax*.

### **❖ Paludisme à *P. malariae***

La différence avec les 2 espèces précédentes

- L'incubation est plus longue (autour de 3 semaines).
- Les accès fébriles en phase d'état ont un cycle quartane c'est-à-dire l'accès survient un jour sur trois.
- Des complications à type de néphrites quartane sont décrites mais rares.

❖ **Paludisme à *P. falciparum* :**

Remarquable à bien des égards, ce paludisme est en effet le plus largement répandu et le plus grave : c'est le paludisme qui tue, par certaines de ses complications. Cliniquement, il s'accompagne d'accès souvent atypiques. Son évolution spontanée est courte (3 à 6 mois), son traitement et sa prophylaxie deviennent de plus en plus difficile compte tenu de la multiplication des souches résistantes aux antipaludiques usuels. En revanche, c'est contre le paludisme qu'existent les espoirs les plus sérieux de vaccination.

La période d'incubation varie entre 9 à 14 jours. Le début commence par des maux de tête, des douleurs lombaires, une prostration et un sentiment de faiblesse, des nausées et des vomissements quelques fois des diarrhées. A ce stade, la fièvre peut être modérée ou même absente. Progressivement, l'hyperthermie s'installe mais sans périodicité bien nette. Les accès thermiques sont irréguliers et peuvent survenir aussi bien tous les deux jours (fièvre tiers maligne) que toutes les 24 h (fièvre « double tierce ») ou toutes les 36h (sub-tertiaire malaria » des auteurs anglais). Même lorsque la fièvre est modérée, les sueurs sont toujours très importantes mais la conséquence classique frisson-chaleur-sueurs n'est qu'exceptionnellement réalisée. Des troubles digestifs et /ou pulmonaires peuvent égarer le diagnostic. A l'examen, on note outre un herpès labial, une hépatomégalie et une splénomégalie qui n'apparaissent cependant qu'après un certain délai d'évolution.

En absence de traitement, cette évolution peut être spontanément favorable après 2 à 3 semaines, la fièvre devenant alors plus ou moins intermittente. Cependant, peuvent survenir plusieurs complications et particulièrement un accès pernicieux. En l'absence de réinfestation, il n'existe habituellement pas de risque de rechutes au-delà du 6<sup>ème</sup> mois.

## **9. Formes cliniques [36-37]**

### **9.1 L'accès simple à *P. falciparum***

Par définition les accès « simples » ne comportent pas de signes de malignité, mais ils peuvent à tout moment évoluer vers l'accès pernicleux, d'où l'importance de leur diagnostic et de leur traitement précoce. Ils apparaissent après une incubation brève de 7 à 15 jours suivant la pique infestante.

La fièvre est au premier plan, souvent continue à 39-40°C ou rémittente avec plusieurs clochers quotidiens. Au bout de quelques jours d'évolution, elle devient parfois intermittente, surtout s'il s'agit d'une réinfestation. Cependant, les accès thermiques sont irréguliers.

La symptomatologie est très variable. Les frissons et la sueur sont habituels. Les myalgies, les courbatures, les céphalées frontales sont intenses. La sensation de malaise général est marquée. Les troubles digestifs sont fréquents chez l'enfant à type de nausées, de vomissements, de diarrhées, de douleurs abdominales notamment de l'hypochondre gauche. Les manifestations respiratoires peuvent égarer le diagnostic.

A l'examen, outre un herpès labial, on note presque toujours une hépatomégalie et parfois une splénomégalie. Cette dernière manque au début et n'apparaît qu'après un certain délai d'évolution. Elle est fréquente au cours des accès de réinfestation.

Le diagnostic est urgent et pourtant difficile. Cependant, en zone d'endémie, les cliniciens sont habitués aux aspects déroutants du paludisme à *P.falciparum*. Ailleurs, il faut souligner l'importance de l'interrogation géographique retrouvant la notion d'un séjour récent en zone impaludée et l'absence de chimioprophylaxie

adéquate. Dans tous les cas, le frottis et la goutte épaisse permettent le diagnostic en montrant les trophozoites de *P.falciparum*.

L'évolution est favorable en quelques jours sous traitement correct. Non traité, l'accès peut cependant guérir après une quinzaine de jours de fièvre, d'abord continue, puis plus ou moins intermittente. Mais à tout moment, plane le risque d'évolution maligne vers l'accès pernicieux.

## **9.2 L'accès pernicieux ou neuropaludisme**

Il constitue la complication majeure du paludisme à *P. falciparum* chez les sujets dépourvus d'immunité acquise. Le neuropaludisme survient par conséquent chez des européens récemment transplantés ou, pour les sujets originaires de zones d'endémie, chez les patients ayant perdu leur immunité acquise à l'issu d'un séjour en zone non endémique ou n'ayant pas encore acquis cette immunité. C'est le cas des enfants de plus de 4 mois et de moins de 2 ans qui paient un très lourd tribut au neuropaludisme (avant l'âge de 4 mois, les enfants sont protégés par un triple phénomène : présence d'anticorps d'origine maternelle, hémoglobine fœtal inhibant la multiplication de *P. falciparum*, régime lacté strict entraînant une carence en acide para aminobenzoïque qui est un facteur de croissance probablement indispensable au parasite).

## **9.3 Paludisme viscéral évolutif**

Provoqué par *P. falciparum* et plus rarement par *P. vivax*, il survient chez les sujets ne disposant d'aucune protection immunologique (prémunition) ou chimiothérapique et soumis à des infestations massives et répétées. Ce syndrome associe une fébricule à 38°C parfois entrecoupée de poussés thermiques importantes, une anémie grave (pâleur, dyspnée, souffle anorganique, œdèmes) et une splénomégalie. En dehors de l'anémie, l'examen hématologique révèle une

neutropénie, une hypo-plaquettose, et il existe une hypergammaglobulinémie. Toujours sérieux en absence de traitement, le pronostic est variable en fonction de l'espèce plasmodiale en cause (*P. falciparum* donne des formes beaucoup plus graves que *P. vivax*), et du terrain (paludisme viscéral évolutif de l'enfant).

#### **9.4 Néphropathie Palustre**

Uniquement provoquées par *P. malariae*, elle correspond à un syndrome néphrotique souvent sévère évoluant, plus ou moins rapidement, vers l'insuffisance rénale. Leur origine est indiscutablement immunologique (dépôts membranaires d'immuns complexes circulants).

#### **9.5 Fièvre bilieuse hémoglobinurique**

Jadis observé chez les sujets irrégulièrement protégés par la quinine, cette complication est devenue rarissime. Le mécanisme exact en est encore inconnu. Après un début brutal (frisson, douleurs lombaires, température à 40° C), la pâleur, ictère, collapsus et surtout l'émission d'urine rouge « porto » apparaissent et témoignent d'urgence spécifique (en évitant évidemment la quinine) et symptomatique (épuration extra rénale, exsanguino-transfusion), la mort survient dans environ 30% des cas.

#### **9.6 Forme associée :**

- **Paludisme dû à plusieurs souches Plasmodiales**

C'est une éventualité fréquente avec les associations *P. falciparum* et *P. malariae* (Afrique intertropicale), *P. falciparum* et *P. ovale* (Afrique de l'ouest), *P. falciparum* et *P. vivax* (Afrique du nord, Asie, Amérique latine). La symptomatologie en est rarement typique (accès quotidiens) et surtout le traitement

impose diverse contraintes : urgence (*P. falciparum*) et durée pour prévenir les rechutes (*P. vivax*, *P. ovale*).

- **Paludisme et salmonellose**

La salmonellose peut survenir au cours d'un paludisme de primo invasion, durant un paludisme latent dont elle provoque la reprise ou d'éventualité beaucoup plus grave, lors d'un paludisme viscéral évolutif. Cliniquement, le diagnostic est pratiquement impossible et la survenue d'épistaxis abondante aurait plus de valeur évocatrice que la dissociation pouls température et le tymphos. Cette association impose évidemment un traitement d'urgence avec à la fois un antibiotique actif et un médicament antipaludique.

- **Paludisme et hépatite virale**

Il s'agit également d'une association fréquente, de diagnostic difficile, tout comme pour l'association paludisme- arbovirose.

- **Paludisme associé à une amibiase**

C'est une association relativement fréquente et qui, dans le cas d'amibiase hépatique, correspond à un diagnostic souvent très difficile.

## **9.7 Forme selon le terrain**

-Paludisme de la femme enceinte,

-Paludisme de l'enfant,

-Paludisme congénital,

-Paludisme des aéroports,

-Paludisme du sujet prémunis,

-Paludisme des sujets immunodéprimés et des opérés.

## **10. Diagnostic du paludisme au laboratoire**

### **10.1 Diagnostic parasitologique**

La mise en évidence de l'hématozoaire dans le sang est seule capable d'apporter une certitude diagnostique.

Les prélèvements de sang sont pratiqués avant toute prise d'antipaludiques, de préférence à l'occasion d'un clocher thermique. La recherche du parasite s'effectue sur frottis mince et sur goutte épaisse, colorés par la méthode de Giemsa ou de May Grunwald Giemsa qui teinte le cytoplasme en bleu et le noyau en rouge.

#### **10.1.1 Goutte épaisse**

La technique de la goutte épaisse : elle est effectuée pour la mise en évidence morphologique du parasite. Une ou deux gouttes de sang sont disposées au milieu d'une lame porte-objet, ces gouttes sont défibrinées par des mouvements circulaires du bout d'une autre lame. L'étalement est ainsi séché et ensuite coloré par le colorant Giemsa (3% pendant 45 minutes) puis la lecture au microscope.

Avantages: la goutte épaisse, plus sensible, est l'examen de référence. Elle permet de détecter une très faible parasitémie (50 parasites/correspondant à 0,001% parasites). C'est la raison pour laquelle, la goutte épaisse est mieux indiquée dans les enquêtes épidémiologiques.

Inconvénient: L'inconvénient majeur de la goutte épaisse est la destruction des hématies au moment de la coloration rendant l'identification des espèces difficile.

#### **10.1.2 Frottis mince**

Technique du frottis mince : une goutte de sang est étalée sur une lame porte-objet soigneusement dégraissée. Placer le petit côté de la 2ème lame, bien tenue entre le pouce et l'index au contact de la goutte de sang au centre de la première lame. Attendre que le sang fuse sur le bord. Incliner cette 2ème lame à 45°C par rapport à la 1<sup>ère</sup> et la pousser vers le bord libre avec un geste rapide, sans discontinuité jusqu'à épuisement de sang pour avoir un étalement très fin.

Une fois séché, cet étalement est fixé au méthanol absolu, puis coloré par une solution de Giemsa. Le temps de réalisation est de 30 à 40 min, la qualité du frottis et celle de la coloration sont deux éléments essentiels pour permettre une lecture correcte au microscope. Un étalement de mauvaise qualité, non monocellulaire, est « illisible ». Un étalement mal coloré (trop clair, trop foncé ou avec des dépôts de colorants) est difficile à « lire » et peut être à l'origine de résultats erronés.

#### Avantages

Le frottis mince permet une meilleure identification de l'espèce plasmodiale et son stade de développement (Moody, 2002), l'étude de la densité plasmodiale et des signes hématologiques associés. Il permet également le diagnostic d'autres agents pathogènes sanguicoles. Il est adapté à l'urgence. Le séchage ne prend que quelques secondes, et est très bien indiqué en milieu hospitalier où une prise en charge rapide s'impose.

#### Inconvénient

Une manque de sensibilité par rapport à la goutte épaisse.

L'association frottis-goutte épaisse doit être systématique. Elle se pratique volontiers sur la même lame lors d'enquêtes épidémiologiques.

#### **Estimation quantitative des parasites sur la lame**

Afin d'apprécier correctement le degré d'infestation du patient par le

*Plasmodium*, il est important de connaître la parasitémie (nombre de parasites par microlitre). Il est indispensable d'avoir ces informations pour prévenir des cas sévères du paludisme et d'adopter un mode de traitement efficace chez le patient, identifier son stade de développement, la présence ou l'absence de l'hémozoïne.

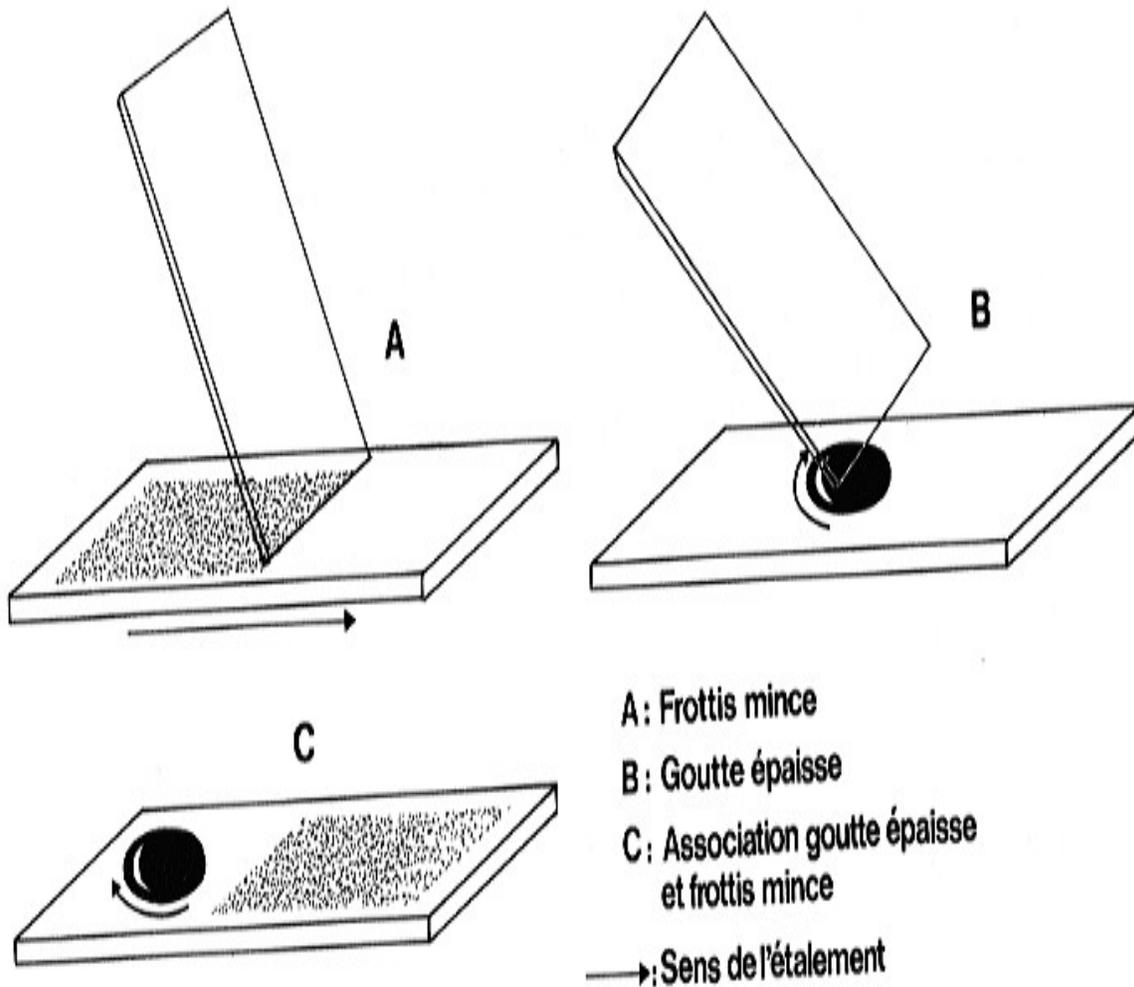
- Avantages des étalements sanguins

Ces techniques permettent de déterminer les stades et les espèces de *Plasmodium* d'une part, et de déterminer la charge parasitaire d'autre part. La microscopie permet également d'établir l'indice plasmodique et l'indice gamétocytaire, deux indices épidémiologiques importants.

L'examen de la goutte épaisse doit constituer la première étape, car elle présente l'avantage de concentrer 20 fois plus de parasites qu'un frottis mince bien que les parasites puissent paraître déformés, rendant leur identification difficile. Si la présence de parasites est détectée, l'espèce devra alors être identifiée par l'examen du frottis mince. L'idéal est de prélever du sang quand la température corporelle est élevée. La goutte est indiquée dans les enquêtes épidémiologiques.

- Inconvénients des étalements sanguins:

Ces techniques demandent un microscopiste bien expérimenté et une source de lumière. Il est à signaler aussi la lenteur d'exécution de ces techniques (au moins 1 heure pour le résultat d'une goutte épaisse et 15 à 20 mn pour celui d'un frottis mince). Elles ne permettent pas la mise en évidence de la parasitémie systémique (séquestration des hématies parasitées dans les capillaires profonds). Les hématies séquestrées sont celles qui contiennent des schizontes mûrs, seuls les globules rouges parasités par de jeunes trophozoïtes ou de gamétocytes de *Plasmodium falciparum* peuvent circuler dans le sang périphérique.



**Figure 2 : Réalisation d'une goutte épaisse et du frottis mince.**

## **10.2. Techniques d'identification morphologique**

### **10.2.1 QBC: Quantitative Buffy Coat**

#### **- Principe:**

Il consiste à rechercher à l'aide d'un microscope à fluorescence les parasites dans un prélèvement de sang contenu dans un tube capillaire et coloré à l'acridine orange (AO) qui est le marqueur fluorescent.

#### **- Avantages**

Le seuil de détection est bas (1 hématie par microlitre), sa réalisation est simple et rapide. Le diagnostic des autres agents sanguicoles (filiaire) est possible.

- Inconvénients

La technique nécessite un microscope à fluorescence qui est onéreux. Le QBC manque aussi de spécificité. Le test ne permet pas le diagnostic de l'espèce, ni de quantifier la densité plasmodiale, ni les signes hématologiques associés.

### **10.3 Techniques de diagnostic immunologique**

#### **10.3.1 Elisa et IFI (Immunofluorescence indirecte)**

##### Principe

Le test ELISA est une réaction à double sandwich utilisant des anticorps monoclonaux et polyclonaux capables de reconnaître les antigènes plasmodiaux. Le test d'immunofluorescence indirecte (IFI) sur étalement de sang ou la culture *in vitro* de *Plasmodium falciparum* est une technique chère et compliquée.

Les limites d'utilisation du diagnostic indirect sont:

- contre indication suite à un traitement préalable;
- surveillance post thérapeutique;
- transfusion sanguine;
- enquêtes épidémiologiques.

#### **10.4 Techniques de diagnostic immunoenzymatique**

Ces tests à double sandwich utilisent des anticorps monoclonaux capables de reconnaître spécifiquement les anticorps parasitaires contenus dans le sang.

#### **10.5 Le test Parasight-F® et le test Malaquick** (Becton Dickinson Tropical Diseases USA)

Le Parasight-F® est un test manuel sur bandelette. C'est un test Immunochromatographique qui détecte le *P. falciparum* histidine-rich protéine-2 (PfHRP-2) (Beatle, 1994 et Singhn, 1997).

Histidine-rich protéine-2 est un antigène soluble dans l'eau, produit par les trophozoïtes du *P. falciparum* et par les gamétocytes immatures (Rock, 1987). Elle est exprimée sur la surface de la membrane des globules rouges immatures. Ce test ne peut en aucun cas détecter les infections causées par *P. vivax*, *P. ovalae* et *P. malariae*.

Le test Malaquick (Immunochromatographique diagnostics Sydney, Australie, distribué en France par les laboratoires Fumeze) possède l'avantage d'une utilisation simplifiée d'immunochromatographique. Cette technique peut être recommandée tant en situation de précarité qu'en pratique hospitalière. Ce test utilise deux anticorps anti HRP-2. Un des anticorps marqués à l'or colloïdal, visible par sa coloration violette, imprègne une petite zone de la bandelette. Au dessus de cette zone se trouve l'autre anticorps, fixé sous forme d'un trait transversal. Le test de recherche de HRP-2 est simple, rapide, et commode. En zone d'endémie du paludisme, la recherche de l'HRP-2 de l'OMS caractérise un test de diagnostic de *P. falciparum* adapté aux structures de soins périphériques ne disposant pas d'un microscope. Cependant ce test est spécifique aux formes asexuées du *P. falciparum* seules capables de produire le HRP-2.

Ces tests (Parasight-F® et Malaquick) détectent environ 20 parasites par l.

Inconvénient est la persistance de l'antigène dans le sang après un traitement.

Les parasites disparaissent laissant une quantité non négligeable de métabolites, dont la HRP-2. Le test reste donc positif plusieurs jours après la guérison.

## **11. Traitement**

**But** : Eliminer la parasitémie et faire disparaître les symptômes

**Moyens**: Médicaments antipaludiques

### **11.1. Traitement curatif**

### 11.1.1 Les antipaludiques

Un antipaludique est un produit naturel ou de synthèse qui est administré par voie orale, parentérale ou rectale à dose respectable permettant de détruire le parasite du paludisme ou de bloquer sa croissance dans le but de guérir ou de prévenir la maladie parasitaire.

Les antipaludiques utilisés sont classés selon l'activité et la structure chimique.

#### **a. Classification des antipaludiques selon l'activité [27]**

On distingue des schizontocides et des gamétocytocides.

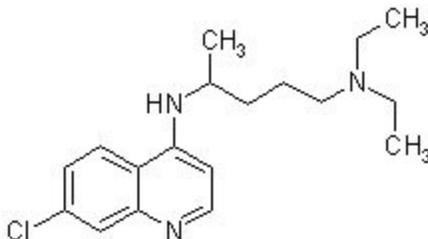
**a.1 Les schizontocides** : ils sont actifs sur les formes endoérythrocytaires, on peut citer : la chloroquine, l'amodiaquine, la quinine, la méfloquine, l'halofantrine, le sulfadoxine-pyriméthamine et le proguanil, le quinghaosu et ses dérivés.

**a.2 Les gamétocytocides** : ils sont actifs à la fois sur les gamétocytes et sur les parasites intra hépatiques. On peut citer la primaquine, la plamachine et la rhodoquine.

#### **b. Classification des antipaludiques selon la structure chimique (27)**

On distingue : les amino-4-quinoléines, les méthanol quinoléines, les amino-8-quinoléines, les biguanides, les diaminopyrimidines, les sulfamides, les molécules dérivées de quinghaosu et certains antibiotiques.

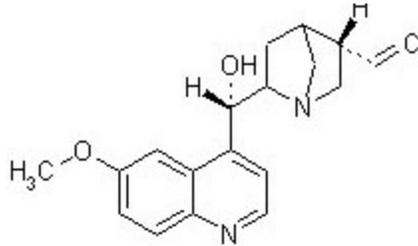
**b.1 Les amino-4-quinoléines** : ils ont en commun un noyau quinoléine, une chaîne latérale aminée en 4 et un radical. On peut citer la chloroquine, l'amodiaquine, l'hydroxychloroquine, la cycloquine, l'amopyrine... ;



**Figure 3** : formule chimique de la chloroquine [55]

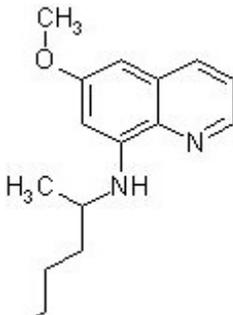
On distingue : les amino-4-quinoléines, les méthanols quinoléines, les amino-8-quinoléines, les biguanides, les diaminopyrimidines, les sulfamides, les molécules dérivées de quingaosu et certains antibiotiques.

**b.2 Les méthanols quinoléines** : ils comportent un cycle quinoléine et un radical méthanol (carbinol) en position 4. Nous avons la quinine, la méfloquine et l'halofantrine;



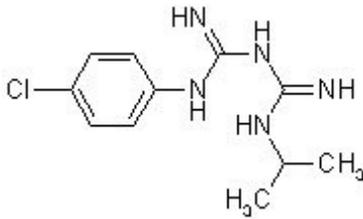
**Figure 4** : formule chimique de la quinine [55]

**b.3 Les amino-8-quinoléines** : il s'agit de la primaquine, la pamaquine, la pentaquine et la plasmoguinine.



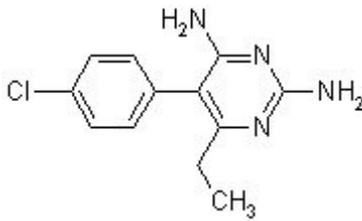
**figure 5** : formule chimique de la primaquine [55]

**b.4 Les biguanides** : nous avons le proguanil



**Figure 6** : formule chimique du proguanil [55]

**b.5 Les diaminopyrimidines** : ils sont composés de la pyriméthamine et de la triméthoprime ;

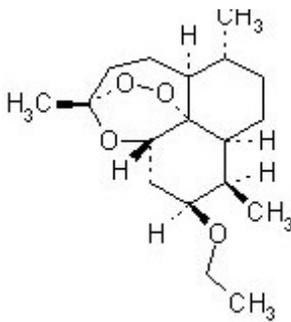


**figure7** : formule chimique de la pyriméthamine [55]

**b.6 Les sulfamides** sont composés de sulfadoxine et la sulfaméthopyridazine ;

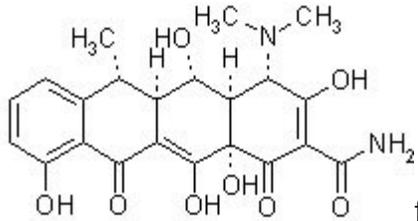
**Figure 8**: formule chimique des sulfamides [55]

**b.7 Les molécules dérivées de quingaosu** : l'arthéméter, l'arthémésinine et l'artésunate ;



**Figure 9**: formule chimique de l'artémisine [55]

**b.8 Les antibiotiques** : parmi les antibiotiques nous avons la doxycycline, la clindamycine et l'érythromycine [56].



**figure10** : formule chimique de la doxycycline [55]

### **c. Les associations**

Les produits sont administrés simultanément afin de prévenir l'apparition des souches chimiorésistances en utilisant des dérivés à action synergique et ayant des mécanismes d'actions différentes ou complémentaires. Nous avons les associations suivantes :

- Proguanil (200 mg) + Chloroquine (100mg) = **Savarine®**

Cette molécule est utilisée en prophylaxie chez l'homme en raison d'un comprimé par jour.

- Sulfadoxine (500 mg) + Pyriméthamine (25 mg) = **Fansidar®**

Utilisé surtout dans les zones chloroquinoresistantes. La dose adulte est de 3 comprimés en prise unique (1cp/10kg pour les enfants).

- Sulfadoxine (500 mg) + Pyriméthamine (25 mg) + méfloquine (25 mg)=

**Fansimef®**

- Chlorproguanil (80mg) + dapsonne (100mg) = **Lapdap®**

- Atovaquone (250mg) + proguanil (100mg) = **Malarone**

- Artésunate + méfloquine = **Artequin®**

- Arthéméter (20mg) + Lumefantrine (120mg) = **Coartem®**

- Artésunate + cotrimoxazole = **Coarinate®**

### **11.2 Les stratégies nationales de prise en charge des cas de paludisme**

En 1998, à l'initiative des pays africains, des programmes coordonnés de lutte contre le paludisme ont été établis au niveau de l'OMS avec pour objectif principal de réduire la morbidité et la létalité palustres [57].

Les programmes de lutte contre le paludisme en Afrique subsaharienne (Roll Back Malaria Project) portent sur :

- Un objectif principal : réduire la morbidité et la létalité palustre,
- Trois axes stratégiques :
  - ✓ Prise en charge des cas de paludisme maladie de façon précoce et efficace, elle représente la meilleure prophylaxie de la létalité.
  - ✓ Protection personnelle et collective : protection de la femme enceinte par la chimioprophylaxie (chloroquine : 300 mg/semaine pendant toute la grossesse) ; lutte anti vectorielle en utilisant des matériaux (moustiquaires de lit, écrans, rideaux..) imprégnés d'insecticides rémanents (pyréthrinoides) ; aspersions intra domiciliaires d'insecticides.
  - ✓ Prévention contre les épidémies : aspersions intradomiciliaires d'insecticides.

La stratégie doit tenir compte du faciès épidémiologique. En zone de paludisme stable, il faut donner la priorité à la prise en charge correcte des cas de paludisme maladie (paludisme confirmé, fièvres inexpliquées) et aux mesures de protection personnelle. Alors qu'en zone de paludisme instable, le risque est épidémique avec priorité à la lutte antivectorielle par aspersions intradomiciliaires d'insecticides. En cas d'épidémie, il faut renforcer les activités des prises en charge des cas.

Parmi les moyens de prévention collective et individuelle, l'utilisation de supports imprégnés de perméthrine et de deltaméthrine (rideaux et moustiquaires) a révolutionné la lutte antipaludique. A cela, il faut ajouter certaines mesures :

- L'assèchement des points d'eaux inutiles, élimination des petites gîtes larvaires : boîtes de conserves, noix de coco, vieux pneus, etc. ;
- la destruction des larves par des méthodes biologiques et physiques par l'assainissement du milieu ;

- L'application des insecticides dans les habitations (serpentins, spray), la pulvérisation (vapeur ou aérosol) sur les murs intérieurs et les plafonds ;
- Munir les murs et fenêtres de grillage fin ;
- Parquer le bétail entre les gîtes et les habitations pour dévier les anophèles [58,59].

### **Le Programme National de Lutte contre le Paludisme au Mali (PNLP/Mali)**

Les objectifs de ce Programme portent sur [60] :

▪ Objectifs généraux :

- ✓ Réduire la mortalité et la morbidité dues au paludisme,
- ✓ Renforcer la lutte dans le cadre des soins de santé primaire,
- ✓ Surveiller l'évolution de l'épidémiologie de la maladie et la chimiosensibilité des souches de *Plasmodium falciparum*,
- ✓ Evaluer l'impact socioéconomique de la maladie chez les adultes.

▪ Objectifs spécifiques :

- ✓ Réduire de 50% les cas sévères et les complications du paludisme dans les formations sanitaires,
- ✓ Instaurer la chimioprophylaxie chez 80% des femmes enceintes,
- ✓ Réduire de 75% le taux de létalité hospitalière,
- ✓ Rendre possible le diagnostic ou la reconnaissance au niveau le plus périphérique,
- ✓ Réduire le contact homme-vecteur par des mesures de protection
- ✓ individuelle et collective,
- ✓ Déterminer la part réelle du paludisme dans l'absentéisme des adultes.

## **METHODOLOGIE**

### **1. Lieu d'étude**

L'aire dans laquelle, notre étude s'est réalisée est la commune rurale de Sébécoro I, village de Missira (cercle de Kolokani).

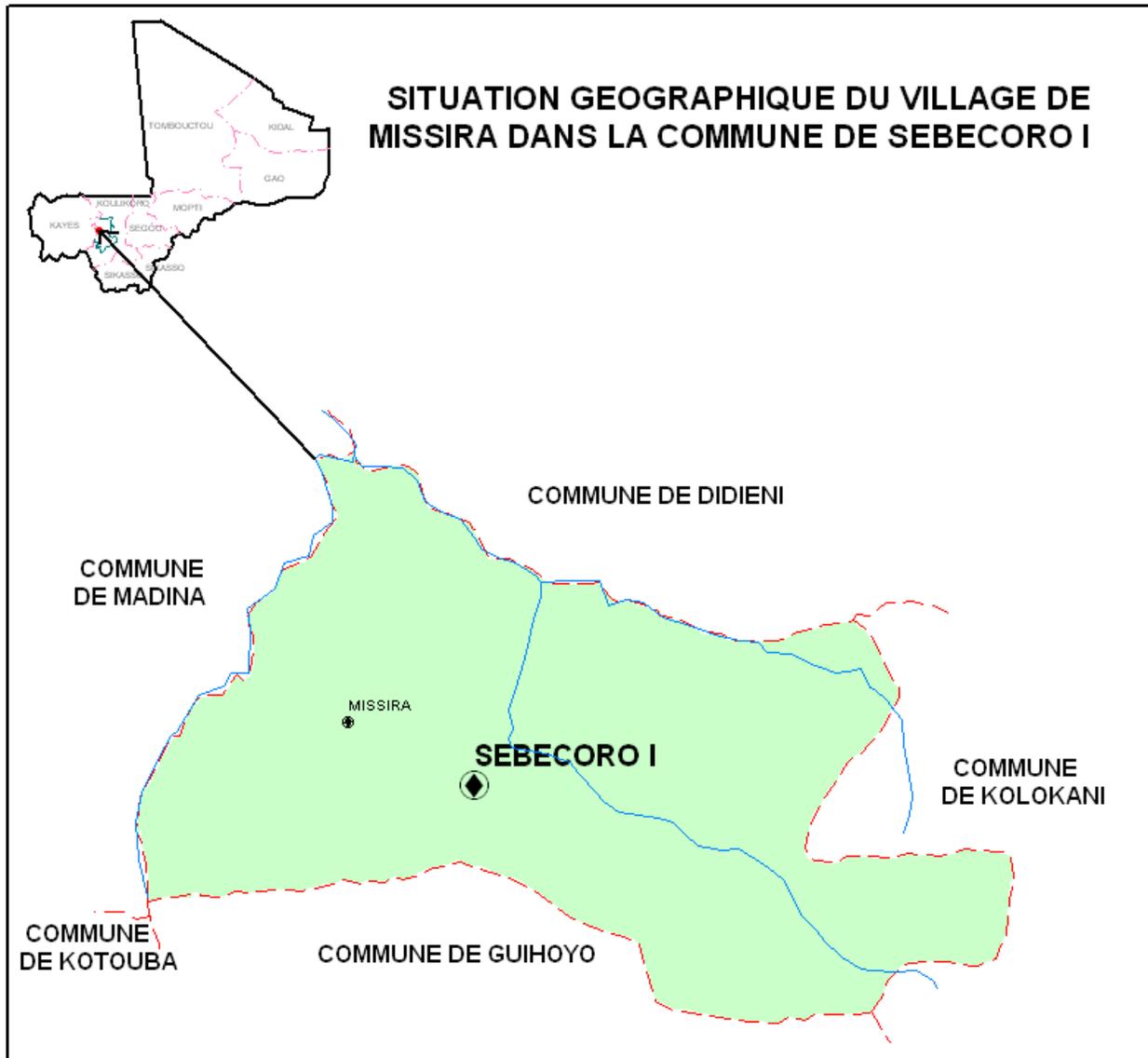
#### **1.1 Situation géographique**

Le village de Missira est situé à environ 170 Km au Nord-ouest de Bamako. La zone de Missira est située aux abords immédiats de la réserve de biosphère de la Boucle du Baoulé sur la rive droite de la rivière Baoulé qui est la limite naturelle entre les cercles de Kolokani et de Kita. Cette Boucle comprend les parties Ouest du cercle de Kolokani, Est du cercle de Kita, Sud du cercle de Diéma et Nord-ouest du cercle de Kati. Elle est située à 8,44° longitude ouest et 13,71° latitude nord, appartenant à la région naturelle du plateau Mandingue, la zone de Missira est contiguë au parc National de la Boucle du Baoulé et à la forêt classée du Fina desquelles elle n'est séparée que par le cours d'eau du Baoulé (figure 11).

#### **1.2 Choix de Missira**

Nous avons choisi le village de Missira pour trois raisons fondamentales :

- Le village est assez isolé et le mouvement de population est assez restreint,
- Le paludisme est un problème de santé selon la population,
- L'inexistence d'un centre de santé nous permettant d'entreprendre cette étude.



**Figure 11** : Missira et communes environnantes (Sources IGM).

### **1.3 Historique**

Le village de Missira a été fondé par Kandia Diawoye FOFANA, il y'a 145 ans. Originaire du Kaarta d'où les trois groupes Kakolo ont quitté suite à l'invasion peulh des troupes de El hadj Oumar TALL qui voulait les convertir à l'islam dans les années 1840- 1845, le plus important des groupes s'est réfugié dans le Bélédougou. C'est ainsi que commença un long périple à la recherche de paix, de

terres fertiles et d'eau. Après une escale à Togoï (environ 5 Km au Nord-est de Kolokani), c'est à N'Tiokombougou, refuge du grand chasseur Bambara N'Tiokon, où ses autres frères, qui s'y étaient sédentarisés, lui firent appel de venir auprès d'eux en qualité de chef que s'installa Kandia Diawoye FOFANA. Devant la prospérité et la puissance de certain; la mésentente s'installa entre les frères Kakolo. A la tête des siens, il décida d'aller s'installer ailleurs parce qu'il avait peur du conflit d'où le nom du village : "M'bi sira" (j'ai peur). Il obtint le site de Missira auprès de Bourou Niama le solitaire en échange d'une de ses esclaves. Son marabout lui prédit qu'il mourra dans un an, mais que ses héritiers seront les plus puissants de la zone, et se fut ainsi. Et son premier fils Karidjigué dirigea le village. Le village a connu 12 chefs du fondateur à l'actuel chef Sankoumé FOFANA.

#### **1.4 Climat, Végétation et faune**

Le climat est de type soudanien avec une nette tendance sahélienne vers le Nord. Les deux saisons principales sont : la saison des pluies en relation avec des vents soufflant du Sud-ouest (mousson) et la saison sèche durant laquelle l'harmattan, ce vent chaud et sec est orienté Nord-est/Sud-ouest, est prédominant. La saison sèche qui s'étale de Novembre à Mai comprend deux périodes bien distinctes: une saison fraîche (Novembre - Février) avec des températures mensuelles de 23 à 29°C (moyennes sur 40 ans: 1930-1970). Une saison sèche chaude pendant laquelle les températures moyennes mensuelles (29-35°C) et les humidités relatives moyennes de 27 à 69% sont plus élevées. L'évaporation atmosphérique en moyenne de 304 à 422 mm/mois est également très intense. La saison des pluies couvre la période de Juin à Octobre et la valeur annuelle des précipitations diminue progressivement du Sud vers le Nord. Des moyennes établies sur une période de 40 ans notent un maximum de 1150,9 mm et un minimum de 630,4 mm.

La végétation est de type savane arborée avec un tapis herbacé. L'arbre le plus fréquent est le karité (*Vitellaria paradoxa*). Le paysage typique de la zone consiste en une surface d'érosion plane ancienne (pédiment) où s'élèvent des reliefs gréseux aux pentes abruptes entourés d'éboulis et protégés dans leur partie supérieure par un couvert de grès résistant ou une cuirasse latéritique.

La faune est constituée par de nombreux insectes d'importance médicale dont le groupe des Culidae (les Anophèles, Culex et Aèdes). Parmi les vertébrés, on rencontre des reptiles et plusieurs espèces d'oiseaux et de mammifères.

### **1.5 Hydrographie**

Le réseau hydrographique de la Boucle du Baoulé est formé par le Baoulé et ses affluents. Le Baoulé (842 km) prend sa source dans les monts Mandingues, à 700m d'altitude avec la confluence des rivières Simanko et Kéniébaoulé. Il se jette dans le Bakoy au Nord de Toukoto. Les plus importants des affluents du Baoulé sont de la source vers l'embouchure: le Bafing (rive gauche), le kényé (rive gauche), le Dla (rive droite), le kényébako (rive gauche), le Bading-ko (rive gauche). Le Dla qui marque la limite sud de la zone de Missira représente le déversoir du lac Wénia. Ce cours d'eau constitue des gîtes larvaires pour les simulies (*Similium damnosum*) vecteur de l'*Onchocerca Volvulus* (onchocercose) et un gîte permanent pour le développement des *Anophèles* pendant une bonne partie de l'année [61].

### **1.6 Structure actuelle de la population**

**Missira** : La population compte **1300** habitants constitués de sédentaires et de nomades et comprend différentes ethnies (recensement LBMA, 2004). Les sédentaires sont représentés par les Malinkés et les khashonkés à l'ouest et au Sud, les Sarakolé, les bambaras et les Kakoloh au Nord et à l'Est. Les nomades sont des peulhs et des Maures. Les premiers conduisent généralement d'importants troupeaux de bovins et les seconds sont plutôt spécialisés dans l'élevage des ovins

et caprins. Les caractéristiques du peuplement humain auxquelles nous allons faire allusion dans la suite de ce paragraphe concernent essentiellement la population de la zone de Missira. Ce village est composé en majorité des Kakoloh qui sont pour la plupart des cultivateurs. Leur habitat, le modèle le plus répandu est la case en terrasse entièrement construite en banco (biliso). Le village est dirigé par un chef (dougoutigi) assisté de quelques conseillers (dougoutigi-séré). Le rôle du chef du village se résume essentiellement à servir d'intermédiaire entre les autorités administratives et la population villageoise. Le village se compose d'un certain nombre de familles, les membres d'une même famille exploitent en général un champ collectif et possèdent souvent un bétail en commun.

L'activité économique majeure des sédentaires de la zone de Missira est l'agriculture. La principale culture commerciale est l'arachide. Le mil (*Pennisetumtyphoides* = sagnon) et le sorgho (*Sorghum* sp) sont les principales cultures vivrières, le haricot (*Phaseolus lunatus* = cho) et le maïs (*Zea mais* = kaba) viennent en second plan. La noix de karité (*Vitellaria paradoxa*) et les fruits de néré (*Parkia biglobosa*) constituent les produits de cueillette les plus communs.

La pratique religieuse la plus répandue reste l'animisme. On note actuellement une influence croissante de l'islam. Les chrétiens sont peu nombreux.

Il n'y a aucun poste de santé dans le village. Le centre le plus proche est à 8 kilomètres, il s'agit du Centre de Santé Communautaire de Sébékoro vers lequel sont acheminés les malades. Mais depuis 2004, un centre de santé a été mis en place par le LBMA dans le cadre de l'essai clinique d'un médicament en phase II : aminoquinoleine de type 13 (AQ13).

La prévalence du paludisme dans le village de Missira est de 52% dans la population générale et en particulier chez les enfants âgés de 1 à 9 ans, elle est de 85% [62].

## **2. Type d'étude et période d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective qui s'est déroulée de janvier 2004 à décembre 2007. Cette étude a pour but de recenser tous les cas d'infections palustres diagnostiqués pendant cette période à Missira (Kolokani).

### **3. Population d'étude**

Notre étude a concerné 346 enfants âgés de 1 à 9 ans vivant à Missira et dans les hameaux de culture.

### **4. Echantillonnage**

Notre échantillon a été exhaustif, incluant tous les enfants âgés de 1 à 9 ans vivant dans le village de Missira. Au total, 346 enfants âgés de 1 à 9 ans recensés pendant la période d'étude.

Une carte d'inclusion a été confectionnée pour chaque enfant pour éviter les éventuelles confusions au moment des passages ou lors des consultations au centre (figure12).

#### **4.1 Critères d'inclusion**

Nous avons inclus dans notre étude :

-tous les enfants âgés de 1 à 9 ans tout sexe confondu dont les parents avaient donné leur assentiment pour l'étude ;

Les enfants dont les prélèvements ont été faits au cours de la période d'étude au moins de deux mois consécutifs.

Les enfants atteints de paludisme simple et qui ont une parasitémie supérieure ou égale à 2000 parasites/ $\mu$ l de sang.

#### **4.2 Critères d'exclusion**

-Enfants avec des symptômes de paludisme grave (excepté les cas d'anémie tolérée) et d'autres formes graves de morbidités (c'est à dire Température corporelle  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ ).

-Enfants qui ont été mentionnés dans un autre centre médico-social et ne pourraient pas être traités au centre médico-social de Missira.

-Enfants dont les âges sont  $< 1$  an et  $> 9$  ans.

## **5. Organisation du travail**

Trois postes de travail avaient été créés.

### **5.1 Un poste d'identification**

C'est le premier poste où l'enfant est identifié par un code. Ainsi chaque enfant se trouve attribué d'une carte d'identification sur laquelle figure une photo d'identité, le code de la famille, le nom et prénom de l'enfant et le numéro d'identification.

### **5.2 Un poste clinique**

Il était composé d'un médecin et d'un étudiant en année de thèse.

Leur tâche consistait à faire un examen clinique général, complet de tous les sujets. L'examen se résume à la prise de la température, du poids corporel, d'évaluer l'état clinique du patient et surtout leur donner des traitements supervisés en cas de besoin. Après le poste clinique, les sujets étaient référés au poste biologique.

### **5.3 Un poste biologique**

Composé d'un médecin biologiste, d'un étudiant en pharmacie en année de thèse et de deux techniciens de laboratoire médicale. Ce poste avait pour mission la réalisation des prélèvements veineux : des gouttes épaisses, des frottis mince, des confettis et de la détermination des paramètres biologiques (la parasitémie, le taux d'hémoglobine).



**Figure 12 : Poste d'identification des enfants à Missira**

## **6. Paramètres étudiés**

### **6.1 Paramètres sociodémographiques**

Les variables sociodémographiques retenues sont l'âge et le sexe.

### **6.2 Paramètres cliniques**

#### **6.2.1 Matériels**

- thermomètre électronique ;
- stéthoscope ;
- pèse-personne ;
- alcool ;

- coton hydrophile ;
- abaisse langue ;
- seringue (5ml et 10ml) ;
- micro-perfuseurs ;
- un stock de médicaments (surtout antipaludiques, sérum glucosé, antalgique-antipyrétique, anticonvulsivants, antibiotiques....)

### **6.2.2 Evaluation clinique**

L'étude clinique a consisté en :

- une prise de la température axillaire, la tension artérielle et le pouls,
- une prise du poids corporel. Le poids a été exprimé en kilogrammes
- une appréciation de la présence d'une pâleur conjonctivale ou d'un ictère, de nausée, de vomissement, de diarrhée ou de céphalées,
- une palpation de la rate (la classification de Hackett a été utilisé pour apprécier la taille de la rate),
- une prise en charge médicale des cas de paludisme,
- une prise en charge des autres affections parasitaires (parasitoses intestinales, bilharziose, onchocercose,..).

#### **6.2.2.1 L'évaluation de la température**

Une prise systématique de la température à l'aisselle était effectuée chez tous les enfants aux différents passages. Elle a été ensuite corrigée en y ajoutant 0,50° C. Dans cette condition tout patient qui avait une température supérieure ou égale à 37,50° C était considéré comme fébrile.

#### **6.2.2.2 Appréciation de la rate**

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

0 = Rate non palpable même en inspiration profonde

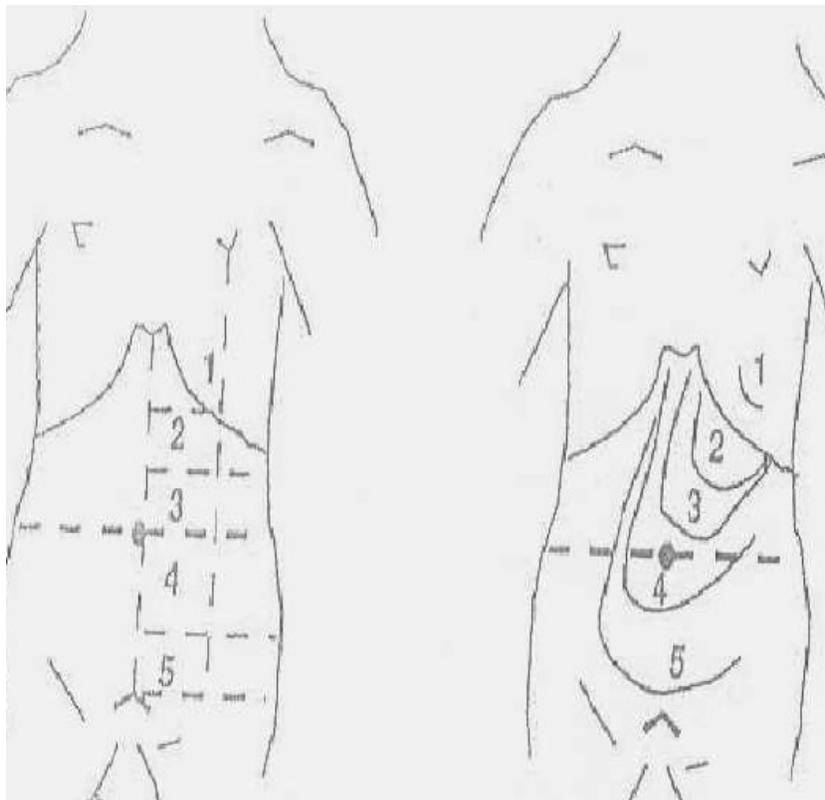
1 = Rate palpable en inspiration profonde

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.

3 = Rate descendant en dessous de cette ligne, sans dépasser la ligne horizontale passant par l'ombilic.

4 = Rate dépassant cette dernière ligne mais ne franchissant pas l'horizontal passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne

5 = Rate descendant en dessous de cette ligne



**Figure 13 : Classification de la splénomégalie selon la méthode de Hackett**

### **6.3 Paramètres biologiques**

C'étaient la parasitémie et le taux d'Hb.

### **7. Techniques d'analyses biologiques**

## **7.1 Etudes parasitologiques**

La parasitémie et la détermination de l'espèce plasmodiale ont été faites à partir de la goutte épaisse et du frottis mince.

### **7.1.1 Préparation d'une goutte épaisse et d'un frottis mince [63]**

#### **7.1.1.1 Matériel et réactifs**

- lames portes objets,
- vaccino-stylo (lancettes) stériles,
- alcool à 90°,
- gants stériles en polyvinyle,
- coton hydrophile,
- bac de coloration,
- marqueurs indélébiles,
- boîtes OMS de conservation de lames,
- solution de Giemsa à 3%,
- eau distillée tamponnée (pH = 7,2),
- éprouvettes graduées (100cc, 500cc, 1 litre),
- râtelier,
- chronomètre,
- huile de bougie,
- crayon de papier
- microscope optique,
- huile d'immersion
- comprimé tampon (un comprimé tampon pour un litre d'eau)

#### **7.1.1.2 La goutte épaisse (GE)**

Une goutte de sang a été déposée sur une lame porte-objet portant le numéro d'identification du sujet. La goutte de sang est alors étalée sur un diamètre de 1 cm avec le bout d'une seconde lame porte-objet, des mouvements circulaires étaient

effectués permettant la défibrination et la destruction des globules rouges pouvant contenir les parasites. Les lames étaient ensuite mises dans une boîte pour séchage à l'abri des mouches et de la poussière. Les lames une fois séchées, étaient colorées avec du giemsa à 3% pendant 45 minutes. La lecture des lames a été faite au grossissement 100 avec un microscope de type Olympus sous immersion.

#### **7.1.1.3 Calcul de la parasitémie**

La parasitémie a été calculée selon la formule de Payne :

Nous avons compté le nombre de parasites en même temps que le nombre de leucocytes, à 300 leucocytes on arrêtait le compte. Selon le nombre moyen de leucocytes chez l'africain qui est estimée à 7500 par  $\text{mm}^3$ , la parasitémie était ainsi calculée.

$$\text{Parasitémie}/\text{mm}^3 = \frac{\text{Nombre de parasites comptés} \times 7500}{300}$$

La positivité de la GE était liée à la présence au moins d'un parasite, soit 25 parasites /  $\text{mm}^3$  de sang.

Les lectures ont été faites au Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée (LBMA) à la Faculté des Sciences et Techniques (FAST).

#### **7.1.1.4 Le frottis sanguin (FM)**

Il permet une meilleure identification des espèces plasmodiales. Une goutte de sang capillaire était prélevée au niveau du 3ème doigt à l'aide d'une lancette stérile puis déposée à l'extrémité d'une lame porte-objet. Avec une deuxième lame tenue à 45° par rapport à la première, nous touchions la goutte de sang puis l'étalions d'un mouvement bref pour avoir un étalement fin. La lame était ensuite séchée dans une boîte à l'abri des mouches et de la poussière puis fixée avec l'alcool méthylique pendant 5 minutes. Le frottis est ensuite plongé dans la solution de giemsa à 3%

pendant 30 minutes. Après la coloration, le frottis est rincé puis séché à nouveau. La lecture se faisait avec la même méthode que celle de la goutte épaisse.

## **7.2 Paramètres biologiques**

### **7.2.1 Le taux d'hémoglobine**

Mesuré à l'aide de l'hémocue selon les instructions du fabricant (Mathie Ickeringill). C'est un appareil portable (Ängelholm, Suède) fonctionnant avec pile ou courant électrique. Il permet de déterminer le taux d'hémoglobine d'une quantité de sang calibrée introduite dans une micro cuvette par une méthode spectrophotométrique. Il est peu encombrant et peut fonctionner sur groupe électrogène. Le taux d'hémoglobine peut être rapidement évalué (quelques secondes) à l'admission du patient.

### **7.2.2 Matériels et réactifs**

- Gants;
- Micro cuvettes à usage unique contenant des réactifs (chimiques) sous forme déshydratée;
- Photomètre portable (instrument mesurant la lumière) fonctionnant avec le courant électrique à l'aide d'un adaptateur ou cinq piles de 1,5 volts.

Chaque micro cuvette a un volume de 10 $\mu$ l et un petit orifice pour la lumière de 0,13 nm entre les parois parallèles de la fenêtre optique. La micro cuvette contient trois réactifs sous forme déshydratée qui convertissent l'hémoglobine en hémoglobinazide (HiN3):

- \_ Le désoxychlolate de sodium hémolyse les cellules sanguines ;
- \_ le nitrite de sodium convertit l'hémoglobine (fer ferreux) en méthémoglobine (fer ferrique),
- \_ l'azide de sodium convertit la méthémoglobine en méthémoglobinazide (HiN3)

### **7.2.3 Protocole**

Après ponction du bout du doigt, une goutte de sang au niveau de la ponction est placée dans la micro cuvette par action capillaire. Cette micro cuvette est insérée dans le photomètre de l'hémocue. La lumière passe à travers l'échantillon et l'absorption de la méthémoglobinazide est mesurée à deux longueurs d'ondes (750nm et 880 nm) pour compenser de façon automatique la turbidité (due à la lipidémie et la leucocytose). Les résultats sont fournis après 45 à 60 secondes en g/l sur la fenêtre numérique. Après mesure le photomètre revient à son point de départ automatiquement et vérifie l'intensité de la source lumineuse et le fonctionnement de la cellule lumineuse. Une micro cuvette de contrôle est fournie avec chaque photomètre pour permettre la vérification de la calibration de celui-ci. Le test doit être effectué dans les 10 minutes suivant le remplissage de la micro cuvette.

Alors que l'utilisation de l'hémocue est très simple, il faut être rigoureux dans son utilisation et l'apprentissage est utile. On recommande la supervision du laboratoire d'hématologie local pour qu'il vérifie les bonnes pratiques.

De nombreuses études suggèrent que les échantillons capillaires sont sujets à plus d'erreurs que les échantillons veineux ou artériels. En pratique, il convient d'analyser deux prélèvements. Le résultat est acceptable si les deux chiffres sont proches. On peut utiliser des échantillons de sang veineux ou artériel mélangés et insérés immédiatement dans la micro cuvette.

## **8. Critères de sélection**

Choix de cas afin d'optimiser notre échantillon, nous avons choisi les cas qui ont eu la probabilité la plus élevée d'avoir le *P. falciparum*.

**Définition des Cas d'infection persistante** : c'est le groupe d'enfants ayant une parasitémie ( $\geq 2.000$  parasites/ $\mu\text{l}$ ) à *P. falciparum* au moins sur 2 mois consécutif.

**Définition des Cas d'infection intermittente** : c'est le groupe d'enfants ayant une parasitémie non-consécutif à *P. falciparum* ( $\geq 2.000$  parasites/ $\mu\text{l}$ ) pendant la période de suivi.

**Définition des Cas d'infection simple** : c'est le groupe d'enfants ayant eu une seule infection asexuelle à *P. falciparum* avec une parasitémie  $\geq 2.000$  parasites/ $\mu\text{l}$  détecté au cours de la période d'étude, et qui ont été examinés pendant au moins trois mois consécutifs au cours de la période d'étude.

### **8.1 Critère d'anémie**

Nous avons considéré tous les sujets ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl comme anémiés [64].

### **8.2 Etat de fièvre**

Elle a été mesurée par la prise de la température corporelle par un thermomètre auriculaire de type électronique. La fièvre est définie lorsque la température dépasse 37,5°C.

## **9. Prise en charge des malades**

Le traitement était administré sous surveillance au centre. Elle était en fonction de l'étiologie.

## **10. Considérations éthiques**

Cette étude a été faite dans le cadre du protocole d'essai clinique en phase 2 de l'aminoquinoleine 13 (AQ13) qui a été approuvé par le comité d'éthique de la FMPOS université de Bamako.

Au préalable nous avons pris contact avec le médecin chef et le préfet de Kolokani afin de les impliquer sur le plan administratif. Avec leur aval nous avons rencontré les autorités de la commune de Sébékoro I pour leur expliquer le protocole.

Notre équipe de recherche pour ses activités dans le village de Missira, a effectué plusieurs visites de prises de contact pour informer la population, leur expliquer et détailler le protocole de recherche afin d'avoir l'adhésion de la population et leur pleine participation en fonction des besoins de santé de la population de Missira.

En obtenant ainsi le consentement communautaire du village nous avons planifié le travail après avoir eu l'assentiment volontaire des parents pour la participation de leurs enfants à l'étude.

Les enfants bénéficiaient de prise en charge gratuite et chaque parent était libre de retirer son enfant à tout moment sans perdre les bénéfices de la consultation et les soins gratuits pour les affections courantes dites mineurs. Pour les autres pathologies, la référence était de règle. En outre les adultes bénéficiaient également de consultation et de soins gratuits et même ceux venant de villages voisins et ceci à la hauteur de notre plateau technique.

## **11. Gestions et exploitations statistiques des données**

Les formulaires d'enquête étaient vérifiés systématiquement sur le terrain à la fin de la journée. Ils ont été stockés dans des cantines métalliques et transportées vers le Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée (L.B.M.A) où ils ont fait l'objet d'une vérification rigoureuse. Toutes les lames de goutte épaisse ont été relues au L.B.M.A par des lecteurs expérimentés, les confettis ont été mis dans des enveloppes, classés et gardés.

Les données ont été saisies sur le logiciel Excel (Microsoft office 2007). Les analyses statistiques ont été faites à partir du logiciel Epi info 6.04 pour la comparaison des infections parasitémiques à travers les tests suivants : odds ratio (**OR**), intervalle de confiance (**IC**) et la probabilité(**p**).

Les tests statistiques utilisés sont:

Le chi carré et le test de probabilité exact de Fisher pour la comparaison des proportions. L'obtention d'une probabilité p inférieure ou égale à 0,05 ( $p \leq 0,05$ ) était en faveur de l'existence d'un lien statistique entre les variables comparées.

Le logiciel Word 2007 a été utilisé pour la saisie de la thèse.

## RESULTATS

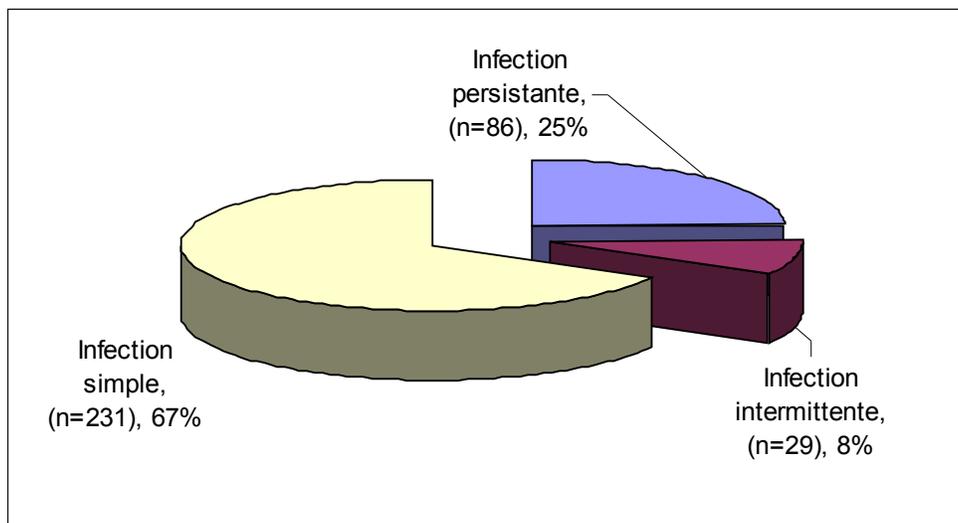
Nous avons travaillé avec une population constituée de 346 enfants qui ont été suivis entre 2004 et 2007 dans le village de Missira. Cette cohorte d'enfants a subi des changements. Nous avons éliminé les enfants qui ont l'âge de 10 ans et inclus ceux qui avaient un an entre 2004 et 2007.

### A. RESULTATS DESCRIPTIFS

#### 1/La population d'étude

Notre étude a concerné 346 enfants âgés de 1 à 9 ans qui ont été suivis pendant la période de janvier 2004 à décembre 2007.

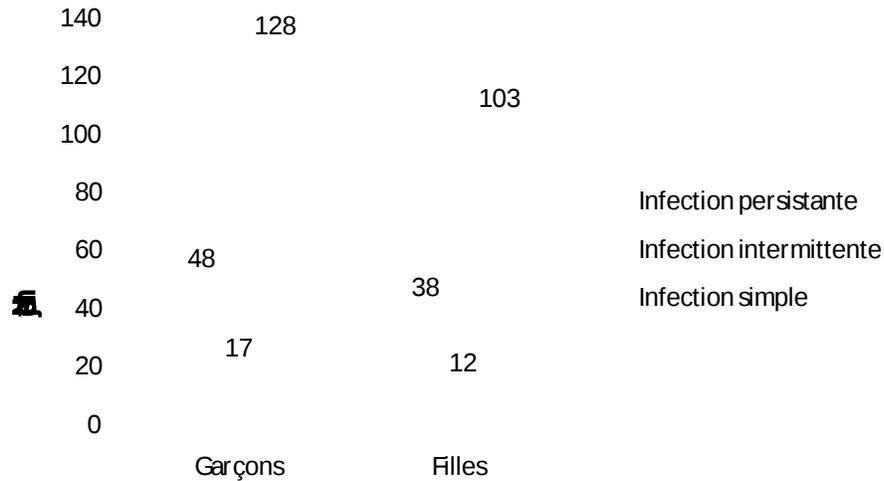
#### 1.1/Données sociodémographiques:



**Figure 14** : Distribution de la population en fonction des 3 catégories d'infection.

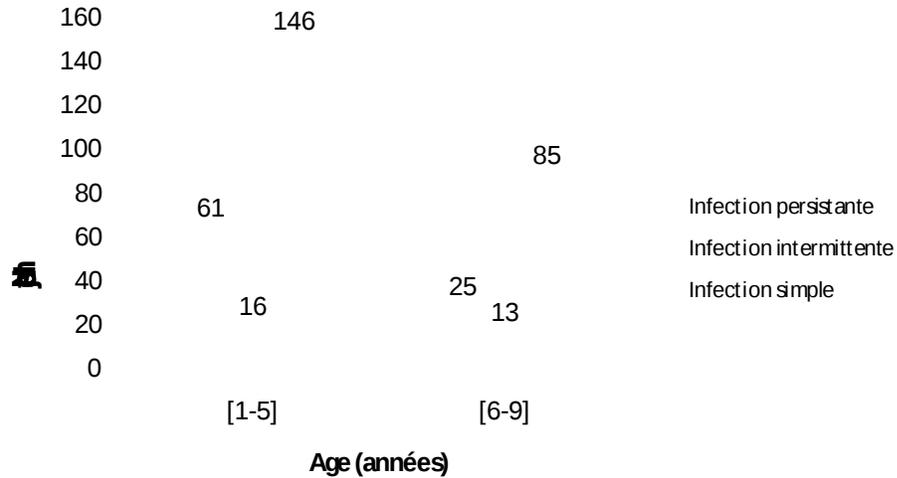
Nous avons divisé notre cohorte selon 3 catégories d'infections. Le nombre des enfants ayant eu une seule infection au cours de cette étude était plus élevé soit

67% (231/346) que celui des enfants ayant eu une infection persistante (plus d'une infection) soit 25% (231/346). Les enfants qui ont eu une infection intermédiaire représentent 8% (29/346).



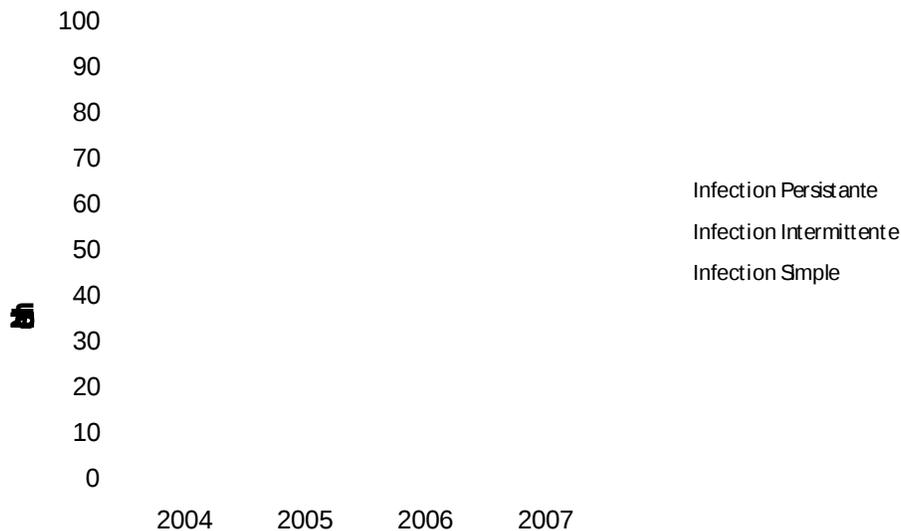
**Figure 15** : Répartition de chaque catégorie d'infection en fonction du sexe.

Le nombre des enfants de sexe masculin et de sexe féminin ayant eu une seule infection au cours de cette étude était plus élevé soit respectivement 66,32% (128/193) et 67,32% (103/153), que celui des enfants qui avaient eu plusieurs infections soient 24,88% (48/193) et 24,84%. Les enfants ayant eu une infection intermédiaire représentaient 8,80% (17/193) chez les garçons et 7,84% (12/153) chez les filles.



**Figure 16** : Répartition de la population d'étude en fonction des tranches d'âge.

Les enfants des tranches d'âge 1-5 ans et 6-9 ans ayant eu une infection simple étaient les plus représentés soient respectivement 65,47% (146/223) et 69,11% (85/123) que ceux qui avaient eu plusieurs infections soient 27,35% (61/223) et 20,32% (25/123) respectivement. Les enfants ayant eu une infection intermittente représentaient 7,18% et 10,57% respectivement.



**Figure 17** : Répartition des cas d'infections persistantes, intermittentes et simples en fonction des années (2004 à 2007).

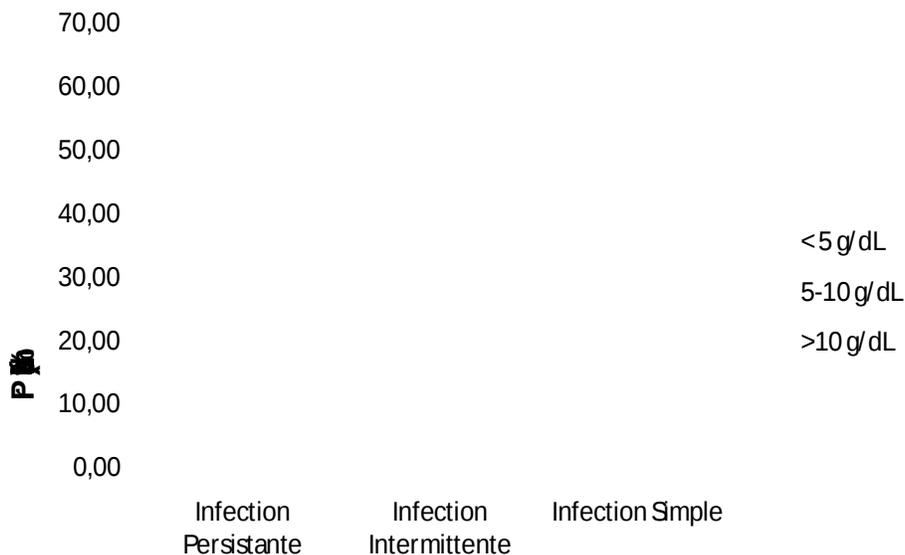
La figure montre une régression des cas d'infections persistantes et intermittentes de 2004 à 2007. Par contre nous n'avons pas observé une quelconque tendance des cas d'infection simples de 2004 à 2007. Dans l'ensemble les cas d'infections simples étaient les plus fréquentes de 2004 à 2007.

## 1.2 Les études cliniques :

Nous avons mesuré le taux d'hémoglobine et la fièvre chez les 346 enfants répartis selon les catégories d'infection.

### 1.2.1 L'anémie :

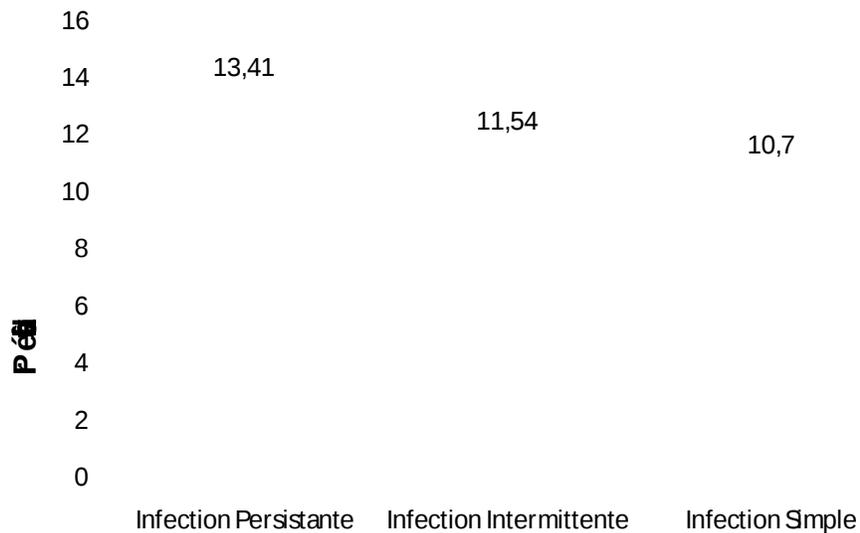
Dans notre étude, l'anémie sévère était définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 5g/dl et l'anémie modérée par un taux d'hémoglobine compris entre 5 et 10g/dl.



**Figure 18** : Fréquence de l'anémie dans la population.

L'observation de la figure montre une différence dans le degré d'anémie entre les groupes. Le taux d'Hb moins de 5g/dL, indiquant une anémie sévère est plus fréquent avec 11,63% (10/86) chez les enfants ayant une infection persistante que chez ceux ayant une infection simple avec 0,95% (2/211). La différence était hautement significative (Test exact de Fisher; valeur de  $p = 0,00011$ ).

### 1.2.2 La fièvre

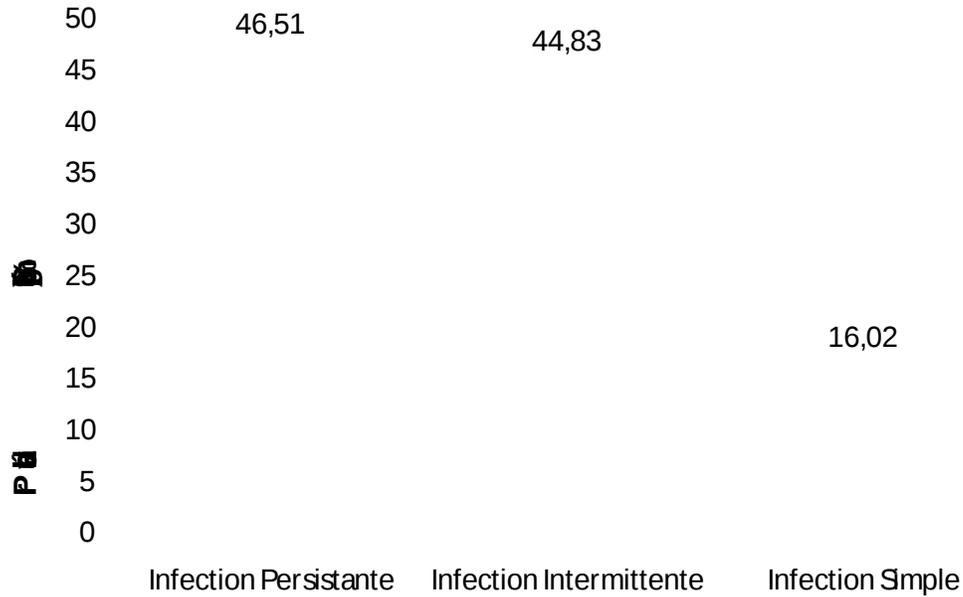


**Figure 19 :** Fréquence de la fièvre dans la population.

Cette figure montre une variation de la fréquence de la fièvre, entre 13,41% (11/82) chez les enfants ayant une infection persistante et 10,70%(3/26) chez les enfants ayant une infection simple. La différence entre la fréquence de la fièvre avec l'infection persistante et l'infection simple n'était pas statistiquement significative ( $\chi^2$  de Yates corrigé = 1,69 ; valeur de  $p = 0,193$ ).

### 1.2.3 La splénomégalie

Nous avons palpé la rate des enfants pendant les années d'étude. Elle témoigne de la chronicité des infections parasitaires en général et du paludisme en particulier.

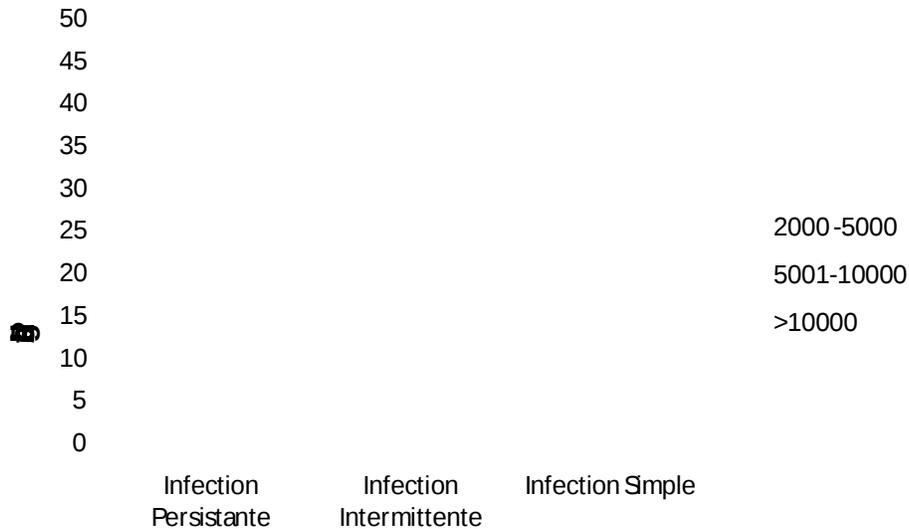


**Figure 20** : Distribution et fréquence de la taille de la rate.

La fréquence de la splénomégalie était 46,51% (40/86) ; 44,83 (13/29) et 16,02% (33/206) respectivement chez les enfants ayant une infection persistante, une infection intermittente et une infection simple. La différence entre la fréquence de la splénomégalie avec l'infection persistante et l'infection simple était statistiquement significative ( $\chi^2$  de Yates corrigé = 25,91; valeur de  $p = 17.10^{-8}$ ). La fréquence de la splénomégalie était comparable chez les enfants avec une infection persistante et une infection intermittente ( $\chi^2 = 0,003$  ;  $p = 0,953$ ).

### 1.3 Etudes parasitologiques

#### 1.3.1 La densité parasitaire

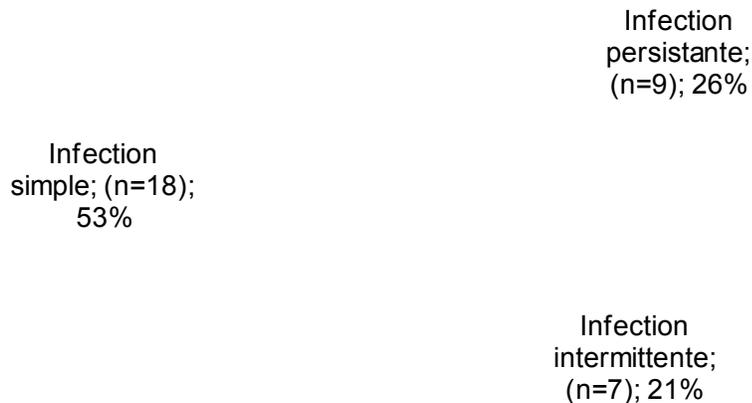


**Figure 21 :** Densités parasitaires et catégories de l'infection.

Les plus fortes parasitémies (>10 000 parasites/uL de sang) ont été enregistrées chez les enfants ayant une infection persistante 42,85% (36/84) suivi de ceux avec une infection intermittente 34,48% (10/29) et simple 29,43% (68/231). Les plus faibles parasitémies ont été observées chez les enfants ayant une infection simple.

### 1.3.2 La fréquence gamétoctaire

Selon le type d'infections parasitémiques chez les enfants, nous avons comparé la fréquence du portage des gamétoctes dans les catégories d'infection.

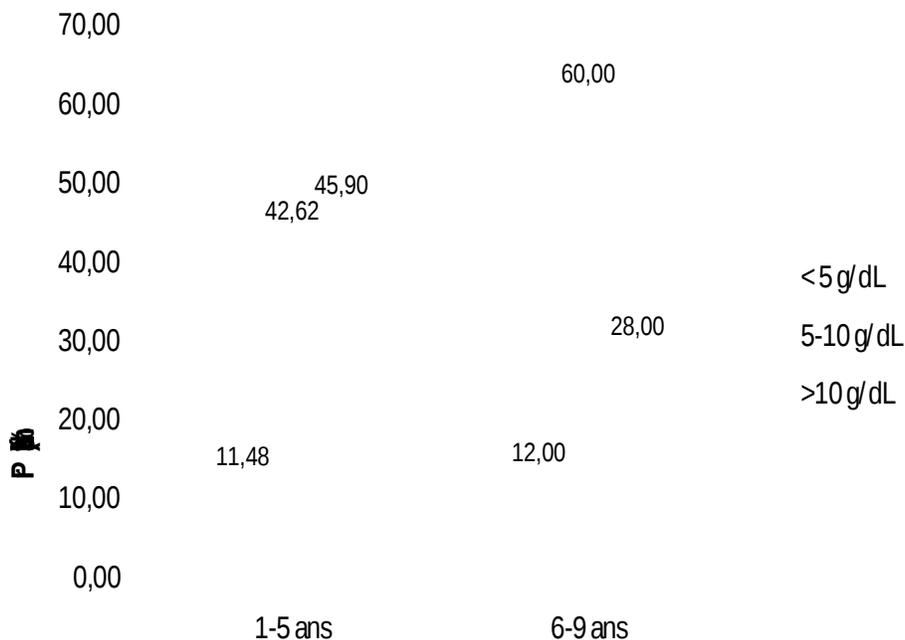


**Figure 22 :** Fréquence des porteurs de gamétocytes en fonction des catégories d'infection.

La fréquence du portage des gamétocytes était la plus élevée chez les enfants ayant eu une infection simple (53%) et la plus faible était observée chez les enfants ayant eu une infection intermédiaire (21%).

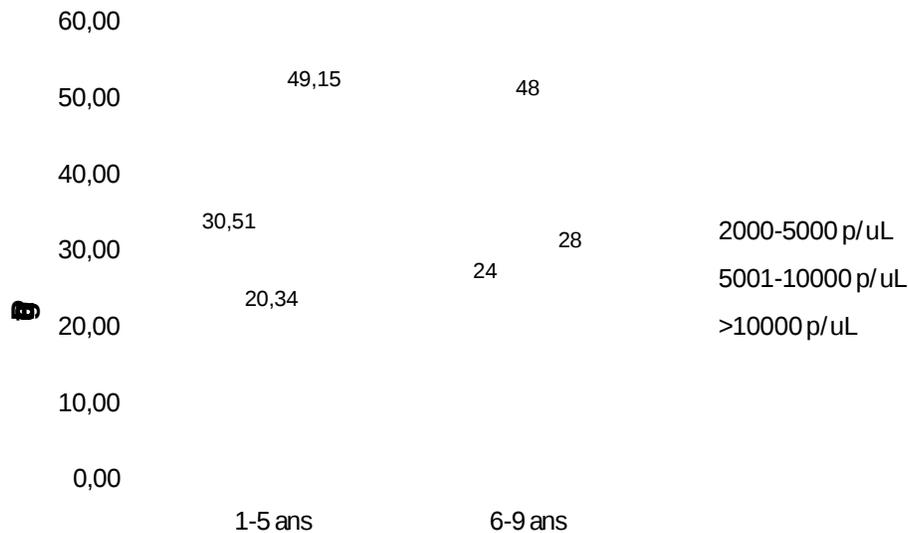
Nous avons retrouvé une différence significative entre l'infection unique et l'infection persistante ( $p = 0,000034$ ), puis entre l'infection unique et l'infection intermédiaire ( $p = 0,0011$ ).

Par contre, il n'y avait pas de différence significative ( $p = 0,516$ ) en terme de portage de gamétocytes entre les enfants ayant une infection persistante et ceux ayant une infection intermédiaire.



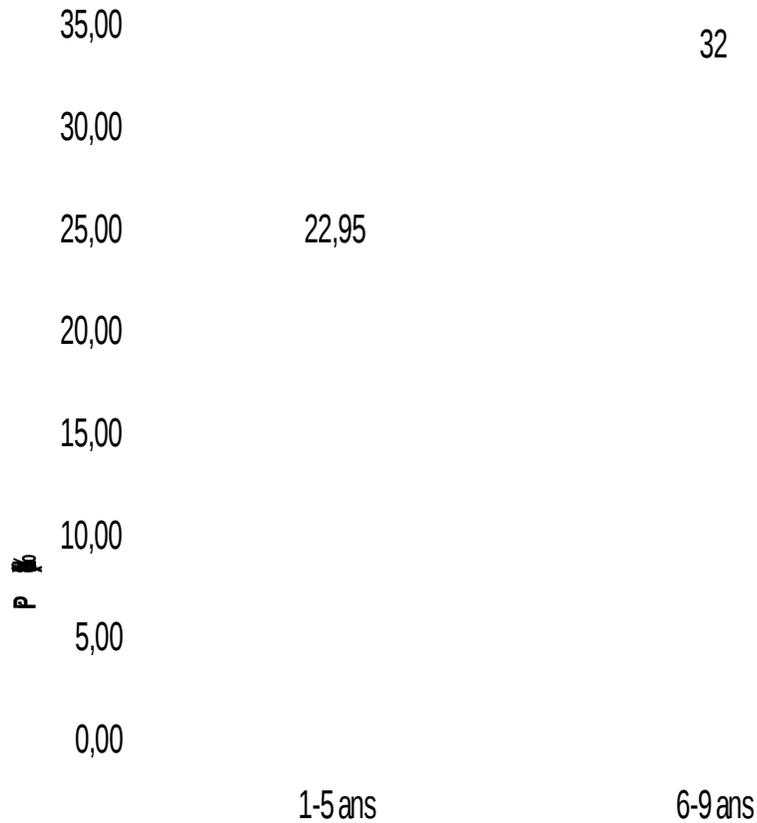
**Figure 23 :** Répartition des taux d'hémoglobine en fonction de l'âge chez les enfants ayant une infection persistante.

La fréquence de l'anémie sévère était comparable dans les deux groupes d'âge (1-5 ans et 6-9 ans) chez les enfants ayant une infection persistante ( $\chi^2=0,09$  ;  $p=0,763$ ).



**Figure 24** : Répartition des classes de parasitémies en fonction de l'âge chez les enfants ayant une infection persistante.

La proportion des enfants portant une charge parasitaire de *P. falciparum* > 10 000 parasites par microlitre de sang était plus élevée dans le groupe d'âge de 1-5 ans 49,15% (29/59) que celui de 6-9 ans 28% (7/25). La différence n'était pas statistiquement significative ( $\chi^2 = 2.403$  ;  $p=0,121$ ).



**Figure 25** : Fréquence de la fièvre en fonction des tranches d'âge chez les enfants ayant une infection persistante.

La fréquence de la fièvre était de 22,95% (14/61) dans le groupe de 1-5 ans et de 32% (8/25) dans celui de 6-9 ans chez les enfants ayant une infection persistante. La différence n'était pas statistiquement significative ( $\chi^2 = 0,36$  ;  $p = 0,547$ ).

**B. RESULTATS ANALYTIQUES****Tableau 1:** Relation entre la fréquence de l'anémie et les catégories d'infection dans la population.

Catégories		Anémiés	Non Anémiés	Total	%	OR	IC95%	P
Infection Persistante	Oui	51	35	86	59,30	2,56	1,50-4,38	0,00033
	Non	87	153	240	36,25			
Infection Intermittente	Oui	12	17	29	41,38	0,96	0,41-2,21	0,929
	Non	126	171	297	42,42			
Infection Simple	Oui	75	136	211	35,55	0,46	0,28-0,74	0,0011
	Non	63	52	115	54,78			

La fréquence de l'anémie chez les sujets ayant une infection persistante 59,30% (51/86) était plus élevée que chez les sujets ne faisant pas une infection persistante 36,25% (87/240). Cette différence était statistiquement significative ( $\chi^2 = 12,85$ ,  $p = 0,00033$ ).

Par contre, il n'y avait pas de différence statistiquement significative ( $p = 0,929$ ) entre la prévalence de l'anémie chez les enfants ayant une infection intermittente 41,38% (12/29), qui était moins élevée que chez ceux qui ne faisaient pas d'infection intermittente 42,42% (126/297).

La fréquence de l'anémie chez les sujets ayant une infection simple 35,55% (75/211) était moins élevée que celle des enfants qui n'avaient pas d'infection simple (persistante et intermittente) 54,78% (63/115). Cette différence était statistiquement significative entre les sujets ayant une infection simple et les sujets qui n'en ont pas ( $p = 0,0011$ ).

Nous avons comparé la fréquence de l'anémie entre les statuts des infections IP, II et IS. Il y a plus de sujets anémiés chez les enfants présentant une infection persistante que ceux ayant une infection simple (unique). Nous avons trouvé une

différence statistiquement significative ( $\chi^2 = 14,12$  ;  $p = 0,00017$ ). Il n'existait pas de différence significative entre les infections persistante et intermittente ( $p = 0,093$ ) et les infections intermittentes et simples ( $p = 0,54$ ).

L'analyse de ce tableau nous montre que l'anémie est liée au degré d'infections.

**Tableau 2** : Relation entre la fréquence de la fièvre et les différentes catégories d'infection.

Catégorie		Fièvre	Normal	Total	%	OR	IC95%	P
Infection Persistante	Oui	11	71	82	13,41	1,28	0,56-2,88	0,65
	Non	26	215	241	10,78			
Infection Intermittente	Oui	3	23	26	11,54	1,01	0,23 -3,80	0,75
	Non	34	263	297	11,4 4			
Infection Simple	Oui	23	192	215	10,69	0,80	0,38-1,73	0,67
	Non	14	94	108	12,96			

Nous avons observé que la fièvre était présente dans 13,41% (11/82) des cas d'infections persistantes. La différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,65$ ).

De même, La fréquence de la fièvre était de 11,54% des cas d'infections intermittente et il n'y avait pas de différence statistiquement significative ( $p = 0,75$ ).

Aussi, La fréquence de la fièvre était de 10,69% (23//192) des cas d'infections simples et il n'existait pas de différence statistiquement significative ( $p = 0,67$ ).

La comparaison de la fréquence de la fièvre entre les groupes de statuts IP, II et IS n'ont pas donné de différence statistiquement significative ( $p > 0,05$ ).

**Tableau 3** : Relation entre la densité parasitaire et les différentes catégories d'infection.

Statuts		Densité		Total	%	OR	IC95%	P
		2000-10000	>10000					
Infection Persistante	Oui	48	36	84	42,86	1,74	1,02 -2,98	0,043
	Non	181	78	259	13,11			
Infection Intermittente	Oui	19	10	29	34,48	1,06	0,44-2,51	0,954
	Non	210	104	314	33,12			
Infection Simple	Oui	162	68	230	29,57	0,61	0,37 -1,01	0,052
	Non	67	46	113	40,70			

La proportion de sujets ayant une densité parasitaire >10000 était de 42,86% (36/84) dans le groupe des infections persistantes, contre 30,11% (78/259) chez ceux qui n'avaient pas d'infection persistante. Nous avons trouvé une différence statistiquement significative ( $p = 0,043$ ).

La densité parasitaire était de 34,48% (10/29) des cas d'infection intermittente. Il n'existait pas de différence statistiquement significative ( $p = 0,954$ ).

Dans ce cas, la densité parasitaire était de 29,57% (68/230) des cas d'infections simples. Il n'existait pas de différence statistiquement significative ( $p = 0,052$ ).

La comparaison des classes de densités parasitaires entre les groupes de statuts a montré une différence statistiquement significative entre les infections persistante et simple ( $p = 0,026$ ). La comparaison entre les autres groupes n'a pas donné de différence statistiquement significative ( $p > 0,05$ ).

**Tableau 4** : Relation entre la fréquence de l'hypertrophie de la rate et les différents statuts.

Catégorie		Splénomégalie	Non Splénomégalie	Total	%	OR	IC	P
Infection Persistante	Oui	40	46	86	46,51	3,57	2,03-6,30	0,000
	Non	46	189	235	19,6			
Infection Intermittente	Oui	13	16	29	44,9	2,44	1,05-5,66	0,037
	Non	73	219	292	25			
Infection Simple	Oui	33	173	206	16,01	0,22	0,13-0,39	0,000
	Non	53	62	115	46,08			

En comparant l'infection persistante avec les autres catégories, la splénomégalie était plus fréquente chez les enfants présentant une infection persistante soit 46,51% (46/86) des cas, et cela était statistiquement significative ( $p = 0,00000$ ).

En comparant l'infection intermittente avec les autres catégories, la splénomégalie était de 44,9% (13/29) chez les enfants ayant une infection intermittente, d'où la différence était statistiquement significative ( $p = 0,0375$ ).

Nous avons observé 16,01% (33/206) des cas de splénomégalie chez les enfants ayant une infection simple. La différence était statistiquement significative entre l'infection simple et les autres catégories d'infection ( $p = 0,0000$ ).

La comparaison de la fréquence de la splénomégalie entre les groupes de statuts IP, II et IS a montré que la différence était statistiquement significative ( $p=0,00000$ ) entre l'infection persistante et l'infection simple et de même entre l'infection intermittente et l'infection simple ( $p=0,000251$ ).

## **COMMENTAIRES ET DISCUSSION**

## **1. Méthodologie**

Au cours de cette période, nous avons étudié l'épidémiologie de l'infection palustre dans le village de Missira pendant quatre années successives de 2004 à 2007.

Le choix de Missira se justifie par son accessibilité en toute saison car il est situé à environ 50km à l'Est de Kolokani. En plus il est dans une zone d'endémie palustre et a servi de cadre à l'essai clinique de l'ivermectine contre l'onchocercose [62].

Notre étude constitue une étude rétrospective durant une période de trois années sur les enfants de 1 à 9 ans de ce village. Cette étude a porté sur cette tranche d'âge car elle constitue la couche la plus touchée par le paludisme à Missira.

Pour les besoins de l'étude, nous avons construit un centre de santé, qui en dehors de l'étude constituait un grand soulagement sur le plan sanitaire pour la population puisque le centre de santé le plus proche de Missira est à 8 km.

Les données sociodémographiques et cliniques étaient collectées au moyen d'une fiche d'observation individuelle et standardisée, et élaborées suivant les objectifs de l'étude. Elles sont issues de l'anamnèse et de l'examen clinique et sont consignées sur une fiche d'enquête. L'examen clinique consistait en une appréciation de la température et de la taille de la rate. Nous avons exploré les paramètres parasitologiques et hématologiques. Puis, selon leur tableau clinique, nous avons effectué un traitement adéquat.

## **2. Caractéristiques de la population d'étude**

- **Age et sexe**

Sur les cas d'infections simples, notre échantillon était constitué de 231 enfants âgés de 1 à 9 ans tous du village de Missira. Les enfants des tranches d'âge 1- 5 ans

et 6- 9 ans étaient les plus rencontrés avec 65,47% et 69,11%. Par contre sur les cas d'infections persistantes, les enfants des tranches d'âges 1- 5 ans et 6- 9 ans représentaient respectivement 27,35% et 20,32% (**Fig. 16**). Cela nous montre que les enfants faisaient plus d'infections uniques que d'infections persistantes et intermédiaires.

Il y'avait plus de garçons et de filles sur les cas d'infections simples, soit 66,32% et 67,32% avec un ratio de 1,24 en faveur des garçons (**Fig15**).

En 2004, nous avons trouvé une relation entre la présence d'infection simple et l'âge. Et le groupe d'âge de 1-3 ans était le plus touché avec 65,71% (**Fig17**). Cela était prévisible car les enfants de moins de 5ans sont les plus faibles sur le plan immunitaire [65].

Par contre en 2007, cette fréquence a diminué de 14,29% (**Fig17**). Nous pouvons peut être expliqué ces différences entre 2004 et 2007 par la présence d'une équipe médicale permanente dans le village. Ce qui favorise la prise en charge correcte de l'infection.

### **La fréquence de l'infection palustre**

L'accès palustre simple a été la forme clinique la plus rencontrée avec 67% avec les enfants ayant une infection simple, contre 25% chez les enfants ayant une infection persistante et 8% chez les enfants ayant une infection intermédiaire pendant notre période d'étude. (**Fig14**)

Contrairement à nos résultats, Cedrick J.M a trouvé dans son étude 42,26% et 56,82% en 2004 et en 2005.

Toutes les espèces plasmodiales ont été observées à Missira sauf *P. vivax* et *P. ovale*. La formule parasitaire obtenue dans notre localité d'étude indique une prédominance de *P. falciparum* avec 97% [66]. Ce qui est conforme aux résultats antérieurs enregistrés au Mali [34,67]. A Dakar selon Diallo et al, l'infection

palustre était due uniquement à *P. falciparum*. Mamadou K. [68] à Missira avait retrouvé *P. falciparum* à 98,02% en 2004 et à 94,74% en 2005.

- **L'anémie**

D'une manière générale, il y'avait plus d'anémie chez les enfants présentant une infection persistante avec une fréquence de 11,63%, que chez les enfants ayant une infection intermédiaire (10,34%) ou simple (0,94%) (**Fig18**).

Dans notre étude, nous avons trouvé une différence statistiquement significative ( $p= 0,00033$ ) entre l'infection persistante et les autres catégories d'infection, de même entre l'infection simple ( $p = 0,0011$ ) et les autres dans la fréquence de l'anémie. Par contre il n'existait pas de différence statistiquement significative ( $p=0,929$ ) entre l'infection intermittente, et les autres catégories d'infection (**Tab1**). L'anémie pourrait non seulement être provoquée par l'accès palustre persistant mais aussi par l'accès palustre simple. La relation entre l'anémie et le paludisme a été étudiée, des cytokines telles que le TNF- $\alpha$  agirait sur la moelle osseuse en entraînant un dysfonctionnement de l'érythropoïèse [69]. Ainsi, il se pourrait que la persistance de l'infection entraînerait une production continue de cette cytokine et permettant l'installation de l'anémie. De même elle peut être provoquée par d'autres maladies comme les hémoglobinopathies (drépanocytose), les parasitoses intestinales et la malnutrition.

- **La fièvre**

La fièvre était présente chez 13,41% des enfants ayant une infection persistante contre 11,54% chez les enfants ayant une infection intermittente et 10,70% chez les enfants présentant une infection simple (**Fig19**). Les sujets présentant une fièvre durant notre passage n'étaient pas nombreux. Ces taux sont plus élevés que celui trouvé par Yalcouye à Sotuba (4,9%) [15].

Nous avons remarqué que la fièvre augmentait avec le degré d'infection; plus l'infection est persistante, plus la fièvre est élevée. Nous devons dire aussi qu'une parasitémie élevée était plus fréquente chez les enfants ayant une infection persistante. Nous n'avons pas trouvé de relation significative ( $p = 0,510$ ) entre l'infection persistante et les autres catégories d'infection dans la prévalence de la fièvre (**Tab2**).

- **La parasitémie**

Les fortes parasitémies ( $>10000$  parasites/mm<sup>3</sup>) représentaient 42,85%% chez les enfants ayant une infection persistante contre 34,48% chez les enfants ayant une infection intermédiaire et 29,43% chez les enfants présentant une infection unique (**Fig21**). Un résultat similaire a été trouvé par Mamadou K. [68]. Nous avons observé dans notre étude que plus l'infection est persistante, plus la parasitémie est élevée. La fréquence des fortes parasitémies ( $>10\ 000/$  uL) des infections persistantes était plus élevée chez les enfants âgés de 1-5 ans (49,15%) que ceux de 6-9 ans (28%). Cependant, nous n'avons pas observé de différence statistiquement significative ( $p=0,121$ ). L'explication serait que les cellules mémoires ne sont pas encore développées dans les premières années de leur vie. Leur organisme n'a pas été en contact avec tous les antigènes divers qui constituent le répertoire antigénique de la population de *P. falciparum*.

Connaissant la pluviométrie à Missira (650mm) [66], nous pouvons expliquer ces différences par la relation entre la pluviométrie et l'infection persistante.

Une augmentation de la pluviométrie peut entraîner une multiplication des gîtes larvaires avec une forte prolifération de la population anophélienne aboutissant à une augmentation du nombre de piqûres infectantes par habitant. L'association de ces facteurs peut exposer d'avantage les enfants de 1 à 5 ans qui n'ont pas encore

acquis leur prémunition contre le paludisme et entrainer par la suite de forte parasitémie.

Nous avons obtenu une différence statistiquement significative ( $p=0,043$ ) entre l'infection persistante et les autres catégories d'infection (**Tab3**). Ce qui évoque que dans l'infection persistante, il ya une exposition constante des piqures de moustiques, d'ou la fréquence reste élevée. Par contre dans l'infection simple, les enfants n'ayant pas été en contact d'une exposition continue de piqures de moustiques, n'ont pas encore acquis une immunité d'où une parasitémie faible. Le taux de portage gamétocytaire était le plus élevé chez les enfants ayant une infection simple avec 53%. Il est resté inférieur à 21% chez les enfants ayant une infection intermédiaire (**Fig22**). Mamadou K. [68] au cours de son étude avait trouvé un indice gamétocytaire qui variait entre 3,27 et 15,47%, Nathalie M. avait retrouvé 0,48% en 2004 et 1% en 2005 à Ménaka.

Nous avons observé une différence statistiquement significative entre l'infection persistante et l'infection unique ( $p = 0,000034$ ) puis entre l'infection intermédiaire et l'infection unique ( $p = 0,0011$ ). Par contre il n'existait pas de relation entre l'infection persistante et l'infection intermédiaire ( $p = 0,516$ ) (**Fig22**).

- **La splénomégalie**

La splénomégalie était restée plus élevée chez les enfants ayant une infection persistante avec 46,51% contre 44,82% des enfants ayant une infection intermédiaire et 16,01% chez les enfants ayant une infection simple (**Fig20**). Cédric J.M a trouvé que les indices spléniques les plus élevés se retrouvaient à Missira, et la fréquence oscille entre 11,78% et 13,25%. Ceci pourrait s'expliquer par l'intensité de l'infection palustre. La rate sera très sollicitée pour débarrasser l'organisme des hématies parasités et des débris parasitaires [70]. Et cette forte parasitémie est plus observée chez les enfants de moins de 5 ans par faute d'une

immunité solide. En zone hyper-endémique la prémunition est atteinte autour de 9 ans [11].

Il existe une relation hautement significative entre l'infection persistante et les autres catégories d'infection dans la prévalence de la splénomégalie à Missira avec ( $p=0,000$ ) (**Tab4**). Ceci peut s'expliquer par le fait que cette grande rate palpable témoigne l'état d'hyperactivité qui est la résultante des destructions des formes plasmodiales. Aussi la chronicité de l'infection palustre fait que la rate est constamment sollicitée pour l'élimination des globules rouges parasités en l'absence d'une clairance parasitaire thérapeutique

## **CONCLUSION**

Les fréquences des infections palustres persistantes, intermittentes et simples étaient respectivement de 25%, 8% et 67% (**Fig1**). L'infection palustre simple était la plus fréquente chez les enfants âgés de 1 à 9 ans.

Les fréquences de la splénomégalie des accès palustres persistantes, intermittentes et simples étaient de 47%, 15% et 38% (**Fig20**). Et celles de l'anémie sévère étaient de 67%, 20% et 13% (**Fig18**).

La fièvre était plus fréquente chez les enfants faisant un accès palustre multiple soit 13,41% (**Fig19**). Les fortes parasitémies étaient plus fréquentes chez les enfants ayant une infection persistante avec 42,85% (**Fig21**).

Au vue de ces résultats, nous concluons que :

Durant les 4 années de notre étude, nous avons trouvé que la persistance de l'infection ne protège pas contre le paludisme, puisque les signes comme l'anémie, la fièvre et la forte parasitémie sont observées.

## **RECOMMANDATIONS**

### A/Aux autorités administratives, politiques et sanitaires

- ✓ Intégrer les aspects des infections persistantes, intermittentes et simples dans les stratégies de lutte contre le paludisme (prise en charge des malades),
- ✓ Permettre l'accessibilité aux antipaludiques surtout dans les régions les plus éloignées,
- ✓ Renforcer les capacités nutritionnelles,
- ✓ Octroyer une aide aux centres de recherche contre le paludisme pour accélérer la mise sur pied d'un vaccin contre le paludisme.

### B/A la population

- ✓ Lutter contre les vecteurs du paludisme en promouvant la lutte contre l'insalubrité et en détruisant les gîtes larvaires naturelles, artificielles et des anophèles adultes par les insecticides,
- ✓ Utiliser les moustiquaires imprégnées d'insecticides,
- ✓ Amener les enfants au centre de santé dès les premiers signes afin de minimiser les complications,
- ✓ Fermer les portes et fenêtres dès le crépuscule jusqu'à l'aube, porter des vêtements longs et éviter les promenades nocturnes.

C/Au LBMA

- ✓ Faire une étude moléculaire au cours du paludisme infection persistante, intermittente et simple à Missira,
- ✓ Etudier l'immunogénicité du paludisme dans le village de Missira,
- ✓ Continuer les études sur le terrain afin de déterminer les différents éléments pouvant modifier la transmission du paludisme dans les zones éco-climatiques du Mali.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. **GENTILLINI M., DUFFLO B.** Paludisme. In medecin tropical Ed, Flammarion, 1993 81-108.
2. **ANPNYME:OMS:** Répartition géographique du paludisme.
3. **BRUNEEL F, THELLIER M, ELOY O, MAZIER D, BOULARD G, DANIS M, BEDOS JP.** Intensive Care Med 2004 sep, 30(9):1851-2.Epub 2004 Jul 16.
4. **MARQUES HH, VALLADA MG, SAKANE PT, BOULOS M.** [Congenital Malaria. Case reports and a brief review of literature].J Pediatr (Rio J).1996 Mar-Apr, 72(2):103-5.Poruguese.
5. **KENYA.** Ministry of Health. Malaria Control Programme.Epidemiologie of malaria in Kenya. Afr J Med Pract.1994 Mar-Apr; 1(1):5-6.
6. **ODDOUX, OLIVIER** - (2010-10-21) / UHP - Université Henri Poincaré - Développement d'une technique de PCR en temps réel pour le diagnostic d'espèce de *Plasmodium knowlesi*.
- 7.**GROVER-KOPEC E,KAWANO M,KLAVER RW,BLUMENTHAIL B,CECCATO P,CONNOR SJ.** All online porational rainfall-monitoring resource for epidemic malaria early warning systems in Africa. Malar J.2005 Jan 21 ;( 1):6.
8. **WORLD MALARIA SITUATION IN 1994.** Part III.Wkly Epidemiol Rec.1997 Sep 19; 72(38):285-90.
9. **WAHLGREN M, PERLMANN P 1999.** Malaria, Molecular and Clinical Aspects. Harwood Academic Publishers, pp ix-x

- 10. BREMEN J. (2001)** the ears of the hippopotamus: manifestations, determinants, and estimates of the malaria burden. Am J. Trop.Med.Hyg 64(1, 2) S, 1-11.
- 11. DOUMBO O.** Epidémiologie du paludisme au mali. Etude de la chloroquine-résistance. Essai de stratégie, contrôle basé sur l'utilisation des rideaux imprégnés de permethrine associée au traitement systématique des accès fébriles. Thèse de doctorat, science biologiques (parasitologie, pathologie, écologie), MONPELLIER, 1992
- 12. DEMBELE G.** Place du paludisme dans les hospitalisations pédiatriques à l'Hôpital Gabriel Touré durant 12 mois. Thèse de Méd., Bamako, 1991.95p
- 13. DIAWARA S.** hémoglobinopathie C et paludisme chez les enfants dans les services de Pédiatrie du CHU de Gabriel Touré de Bamako. Thèse, Med, Bamako, 1997.
- 14. HAIDARA A Y.** Place du paludisme dans les syndromes fébriles. Médecine interne de l'Hôpital du point G. Thèse, Med, Bamako, 1989.
- 15. KAYENTA O K.** Epidémiologie du paludisme et évaluation du traitement de l'accès palustre simple a la chloroquine dans le village de Donéguébougou. Thèse, Med, Bamako, 1997.
- 16. BERNARD J. et al.** Abrégés d'hématologie. 8eme Edition. Masson Paris. 1996.
- 17. DEMBELE H.** Paludisme et grossesse, saisonnalité et relation avec petits poids de naissance à Bougoula Hammeau (Sikasso, Mali). Thèse, Med, Bamako, 1995.
- 18. DICKO A.A.** épidémiologie du paludisme dans la région de Mopti en vue de l'élaboration d'un programme régional de lutte. Thèse, Med,

Bamako, 1992.

**19. DICKO M.** Anémie par carence en fer, en vitamine B12 et en folates : Aspects diagnostiques et thérapeutiques en médecine interne. Thèse, Med, Bamako, 1997 ..

**20. HULSEBOS CV, LEEMANS R, HALMA C, DE VRIES T W.** splenic epithelial cysts and splenomegaly : Diagnostic and management. Netherland Journal of Medicine, 1998 ; 53 : 80-84.

**21. GENTILLINI M.** *Medicine Tropical*. 4ème Edition: Flammarion, Paris ; 1986

**22. TIMITE KONAN M, KOUAME K-J, KONAN A, AMOMLAMOFI, OULAI S, ANDOLF J, TOURE M, ASSI-ADAOU J.** Etiologies de splénomégalias de l'enfant. Abidjan (Cocody). *Ann Pediatric, journal of Pediatric*. 1992 ; 134 : 245-247.

**23. NIAMBELE I.** Splénomégalie chronique de l'adulte. Thèse, Med, Bamako, 1977.

**24. KAYENTA O B M.** La splénomégalie en zone rural à Sélingué. Thèse, Med, Bamako, 1980.

**25. TRAORE M A.** Analyse de la situation du paludisme au mali et les stratégies des formes graves et compliqués dans le service de Pédiatrie de l'Hôpital de Gabriel Touré. Thèse, Med, Bamako, 2001.

**26. WEATHERALL D J, ABDULLA S.** The anemia of *Plasmodium falciparum* malaria. *British medical Bulletin*, 1982; 38, 147-158.

**27. ANN O'FEL.** *Parasitologie Mycologie*. 1er Edition. Format Utile; Paris.96-97

**28. GILLES H.M, LAWSON J.B, SBELAS M, VOLLER M.** Malaria, anemia and pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol* 1969; 63: 245-263

**29. CARME B.** facteurs de gravite du paludisme en Afrique sub-saharienne. Aspects épidémiologiques. Méd Afr Noire, 1995 ; 41 : 729-735.

**30. BOUVIER P, DOUMBO O, BRESLOW C F, DELLE Y, MARIS A, PICQUET M, KOURIBA B, DEMBELE H K, ROUGEMENT A.**

Seasonality, malaria and impact of prophylaxis in a West African Village: does high parasite density predict fever incidence. Am J Trop Med. 1997 b ; 145 : 850-857

**31.MOUCHE J, CARNEVALE P, COOSEMANS M et coll.** Typologie du paludisme en Afrique. Cahiers de santé, 1993 ; 3 : 220-238.

**32. BRINKMAN U, BRINKMAN A.** Malaria and health in Africa: the present situation and epidemiological trends. Trop Med Parasitol. 2003, Oct ; 42: 204-21

**33. BAGAYOKO M W.**Paludsime sévère en milieu hospitalier de Bamako (Centre hospitalier Mère-enfant : le Luxembourg) : Diversité et masse allotypique de Merozoite surface proteine-1 de P.falciparum.

Thèse de pharmacie Bamako ; 2003.

**34. KOITA O.** Contribution à l'étude épidémiologique du paludisme le long du tronçon de la route transsaharienne au Mali de Plasmodium falciparum par l'utilisation de l'hydrogène tritié (3T) le verapamil.Thèse, Pharm., Bamako, 1988

**35. GENTILLINI M.** Médecine Tropicale.4ieme Edition : Flammarion, Paris ; 1986

**36. ADAM C., GENITEAU M., GOUGEROT-POCIDALO M.,  
VERROUST P., LEBRAS J., GIBERT C. ET MOREL-MAROGER L.-**

Cryoglobuline, circulating immune-complexes and complement activation in  
cérébral malaria.-Infect. Immun., 1984, 31, 530-535.

**37. SEED T.M ET KREIER J.P.-**Erythrocyte destruction mechanisms in Malaria.  
In Malaria. - Academic Press, edit. London, 1980, 2, 1-46.

**38. AMBROISE THOMAS P, CARNEVAL P, FELIX ET MOUCHET J :**

Le Paludisme : Encyclopédie Médico-chirurgicale, 1984,8089 A 10 P 1.

**39. EVINCE ZOUGRANA :**

« Etude de l'efficacité hématologique, clinique, et parasitologique de la  
Chloroquine (dans le village de Donebougou) et de la Sulfadoxine Pyriméthamine  
dans le traitement de l'accès palustre de l'enfant dans la région de Bobo-  
Dioulasso.»

Thèse de Pharmacie, Bamako, 2001.

**40. RAPPORT** d'un groupe d'étude de l'OMS sur la mise en œuvre du plan  
mondial d'action pour la lutte contre le Paludisme (19-3-2000).

**41. Mc GREGOR I .A, GILLES .H.M, WALTERS.J.M, DAVIS. A.M and  
PEARSON F.A:**

“Effects of heavy and repeated malaria infectuous an Gambia infants and  
children.” British Medical, 1956, i i.686-692.

**42. SRICHA.KULT, PANICK BURTN and JEUM TRAKULP:**

“Bone marrow changes in human malaria”

Anal of Tropical Medecine and parasitlogy, 1987, 40-51.

**43. WEAT HERRAL.D.J and ABDALLA S:** “The anemia of *P.falciparum*  
malaria.” British medical bulletin 1992, 38,147-151.

**44. ABDALLA S, WEAT HERRAL D J, WICKRAMA SINGHES N, and**

**HUGES M:** British medical, journal of hematology, 1980, 46,147-183.

**45. EKVALL .H:**”Malaria and anemia.” Hematology. March 2003, 10,108-114.

**46. BOURE P:**”Paludisme et Grossesse.” Malaria .A2. 1995, 3, 9-12.

**47. DIALLO D, YVART J, ARCHAMBEAUD M.P, DICCOT B, KALITKA F, DIAKITE S et J L.** « Incidence de la carence martiale chez la femme enceinte au Mali répercussion chez le nouveau-né. »

Médecine Afrique Noire, 1991, 38,408-412.

**48. NIANGALY F :**

« Efficacité de la chloroquine et la Sulfadoxine pyrimethamine au cours de la grossesse en zone péri-urbaine de Bamako.

Thèse de Pharmacie, Bamako, 2003.

**49. DEMBELE H :**

« Paludisme et grossesse, saisonnalité et relation avec le petit poids de naissance à Bougoula (Sikasso)

Thèse de Médecine, Bamako, 1995.

**50. DICKO.A.M :**

“Epidémiologie du Paludisme dans la région de Mopti en vue de l’élaboration d’un programme régional de lutte. »

**51. DANIS M, MOUCHET J.** Paludisme. Edition Ellipses/Aupelf. Paris; 1991.

**52. WHITE N J:** “Preventing anti malaria drug resistance through combinations.” Drug Resistance Updates, 1998, 1, 3-9.

**53. FITCH, C .D (1972)** Proc; Helminth. Soc .Washington 39,265-27.

**54. GUY C.** Physiopathologie du paludisme à Plasmodium Falciparum.

Cahier de santé, 1991, 1 : 117-123.

**55. BASCO L. K, ROGUERI C, LE BRAS J.**

Molécules anti-paludiques : mécanismes d'actions, mécanisme de résistances, relations structure-activité des schizontocides. Editions Masson ; Paris. 1992.

**56. THERESE DURIEZ, LUCIEN DUJARDIN, DANIEL AFCHIN.**

Les antiparasitaires. Dernière mise à jour: 11/03/03; 9:21:46

Adresse électronique: [www.arachosia.univ\\_lilli2.fr](http://www.arachosia.univ_lilli2.fr) consulté le 05/05/2011.

**57. BUTCHER G A.** Antimalarial drugs and the mosquito transmission of plasmodium. International Journal for Parasitology, 1997; 27: 975-987.

**58. BELEC L, BOUREE P, TESTA J et al.** Extension of multiples drug resistant *Plasmodium falciparum* malaria in Africa case. Biomed Pharmacoter, 1989; 43: 699-702.

**59. WHRITE N.J, KRISHNA S.** Treatment of Malaria: some considerations and limitations of current method of assessment. Trans R Soc Med Hyg. 1989; 83: 767-777.

**60. DOUMBIA O.** Paludisme au Mali, passé, présent et avenir. Thèse, Med, 1997. |

**61. BISSAN Y.** Bio-écologie de *Simulium damnosum* S.L. (Diptéria-simuliidae) en zone de savane soudano sahélienne, région de la boucle de Baoulé (Missira-cercle de Kolokani). Incidence sur la transmission de l'onchocercose. Thèse, 3<sup>ème</sup> cycle en Biologie Animales-Ecologie, Bamako ; 1985.

**62. KOITA O, DAO S, BAGAYOKO M W, KALOGA M, KEITA M, DIALLO I O, KROSTAD D J.** Utilisation des Marqueurs

Polymorphiques de MSP-1 dans la Description Epidémiologique du

Paludisme en Zone de Savane du Nord du Mali, Missira, Kolokani. Am J Trop Hyg. 2001, Oct; 55: 424-29.

**63. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE**

Parasitologie médicale : techniques de base pour le laboratoire, 1993, OMS, Genève.

**64. PHILLIPS R.E, and PASVOL G.** Anemia

of *Plasmodium falciparum* malaria .Baillere's clin. Hematology. 1992; 5: 315-30.

**65.SURYA KS,RANA C,KAUSIK C,SUDHANSHU SP,VINOD KS,PRAJESH KT,SANJIB M,SAROJ KM,TRIDIBES A,BHABANI SD,AND CHETAN EC.**

Epidemiology of malaria transmission and development of natural immunity in a malaria-endemic village, an Dulakudar, in Orissa State, India.Am.J.Trop.Med.Hyg 71 (4) 2004; pp.457-465.

**66. CEDRICK.J.J.MBASSI.** Etude comparative des indices paludométriques et cliniques de Bamako, Dioro, Ménaka et Missira.

Thèse de médecine Bamako ; 2010.

**67. MOUCHE J., CARNEVALE P., COOSMANS M. et coll.** Typologie du paludisme en Afrique. Cahiers de santé, 1993 ; 3 :220-238.

**68. KEITA M.** Variations saisonnières des aspects épidémiologiques et cliniques du paludisme à Missira (Kolokani) en 2004 et 2005.

Thèse médecine Bamako ; 2007.N° **07-M-89**.

**69.** Atkinson SH, Rockett KA, Morgan G, Bejon PA, Sirugo G, O'Connell MA, Hanchard N, Kwiatkowski DP, Prentice AM. Tumor necrosis factor SNP

haplotypes are associated with iron deficiency anemia in West African children.  
Blood. 2008 Nov 15; 112(10):4276-83.

**70. DAVID PH, MARCEL H, LOUIS HM, IROKA JU, AND LYNETTE DO.**

Parasite sequestration in Plasmodium falciparum malaria: Spleen and antibody modulation of cytoadherence of infected erythrocytes. Proc Natl Acad Sci USA. Vol.80, 1983 August: pp.5075-5079.

## **Fiche signalétique**

Prénom : Kandja  
Nom : TRAORE  
Titre : Relation des infections à *P. falciparum* et les symptômes palustres chez les enfants (1 à 9 ans) à Missira (Kolokani).  
Année universitaire : 2010/2011  
Ville de soutenance : Bamako/Mali  
Pays d'origine : Mali  
Lieu de dépôt : Bibliothèque FMPOS  
Secteur d'intérêt : Parasitologie

**Résumé :** Nous avons pour objectif d'examiner l'impact des infections parasitémiques persistantes, intermittentes et simples sur l'anémie, la fièvre et la splénomégalie chez une cohorte d'enfants âgés de 1 à 9 ans dans une zone d'hyperendémie à *P. falciparum* (Missira). Notre étude était rétrospective et portait sur des données recueillies entre 2004 et 2007 à Missira (Kolokani) et nous avons procédé à des examens cliniques et biologiques (goutte épaisse, frottis mince, taux d'hémoglobine). Nous avons retrouvé la prévalence palustre la plus élevée chez les enfants ayant une infection simple (66,76%) et la plus basse chez les enfants ayant une infection intermittente (8,38%) et *P. falciparum* était l'espèce prédominante. Il y'avait plus de sujets anémiés chez les enfants ayant une infection persistante que ceux ayant une infection simple. Néanmoins 13,41% des enfants une infection persistante étaient fébriles contre 10,70% des enfants ayant une infection simple. La fréquence de la splénomégalie la plus élevée était observée chez les enfants ayant une infection persistante (46,51%) et la plus basse chez les enfants ayant une infection simple (16,01%). Les fortes parasitémies ( $>10000/\text{mm}^3$ ) représentaient 42,85% chez les enfants ayant une infection persistante contre 34,48% chez les enfants ayant une infection intermittente. Il y'avait une relation statistiquement significative entre l'anémie et les infections persistantes ( $p=0,00033$ ), de même qu'entre la densité parasitaire et l'infection persistante. Nous avons observé une augmentation significative de la splénomégalie avec l'infection persistante ( $p=0,000$ ). Ainsi donc, l'anémie, la fièvre, la splénomégalie la positivité de la goutte épaisse étaient corrélés avec les différentes catégories d'infections : persistante, intermittente et simple.

Mots clés : Paludisme, Enfants, Persistant, intermittent, simple

CARD-INDEX

First name: Kandja  
Name: TRAORE  
Title: Relation of infection with *P. falciparum* malaria and symptoms in children (1-9 years) to Missira (Kolokani).  
Academic year: 2010/2011  
Town of defence: Bamako/Mali  
Country origin: Mali  
Depository: Library FMPOS  
Area of interest: Parsitology

Summary:

Our study aims to examine the impact of persistent parasitemia infections, intermittent and unique on anemia, fever and splenomegaly in a cohort of children aged from 1 to 9 years old in an hyperendemic area of *P. falciparum* (Village of Missira:kolokani). Our study is retrospective and data collected are between 2004 and 2007. We have performed clinical and laboratory examinations (thick and thin smear, hemoglobin). We found the highest malaria prevalence in children with a single infection (66.76%) and lowest in children with intermittent infections (8.38%) and *P. falciparum* was the predominant species. We observed more anemic subjects in children with persistent infection than those with single infection ( $p = 0.00033$ ). However 13.41% of children had persistent infection against 10.70% of febrile children with a simple infection. The frequency of splenomegaly was the highest observed in children with persistent infection (46.51%) and lowest in children with a single infection (16.01%). The high parasitemia ( $> 10000/\text{mm}^3$ ) group proportion was 42.85% in children with persistent infection against 34.48% in children with intermittent infection ( $p\text{-value} = 0.000$ ). We observed a significant increase of anemia, fever, splenomegaly and high parasitemia were positively correlated with persistent infection.

Keywords: Malaria, Children, Persistent, intermittent, single infection.